Cebrim
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

BOLETIM
Farmacoterapêutica

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - Cebrim/CFF • ISSN 1413-9626 | **Ano XVIII - Número 02 - Abr-mai-jun/2014**

Artigos 3

- Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra influenza - Parte II

O que há de novo 12

- Vilanterol + fluticasona no tratamento de DPOC
- Alogliptina para pacientes com diabete melito tipo 2

Segurança de Medicamentos 16

- Paracetamol e risco de reações cutâneas graves
- Agência Europeia de Medicamentos recomenda novas restrições para o uso de ranelato de estrôncio

Dia-a-dia 20

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

Novas Publicações 22

- Relatório Mundial da Saúde 2013
- Medicamentos Prioritários para a Europa e o Mundo - 2013

Conselho Federal de Farmácia

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:
Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Valmir de Santi (Vice-Presidente)
José Vílmore Silva Lopes Júnior (Secretário-Geral)
João Samuel de Morais 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 Morais Meira (PB), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), José Vílmore 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

Estagiária:
Anna Paula Barros Ferreira

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Conselho Editorial:
Alessandra Russo de Freitas
Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editor Chefe:
Rogério Hoefler

Editora:
Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:
Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:
Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneth Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, 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

Conselho Federal de Farmácia

Editorial

Nesta edição, publicamos a segunda parte de uma síntese das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança das vacinas empregadas no combate à influenza, elaborada por grupo de médicos da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis.

Na seção "O que há de novo?", apresentamos uma análise independente sobre a nova combinação, inalante, de um broncodilatador de longa ação com um corticosteroide, vilanterol + fluticasona, para o tratamento de pacientes com DPOC. Outro fármaco que abordaremos é a alogliptina, novo antidiabético inibidor da DPP-4, para o tratamento de pacientes com diabete melito tipo 2. Quais são os benefícios demonstrados dos medicamentos?

Na seção "Segurança dos Medicamentos", divulgamos novas informações regulatórias sobre o risco de reações cutâneas graves associadas ao uso de paracetamol, e sobre novas restrições ao uso de ranelato de estrôncio, empregado no tratamento de osteoporose, em razão da associação de seu uso com a incidência de eventos cardíacos e tromboembólicos relevantes.

Boa leitura!

Prezado leitor,

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

Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

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

Artigos

Avaliação sobre a eficácia e segurança da vacina contra influenza - Parte II

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

Introdução

Em continuidade ao artigo publicado na edição anterior deste Boletim, serão aqui discutidos os resultados das análises de eficácia e segurança da vacina contra influenza, agrupando os estudos por situações específicas, como a vacinação de profissionais da saúde e de indivíduos com comorbidades que possam representar fator de risco para complicações da doença, proteção cruzada e campanhas de vacinação no Brasil. Serão também apresentados estudos que contribuíram com dados adicionais sobre efeitos adversos e, por fim, as conclusões gerais da análise.

Profissionais da saúde

A vacinação de profissionais da saúde contra influenza tem sido justificada para evitar, principalmente, dois desfechos: o absenteísmo destes profissionais, especialmente na sazonalidade da infecção, o que poderia comprometer o atendimento da população (proteção direta), e a transmissão da infecção dos profissionais da saúde para os pacientes (proteção indireta).

O sistema imunológico dos idosos é menos responsivo à vacinação e a imunização de profissionais da saúde poderia reduzir a exposição dos idosos acima de 60 anos ao vírus da influenza[1].

Duas meta-análises[1,2] avaliaram o impacto da vacinação de profissionais da saúde na proteção a idosos e pessoas sob risco de complicação da influenza, e uma revisão sistemática[3] considerou os benefícios diretos para os trabalhadores da saúde.

Dolan *et al.*[2] avaliaram as evidências da efetividade da vacinação de profissionais da saúde para proteção indireta de pacientes sob risco de complicação ou doença grave após infecção respiratória aguda. Depois de busca em diversas bases de dados e contato com autores e laboratórios para identificar trabalhos não publicados, chegaram a 14 estudos (nove observacionais e cinco experimentais), a maioria (11 estudos) conduzida em instituições de longa permanência de internação (ILPIs).

Vários desfechos foram avaliados. Em relação a casos de síndrome gripal, não foi observado impacto da vacinação dos profissionais da saúde no número de episódios de infecção relatados por enfermeiro em pacientes não vacinados, mas houve redução do número de casos nos pacientes vacinados [OR 0,4 (IC 95% 0,26-0,62)] e na avaliação conjunta de pacientes vacinados e não vacinados [OR 0,64 (0,48-0,87)]. Entretanto, o estudo que relatou estes resultados teve alto potencial de viés, além da medida inespecífica do desfecho.

Quando avaliada a ocorrência de surtos de influenza ou síndrome gripal nestas

instituições, três estudos observacionais demonstraram efeito protetor da vacinação dos funcionários [Oshitani *et al*., 2000, OR 0,3 (0,09-0,69); Stevenson *et al.*, 2001, p=0,03; Shugarman *et al*., 2006, OR 0,39 (0,17-0,87)], embora tanto a definição de surto como a cobertura vacinal dos funcionários entre as instituições tenham sido diferentes entre os estudos. Além disso, o potencial de viés foi considerado alto.

Utilizando óbito dos pacientes internados como desfecho, a análise agrupada de 4 ECR identificou impacto positivo na vacinação dos profissionais [OR 0,68 (0,55-0,84)]. Também foi avaliado o impacto da vacinação de profissionais da saúde sobre óbitos de pacientes por pneumonia e após síndrome gripal. No primeiro caso, um ECR identificou impacto marginal da vacinação [OR 0,60 (0,37-0,97)] e outro estudo que realizou análise ajustada não confirmou a significância estatística deste efeito. Em relação a óbito após síndrome gripal, não foi identificado impacto da vacinação de profissionais da saúde. Todos os estudos avaliados foram considerados com alto risco de viés.

A meta-análise conduzida por Dolan *et al*.[2] também identificou quatro ECR que avaliaram o impacto da vacinação de profissionais da saúde na taxa de hospitalização de pessoas residentes em instituições de longa permanência. Os resultados não tiveram significância estatística. Tais achados levantam a hipótese de que os efeitos positivos observados nas taxas de mortalidade podem ter sido devido aos cuidados gerais com controle de infecção, mais do que ao impacto da vacinação.

É importante ressaltar que, entre os estudos observacionais analisados, a cobertura vacinal dos profissionais da saúde variou de 12% a 90%. Já entre estudos experimentais, a cobertura vacinal nos grupos intervenção variou de 35% a 70%, enquanto a cobertura nos grupos controle situou-se entre 0% e 32%. Além da variação da cobertura vacinal entre os estudos, poucos consideraram os efeitos adicionais de práticas de controle de infecção, como lavagem das mãos, duração do contato com os doentes e uso de máscaras, que diferem entre os profissionais e as instituições, e também impactam na possibilidade de transmissão. Adicionalmente, os autores identificaram algum risco de viés em quase todos os estudos, incluindo viés de seleção (descrição inadequada de critérios de seleção e alocação) e viés de aferição (falta de clareza na definição dos desfechos).

Meta-análise mais recente[1], que incluiu os estudos experimentais discutidos anteriormente, avaliou o impacto da vacinação de trabalhadores de ILPI na proteção de pessoas com idade igual ou maior que 60 anos em relação aos seguintes desfechos: casos de influenza confirmados laboratorialmente (isolamento viral e/ou sorologia); infecção de trato respiratório inferior; internação hospitalar por doença respiratória ou óbitos causados por doença respiratória. Síndrome gripal e mortalidade total não foram considerados desfechos de interesse, pois, segundo os autores, as vacinas não são direcionadas a estes. Os dados agrupados dos estudos incluídos não identificaram impacto da vacinação de profissionais da saúde sobre qualquer dos desfechos avaliados.

Uma revisão de 2004[3] identificou quatro estudos que avaliaram o impacto da vacinação contra influenza sobre a ocorrência de síndrome gripal e absenteísmo de profissionais da saúde, dentre os quais três ECR (dois de boa e um de baixa qualidade) e um ensaio não randomizado. O ECR de boa qualidade, com amostra maior (361 pessoas por inverno) e duração de três anos, demonstrou diferença estatisticamente significante em favor da vacina, em comparação ao placebo, para reduzir a incidência de influenza confirmada por sorologia [influenza A: 1,1% *versus* 8,9% (p = 0,001); influenza B: 0,6% *versus* 5% (p = 0,02); no segundo ano, em que houve boa correspondência entre as cepas vacinais e as circulantes - influenza A: 0% *versus* 7,1%]. Não houve diferença no ECR de boa qualidade com amostra menor (n=179) e no de baixa qualidade. O ensaio não randomizado conseguiu demonstrar efeito significativo (p<0,05) nos vacinados, em comparação aos não vacinados, no que se refere à incidência de doença (10 *versus* 20 casos de

doença febril/100 pessoas; 6 *versus* 14 casos de doença febril grave/100; e 4 *versus* 12 casos de doença febril do trato respiratório superior/100) e ao absenteísmo (2,3 *versus* 10,7 dias de ausência /100 pessoas).

Pessoas com doença cardiovascular

A busca resultou em duas meta-análises[4,5]. Uma delas[4] incluiu quatro estudos. Dois eram estudos de coorte. Os outros eram ECR e estavam incluídos em uma revisão de melhor qualidade[5]. A busca na literatura não estava bem descrita, impossibilitando sua replicação e dificultando a interpretação dos dados. Esta revisão termina por concluir que comparados com aqueles que não receberam a vacina, houve redução significativa na incidência de infarto do miocárdio, mortalidade geral e eventos cardiovasculares maiores.

A meta-análise com melhores características[5] descreveu cinco estudos publicados e um não publicado comparando a vacina contra influenza a placebo. A análise dos estudos publicados mostrou uma redução de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, hospitalização por infarto do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico - AVE, insuficiência cardíaca, revascularização coronariana de urgência) de 36% [RR 0,64 (0,48-0,86); I^2 28%; RRA 1,74% (0,81-2,67); NNV 58 (38-124)]. O efeito deste desfecho parece ser maior, através de análise de subgrupo, em paciente com síndrome coronariana aguda (SCA) recente (no último ano). Entre 789 pacientes, a diferença de risco absoluto foi de 12,9% (7,75-18,0); NNT 8 (6-13). Não ocorreu benefício no subgrupo de pessoas com doença coronariana estável. Não houve diferença para os desfechos isolados de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral. O número de eventos fatais nos cinco estudos publicados foi baixo: 42 (1,3%) dos pacientes vacinados e 55 (1,7%) dos pacientes no grupo placebo. Quando analisados isoladamente, os eventos do desfecho composto aconteceram em pequeno número nos seis estudos analisados e nenhum deles alcançou diferença estatisticamente significativa. Os autores terminam sugerindo um estudo randomizado controlado multicêntrico para analisar estes achados e os desfechos cardiovasculares individualizados.

Pessoas com doença respiratória crônica

Foram selecionadas quatro meta-análises[6-9] da Colaboração Cochrane sobre eficácia e segurança da vacina contra influenza em doenças respiratórias crônicas.

Uma delas estudou a utilização da vacina em pacientes com bronquiectasia[6]. Os pesquisadores realizaram busca até julho de 2010 e não encontraram nenhum ECR que abordasse o tema. Portanto, não foi feita qualquer conclusão contra ou a favor do uso da vacina em indivíduos adultos ou crianças com bronquiectasia.

Outra revisão foi feita visando avaliar a vacinação contra influenza em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[7]. Em uma busca realizada até maio de 2010, foram incluídos 11 ECR. Destes, seis (2.469 participantes) eram especificamente em pacientes com DPOC e outros cinco em pacientes de alto risco ou idosos, nem todos com DPOC (entre 5% e 32% eram portadores da doença). Somente dois estudos mostraram que a vacina foi superior ao placebo na redução do número de exacerbações de DPOC avaliada como uma variável contínua [diferença de médias ponderadas -0,37 (-0,64 a -0,11); I^2 8%]. Esta diferença não se manteve quando a variável foi analisada de forma categórica (se o paciente havia tido pelo menos um episódio de exacerbação da DPOC) em três estudos. No entanto, estes dados foram marcados por heterogeneidade. Dois estudos descreveram dados sobre ocorrência de hospitalizações e não houve diferença da vacina com relação ao placebo, assim como em um ensaio para o desfecho mortalidade. Houve evidência de aumento de efeitos adversos locais como eritema ou indução em um único estudo [OR 5,57 (1,75-17,71)], mas não foi encontrado aumento no número de exacerbações ou de efeitos adversos sistêmicos após a vacinação.

Uma revisão sistemática estudou a eficácia e segurança da vacina contra influenza em crianças e adultos com asma[8]. Foi realizada

busca até novembro de 2012. Em crianças, não houve diferença nas exacerbações de asma relacionadas ou não com influenza, dias livres de sinais e sintomas, e absenteísmo escolar. Um ensaio incluído nesta revisão avaliou um escore de qualidade de vida. Apesar de haver diferença significante na parte do escore referente aos domínios de sintomas e de atividades, não houve diferença no escore total e a amostra era de apenas 40 crianças.

Em adultos, somente dois estudos cotejaram a vacina contra o placebo e não puderam ter seus resultados combinados. Em um dos estudos houve apenas um caso de influenza confirmado e, no outro, nenhum. Baseado em um estudo com 510 adultos randomizados, não houve diferença nas hospitalizações. Em um estudo com 1.952 adultos e crianças, não houve diferença em dias livres de sinais e sintomas, ou faltas ao trabalho.

Seis estudos contribuíram com dados para avaliar efeitos adversos, duas semanas após a vacinação. Não houve evidência de aumento de efeitos adversos, incluindo exacerbações, em adultos ou crianças.

Os autores concluíram que havia evidência muito limitada de ensaios clínicos randomizados neste tema. Apenas dois estudos de alta qualidade utilizaram desfechos clinicamente importantes para avaliar redução de exacerbações após a vacinação.

A utilização da vacina em pacientes com fibrose cística também motivou uma meta-análise[8] com busca até junho de 2011. Foram incluídos estudos randomizados ou quase-randomizados, sendo encontrados quatro estudos, mas nenhum continha comparação com grupo placebo. Desta forma, não há evidência de estudos randomizados de que a vacina beneficie pacientes com fibrose cística. A frequência de efeitos adversos foi alta (entre 24% e 43% dos pacientes), mas nenhum foi considerado grave ou persistente.

Pessoas com imunossupressão

A busca selecionou três estudos de vacinação contra influenza em pessoas imunossuprimidas por diversas causas[10-12]. Dois foram revisões sistemáticas produzidas pela Cochrane[10,11], uma sobre vacinação contra influenza em crianças submetidas à quimioterapia e outra em pacientes com malignidade hematológica.

Na revisão sistemática com pacientes pediátricos[10], busca realizada até fevereiro de 2013 resultou em 10 estudos, mas somente um era ECR e nenhum estudo incluía desfechos clínicos. Portanto, se a vacina protege de influenza (e suas complicações) as crianças em quimioterapia, é um dado ainda não disponível na literatura.

Meta-análise[11] tratou da vacinação em pacientes com malignidade hematológica. Foi realizada busca até maio de 2010 e encontrou-se cinco ensaios clínicos acerca da vacina contra influenza. Dois deles (ambos com alto risco de viés) compararam a vacina com não realizar a vacinação, um em crianças com leucemia ou linfoma após realização de quimioterapia (n=182) e outro de adultos com mieloma múltiplo em vigência de tratamento quimioterápico (n=50). Apesar de populações diferentes, os dois estudos foram agrupados em meta-análise e mostraram redução nos seguintes desfechos: incidência de pelo menos uma infecção do trato respiratório inferior [RR 0,39 (0,19-0,78); I^2 0%; RRA 12,93%; NNV 7], incidência de pelo menos uma infecção do trato respiratório superior [RR 0,56 (0,44-0,72); I^2 0%; RRA 31,89%; NNV 3] e hospitalização [RR 0,17 (0,09-0,31); I^2 0%; RRA 43,1%; NNV 2]. O estudo com adultos com mieloma múltiplo também avaliou a mortalidade por pneumonia e não houve diferença entre vacina e placebo, mas ocorreram apenas dois casos no grupo controle e este estudo teve amostra pequena. No estudo com crianças com leucemia ou linfoma, houve também diferença no número de dias com febre [diferença média: -1,7 (-2,25 a -1,15)]; número de cursos de antibiótico [diferença média: -1,85(-2,3 a -1,4)] e número de dias de ausência à escola [diferença média: -4,94 (-5,65 a -4,23)]. No entanto, a meta-análise dos dois estudos também revelou aumento na frequência de pelo menos um efeito adverso [RR 35 (4,9-249,8); I^2 0%; ARA 29,31%; NND 3] e pelo menos uma reação adversa local [RR 22 (3,05-158,51); I^2 0%;

ARA 18,1%; NND 5]. O trabalho em pacientes pediátricos encontrou uma diferença com relação ao efeito adverso sistêmico de irritabilidade [RR 19 (1,12-321,07); ARA 9,89%; NND 10]. Todavia, as informações advindas destes estudos foram consideradas de baixa qualidade.

Outra meta-análise[12] avaliou o impacto da vacina contra influenza para pessoas com imunossupressão por diferentes condições clínicas.

Em pacientes com HIV, 13 estudos abordaram a incidência de síndrome gripal após vacinação e quatro reportaram dados sobre influenza confirmada por laboratório. No primeiro caso, dois ECR foram combinados em meta-análise (com heterogeneidade significativa, I^2 84,7%) e mostraram uma menor incidência de síndrome gripal em pacientes vacinados [OR 0,20 (0,05-0,88)]. Quanto à infecção pelo vírus da influenza confirmada laboratorialmente, dois estudos foram combinados mostrando uma redução de 85% [RR 0,15 (0,03-0,63)] em favor da vacina comparada a placebo ou não vacinar. Vinte e quatro estudos descreveram efeitos adversos locais ou sistêmicos, considerados tipicamente leves e relataram ser a vacina geralmente bem tolerada.

Em pacientes imunossuprimidos devido a câncer, foram obtidos 12 estudos com informação sobre incidência de síndrome gripal após vacinação. Dois destes, combinados em meta-análise, mostraram uma redução de 74% [OR 0,26 (0,15-0,46); I^2 0%]. Seis estudos descreveram dados de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório, mas os dados foram inadequados para permitir meta-análise. Trinta e um estudos descreveram efeitos adversos locais ou sistêmicos, classificando-os como leves, sugerindo que a vacina é bem tolerada por pacientes com câncer.

Em pacientes transplantados - órgãos sólidos e hematológicos - foram obtidos 15 estudos com dados sobre casos de síndrome gripal após vacinação. Dois estudos, combinados em meta-análise, demonstraram diminuição de 73% [OR 0,27 (0,11-0,66); I^2 0%]. Quatro estudos investigaram a prevenção de influenza confirmada por laboratório, mas apenas um incluiu grupo controle, com apenas um caso confirmado. Vinte e cinco trabalhos descreveram dados de efeitos adversos, locais ou sistêmicos leves.

Em pessoas com doença autoimune tratadas com imunossupressores, cinco estudos reportaram a frequência de síndrome gripal, mas não puderam ser combinados. Evidência tida como limitada para estes pacientes sugere uma menor frequência em pacientes vacinados. A vacina parece ser segura neste grupo, segundo 21 estudos que descreveram efeitos adversos.

Por fim, os dados em pacientes com doença respiratória tratados com imunossupressores (principalmente corticosteroides) foram considerados muito restritos, especialmente em estudos com desfechos clínicos. Seis estudos relataram efeitos adversos leves e transitórios.

Proteção cruzada

Uma meta-análise[13] avaliou a ocorrência de proteção cruzada entre a vacina trivalente sazonal e infecção pelo vírus da influenza A (H1N1)pdm09, vírus responsável pela pandemia de gripe em 2009. Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a eficácia para casos confirmados por laboratório. Os dados não foram combinados devido a diferenças substanciais no desenho dos estudos e tamanho das amostras. Em um dos ensaios, com n=431, não houve benefício. No outro, com n=7.000, ocorreu redução de 38% [RR 0,62 (0,47-0,81)]. Estudo de coorte não revelou eficácia de proteção cruzada para casos confirmados por laboratório. Para este desfecho, os resultados combinados de estudos de caso-controle, excluindo aqueles com viés moderado ou alto, mostrou diminuição de 34% [OR 66% (0,48-0,91)], mas com grande heterogeneidade (I^2 91%).

Impacto das campanhas de vacinação no Brasil

As estimativas de efetividade das campanhas de vacina contra influenza são escassas[14]. A maioria delas vem de estudos ecológicos, que demonstram um modes-

to efeito na redução da mortalidade e de internações hospitalares por causas relacionadas à influenza. Esta redução não se evidencia nos estados do Norte e Nordeste do Brasil, achado que provavelmente relaciona-se ao padrão distinto de sazonalidade da influenza nas regiões equatoriais e tropicais.

Outros estudos sobre efeitos adversos

Devido a resultados contraditórios na literatura, revisão sistemática[15] avaliou a influência da vacinação contra influenza na terapia anticoagulante com varfarina. A busca foi limitada a ensaios que avaliaram a razão normalizada internacional (RNI) e só considerou desfechos como episódios de sangramento se descritos nestes estudos. Também houve limite ao idioma inglês. Os autores concluíram que não houve efeito consistente e clinicamente relevante da vacina sobre a RNI de pessoas em terapia prolongada com varfarina. Relatos isolados de variação da RNI após a vacinação parecem relacionados a outros fatores.

Uma meta-análise[16] que avaliou a segurança de vacinas contra influenza em pacientes com esclerose múltipla (EM) não encontrou diferença estatisticamente significativa de exacerbação de EM, tanto imediata quanto tardia, entre vacinados e não vacinados, refutando a hipótese de aumento substancial de risco de exacerbação com a vacinação.

Três meta-análises[17-19] compararam a ocorrência de efeitos adversos entre diferentes tipos de vacina.

Uma delas comparou vacinas de subunidades do vírus com vacinas de vírus dividido ou de vírus inteiro[17]. As vacinas de subunidade do vírus contém apenas as proteínas da superfície viral responsáveis por produzir a resposta de imunogenicidade, sem as partes internas do vírus, e por isto tenderiam teoricamente a causar menos reações adversas. Entre vacinas de subunidades e de vírus dividido, não houve diferença nas reações locais, e as de subunidade causaram menos efeitos sistêmicos [diferença de risco combinada - DRC -8,9% (-17,4 a -0,3)], mas a diferença foi marginal. As vacinas de subunidade causaram menos efeitos locais e sistêmicos que as de vírus total [DRC -7,7% (-13,6 a -1,8) e DRC -5,2% (-8,6 a -1,9), respectivamente], mas houve heterogeneidade significante entre os estudos. Removendo da análise os estudos com resultados extremos, obteve-se homogeneidade entre os estudos restantes, mas a diferença na ocorrência de reações locais e sistêmicas tornou-se marginal ou inexistente [DRC -3% (-6,1 a -0,1) e DRC -1,3% (-2,6 a 0,0), respectivamente].

Outra meta-análise avaliou a tolerabilidade das vacinas contra influenza A (H1N1) pandêmico de 2009[18]. As vacinas com adjuvante causaram maior incidência de dor no local da injeção do que as sem adjuvante. Não houve diferença quanto à incidência de dor local quando as vacinas com e sem adjuvante foram avaliadas de forma separada com relação às doses e número de aplicações.

Quando avaliado o risco de qualquer evento adverso local, também houve aumento para vacinas com adjuvante, quando comparadas às sem adjuvante. Para as vacinas sem adjuvante, duas doses de 30 mcg aumentaram o risco de forma marginal com relação a duas doses de 15 mcg [RR 1,21 (1,03-1,42)].

Com relação à incidência de febre[18], as vacinas com adjuvante não foram diferentes das sem adjuvante. Diferentes doses e número de aplicações das vacinas com adjuvante também foram similares. Doses mais altas de vacina sem adjuvante (30 mcg *versus* 15 mcg) causaram mais febre, independentemente do número de aplicações [RR 1,71 (1,28-2,28), para uma dose aplicada; e RR 1,4 (1,14-1,72), para duas doses].

Para o desfecho "*qualquer evento adverso sistêmico*"[18], ocorreu aumento de risco apenas com a administração de duas doses de 30 mcg de vacina sem adjuvante comparada a 15 mcg [RR 1,22 (1,07-1,38)]. Não houve diferença nas comparações entre doses e número de aplicações de vacinas com adjuvante e entre vacinas com e sem adjuvante.

Concluiu-se que as vacinas com adjuvantes causam mais efeitos adversos locais do que as sem adjuvantes e que doses mais altas de

vacinas sem adjuvantes (30 mcg) tendem a causar mais reações adversas, tanto locais como sistêmicas.

Uma meta-análise comparou vacina intradérmica com intramuscular em adultos e idosos[19]. A busca foi limitada ao idioma inglês e incluiu 13 ensaios clínicos, dos quais quatro tiveram pontuação na escala de Jadad igual a 1. Não houve diferença estatística na incidência de efeitos adversos entre vacina intradérmica e intramuscular nos três primeiros dias pós-vacinação, para todos os desfechos avaliados (≥ 1 reação adversa local, indução, febre, mal-estar e tremor). Nos primeiros sete dias após a vacinação, a vacina intradérmica causou mais efeitos locais como eritema [RR 5,34 (4,35-6,55); 18 a 60 anos RR 6,31 (4,29-9,27); sem diferença em >60 anos], edema [RR 4,65 (3,7-5,85)], indução [RR 4,41 (3,38-5,75)] e prurido [RR 4,09 (3,55-4,72)], estes três últimos tanto em adultos jovens quanto em idosos. Não houve diferença para dor e equimose. Quanto aos eventos sistêmicos nos primeiros sete dias pós-vacinação, as vacinas intradérmicas provocaram menos mialgia do que as intramusculares, mas a diferença foi marginal [RR 0,8 (0,66-0,97)]. Tal diferença foi verificada em adultos [18 a 60 anos RR 0,72 (0,56-0,93)], mas não em idosos (>60 anos). Não houve diferença também nos demais efeitos adversos sistêmicos, independente da idade (≥1 reação adversa sistêmica, febre, cefaleia, mal-estar, tremor, artralgia, calafrios e náusea).

A tabela 1 sumariza as principais conclusões sobre a eficácia da vacina nos subgrupos detalhados acima.

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

População avaliada	Conclusões
Profissionais da saúde	- Proteção indireta (pacientes) Estudos observacionais sugerem redução do número de casos de síndrome gripal e de surto de influenza entre pacientes em instituições de longa permanência, mas houve diferença na definição dos desfechos e na cobertura vacinal, e em um dos estudos só houve benefício para os pacientes que também tinham sido vacinados. Tais estudos tiveram alto risco de viés. Na análise dos ensaios clínicos, observou-se diminuição da mortalidade de pacientes internados, mas não de casos de influenza confirmados por laboratório, infecções do trato respiratório inferior, hospitalizações e óbitos por pneumonia ou após síndrome gripal, o que sugere que o impacto na mortalidade seja devido a outros fatores e não à vacinação. - Proteção direta (profissionais) As evidências de impacto sobre ocorrência de síndrome gripal e absenteísmo nos profissionais de saúde são pouco consistentes.
Pessoas com doença cardiovascular	Há benefício da vacina para aqueles com síndrome coronariana aguda no último ano no desfecho combinado de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, hospitalização por enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, revascularização coronariana de urgência). Não houve diferença estatística quando os desfechos foram avaliados de forma isolada, incluindo mortalidade geral, mas o número de eventos foi pequeno tanto no grupo da vacina quanto no controle.
Pessoas com doença respiratória crônica	
Bronquiectasia	Não foram encontrados ECR.
DPOC	O pequeno benefício verificado na redução do número de exacerbações não foi clinicamente significante. Não houve diferença estatística para hospitalização e mortalidade.
Asma	Em crianças, não houve diferença nas exacerbações de asma, dias livres de sinais e sintomas, ou absenteísmo escolar. Somente dois estudos avaliaram o impacto em adultos e não foi verificado benefício para hospitalizações, dias livres de sinais e sintomas, ou faltas ao trabalho.
Fibrose cística	Não foram encontrados ECR.

Tabela 1. (cont.)

População avaliada	Conclusões
Pessoas com doença imunossupressora	
Crianças em quimioterapia	Só foi identificado um ECR que não avaliou desfechos clínicos.
Malignidade hematológica	Foram combinados dois ECR, um de crianças com leucemia ou linfoma pós-quimioterapia, e outro de adultos com mieloma múltiplo em quimioterapia. Houve benefício na redução de infecções do trato respiratório superior e inferior, e de hospitalização, mas os estudos foram considerados de baixa qualidade e o de mieloma múltiplo contou com apenas 50 participantes. O estudo que envolveu crianças com linfoma ou leucemia (n=182) também mostrou diminuição do número de dias com febre, cursos de antibiótico e dias de ausência à escola.
Pessoas com HIV	Houve redução de casos de síndrome gripal e de influenza confirmada por laboratório (apenas dois ECR combinados para cada análise), mas não havia dado sobre outros desfechos.
Câncer	Dois ECR mostraram benefício para síndrome gripal, mas não foi possível combinar os dados sobre infecção por influenza confirmada por laboratório e não foram avaliados outros desfechos.
Receptores de transplante	Com base na combinação de dois ECR, houve redução de casos de síndrome gripal. Não há evidências sobre influenza confirmada por laboratório ou outros desfechos.
Doença autoimune em tratamento com imunossupressor	Não foi possível combinar os dados de incidência de síndrome gripal. A evidência sobre redução deste desfecho foi considerada limitada e outros desfechos não foram avaliados.
Doença respiratória em tratamento com imunossupressor	Não houve dados suficientes para avaliar a eficácia.

ECR= ensaio clínico randomizado; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV = vírus da imunodeficiência humana

Conclusões

A vacina contra influenza parece segura, com aumento de efeitos adversos locais quando comparada a placebo, mas em geral leves e transitórios. Houve poucos relatos de aumento de reações adversas sistêmicas e nenhum de efeito grave. Entretanto, a análise de segurança geralmente é um desfecho secundário nos estudos e, muitas vezes, apresenta problemas de falta de padronização dos relatos, ausência de análise estatística comparando o grupo vacinado com o controle, ou mesmo escassez de informações, como relatado por alguns autores neste trabalho.

Quanto à eficácia, para a maioria das situações avaliadas só houve comprovação de benefício da vacina para redução de casos de síndrome gripal e/ou de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório, ou não existiam dados disponíveis, ou não foi possível confirmar a eficácia nem para estes desfechos. Informações sobre impacto em complicações, hospitalização, mortalidade e qualidade de vida em geral foram escassas ou ausentes. Merece destaque a falta de comprovação de benefício da vacina para crianças menores de 2 anos, que têm sido incluídas nas campanhas de vacinação em diferentes países nos últimos anos.

Com base nos resultados encontrados, a realização de campanhas de vacinação deveria ser considerada apenas para pessoas com síndrome coronariana aguda no último ano, idosos vivendo em instituições de longa permanência, e crianças com leucemia ou linfoma. Embora haja uma tendência de benefício da vacina nestes grupos, a evidência disponível ainda não é conclusiva.

Em pessoas com síndrome coronariana aguda, só foi possível demonstrar impacto na redução do desfecho combinado de eventos cardiovasculares maiores, não havendo diferença quando os desfechos foram avaliados de forma isolada.

Embora haja redução de complicações e hospitalização por síndrome gripal e pneumonia em idosos, estes benefícios foram mais relevantes somente em períodos de alta circulação viral (surtos), em que havia similaridade entre as cepas vacinais e circulantes. A redução absoluta verificada na mortalidade por influenza ou pneumonia foi pequena (0,4%), sendo um desfecho pouco frequente, mesmo no grupo controle. Ressalta-se que não houve diferença nos casos de infecção pelo vírus da influenza confirmada por laboratório em nenhum dos cenários avaliados. Tais resultados baseiam-se ainda exclusivamente em estudos observacionais.

Apesar dos resultados promissores em crianças com leucemia ou linfoma, estes decorreram de um único ensaio clínico com 182 participantes.

Portanto, ao contrário do que alguns afirmam, não se pode considerar antiética a realização de estudos que avaliem a eficácia e segurança da vacina contra influenza comparada a placebo. Ensaios clínicos controlados e randomizados com qualidade metodológica adequada são necessários em todos os cenários avaliados por este estudo.

Referências bibliográficas

1. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD005187. Epub 2013/07/25.
2. Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, *et al*. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. Emerg Infect Dis. 2012;18(8):1225-34. Epub 2012/07/31.
3. Jordan R, Wake B, Hawker J, *et al*. Influenza vaccination of health care workers (HCW) to reduce Influenza-related outcomes in high risk patients: a systematic review of clinical and cost-effectiveness. Health Technology Assessment (HTA) Database. 2004.
4. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, *et al*. Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17(3):277-83. Epub 2011/12/17.
5. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, *et al*. Association between Influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013;310(16):1711-20. Epub 2013/10/24.
6. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev.. 2010(9):CD006218.
7. Poole P, Chacko EE, Wood-Baker R, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010(8):CD002733.
8. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing Influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev.. 2013;2:CD000364. Epub 2013/03/02.
9. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing Influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(8):CD001753.
10. Goossen GM, Kremer LCM, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):CD006484.
11. Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):CD006505. Epub 2011/03/18.
12. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. J Infect Dis. 2012;206(8):1250-9. Epub 2012/08/21.
13. Yin JK, Chow MY, Khandaker G, *et al*. Impacts on Influenza A(H1N1)pdm09 infection from cross-protection of seasonal trivalent Influenza vaccines and A(H1N1)pdm09 vaccines: systematic review and meta-analyses. Vaccine. 2012;30(21):3209-22. Epub 2012/03/06.
14. Luna EJ, Gattas VL. Effectiveness of the Brazilian Influenza vaccination policy, a systematic review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2010;52(4):175-81. Epub 2011/07/13.
15. Kuo AM, Brown JN, Clinard V. Effect of Influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy. J Clin Pharm Ther. 2012;37(5):505-9. Epub 2012/03/28.
16. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. Neurology. 2002;59:1837-47.
17. Beyer WE, Palache AM, Osterhaus AD.Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature. Clin Drug Investig. 1998;15(1):1-12.18. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JP. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic Influenza A 2009 (H1N1) vaccines. PloS One. 2011;6(9):e24384. Epub 2011/09/15.
18. Marra F, Young F, Richardson K, Marra CA. A meta-analysis of intradermal *versus* intramuscular Influenza vaccines: immunogenicity and adverse events. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(4):584-603. Epub 2012/09/15.

O que há de novo?

Vilanterol + fluticasona no tratamento de DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) inclui uma variedade de distúrbios de limitação progressiva do fluxo aéreo, como bronquite crônica e enfisema pulmonar. Diferentemente da asma, a obstrução do fluxo aéreo é, em geral, irreversível[1]. A DPOC é frequentemente associada ao tabagismo, infecções respiratórias, poluição ambiental e exposições ocupacionais à poeira e à fumaça[1]. No Brasil, a doença foi responsável por mais de 37.000 óbitos em 2012[2]. A DPOC é classificada em estágios de gravidade, de acordo com o grau de obstrução das vias aéreas, o qual pode ser representado pelo Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF-1) e pela relação entre o VEF-1 e a Capacidade Vital Forçada (CVF). A determinação do grau de obstrução é importante para predizer desfechos como exacerbação, admissão hospitalar e morte, bem como para orientar a terapia[1,3].

Algumas comorbidades, como doença cardiovascular, ansiedade e transtornos de depressão, câncer de pulmão e osteoporose, são frequentemente observadas em pacientes com DPOC e, provavelmente, afetam o prognóstico, influindo no fenótipo e na progressão da doença, na sobrevida e na resposta aos tratamentos, por isso, devem ser consideradas nos ensaios clínicos. O monitoramento da mortalidade (por qualquer causa) é o desfecho mais robusto e confiável para os ensaios clínicos em DPOC; contudo, requer que os mesmos sejam amplos e com seguimento de longo prazo, especialmente quando incluem pacientes nos estágios iniciais da doença[4].

Apesar da limitada associação entre alterações isoladas no VEF-1 e prognóstico clínico, este é amplamente empregado como desfecho primário em ensaios clínicos em DPOC. Segundo a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society*, para ser significante, a alteração no VEF-1 deveria ser de 20%, no mínimo, em estudos de curto prazo (algumas semanas de duração) e de pelo menos 15% em estudos de longo prazo (a partir de um ano de duração). Dessa forma, sugere-se como tolerável um aumento de 100 mL a 140 mL no VEF-1[5].

O tratamento da DPOC tem como princípio prevenir a evolução da doença, manter o fluxo aéreo, preservar e aumentar a capacidade funcional, controlar complicações e prevenir exacerbações[1]. A interrupção do tabagismo, quando é o caso, apresenta significativo benefício clínico e aumento na sobrevida[1,3]. O tratamento farmacológico não altera o declínio da função pulmonar em longo prazo, porém, o uso regular de broncodilatador inalante (beta-2 agonista e/ou anticolinérgico) visa reduzir ou prevenir os sintomas persistentes. Para pacientes que permanecem sintomáticos mesmo em uso regular de broncodilatador beta-2 agonista de longa ação, isolado, recomenda-se a adição de um corticosteroide[6].

*V*ilanterol é um novo beta-2 agonista de longa ação, disponível em combinação fixa com o corticosteroide furoato de fluticasona, em forma inalante, para o tratamento de pacientes com DPOC[7].

Um ensaio clínico randomizado (n = 1.030)[7], duplo-cego, avaliou o uso da combinação vilanterol (25 mcg) + furoato de fluticasona (50 mcg ou 100 mcg) *versus* placebo, vilanterol isolado ou fluticasona isolada, em dose única diária, com seguimento de 24 semanas,

em pacientes com DPOC. Diferenças significativas foram observadas no valor médio do FEV-1 (desfecho primário), nas primeiras 4 horas após administração, ao final do estudo. O vilanterol isolado apresentou aumento médio do VEF-1 de 103 mL em comparação ao placebo (IC 95% 53 mL-153 mL; p<0,001); quando combinado com 100 mcg de fluticasona, o aumento foi de 173 mL *versus* placebo (123 mL - 224 mL; p<0,001), e de 120 mL (70 mL-170 mL; p<0,001) *versus* fluticasona 100 mcg isolada. A combinação contendo 50 mcg do corticosteroide não apresentou diferença significante para o desfecho primário. Nasofaringite e infecção do trato respiratório superior foram os efeitos adversos mais comuns da combinação. Também foram relatados candidíase oral, dor orofaríngea e disfonia, efeitos esperados com o corticosteroide inalante, bem como efeitos cardiovasculares. Exacerbações (desfecho secundário) ocorreram em 6% a 9% dos indivíduos que receberam a combinação e em 10% a 13% dos submetidos a placebo, fluticasona 100 mcg e vilanterol 25 mcg.

Em outro ensaio clínico com seguimento de 24 semanas (n = 1.224)[8], comparou-se a combinação de vilanterol 25 mcg + furoato de fluticasona (100 mcg ou 200 mcg) a placebo. Apenas para a combinação contendo 200 mcg de fluticasona foi obtida diferença estatisticamente significante no valor médio do FEV-1 [209 mL (157 mL-261 mL; p<0,001)]. Os eventos adversos mais relatados foram os cardiovasculares e os locais (trato respiratório), mas sem diferença estatística entre os grupos. Exacerbações (desfecho secundário) ocorreram com maior frequência no grupo placebo do que nos grupos tratados com a combinação contendo 100 mcg e 200 mcg de fluticasona (10%, 6% e 7%; respectivamente).

Estes estudos[7,8] foram considerados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a aprovação do medicamento nos EUA. Ambos foram patrocinados pela GlaxoSmithKline, detentora do produto, e contam com algumas limitações importantes, como o tempo de seguimento de cerca de seis meses e o elevado índice de abandonos/perdas (cerca de 30%).

Até que se disponha de estudo de boa qualidade metodológica que compare, diretamente, a nova combinação com outras já disponíveis, seu uso deve ser reservado a situações em que as outras opções sejam ineficazes ou não toleradas.

Referências bibliográficas

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [acesso em: 27.05.2014]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update in 2014. [acesso em: 06.05.2014]. Disponível em: http://www.goldcopd.org/.
4. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. Respiratory Research 2010;11:79.
5. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, *et al*. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J 2008;31(2):416-468.
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
7. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, *et al*. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol(50/25µg; 100/25µg) on lung function in COPD. Respir Med 2013;107(4):560-569.
8. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, *et al.* Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25µg) improves lung function in COPD: A randomised trial. Respir Med 2013;107(4):550-559.

Alogliptina para pacientes com diabete melito tipo 2

Diabete melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de falhas na secreção e/ou na ação da insulina[1,2]. Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. O DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença[1] e caracteriza-se por diferentes graus de resistência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose[3].

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com a doença); falta de atividade física regular; etnia (afro-americanos, hispano-americanos, americanos nativos, asiático-americanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum elevada ou tolerância reduzida à glicose previamente identificadas; história de DM gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg; hipertensão (PA > 140/90 mmHg); dislipidemias (HDL < 35 mg/dL e/ou triglicerídeos > 250 mg/dL); síndrome de ovários policísticos e história de doença vascular[3,4].

Os sinais e sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada[1]. Contudo, frequentemente, o DM tipo 2 é assintomático nos estágios iniciais e pode permanecer sem diagnóstico por muitos anos[1].

As complicações tardias do DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatias periférica e autonômica, doença aterosclerótica cardiovascular, doença arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e dislipidemias são frequentemente encontradas em pacientes com DM[1,2]. No período de abril de 2012 a março de 2013, o DM foi responsável por 56.761 óbitos no Brasil[5].

Os objetivos terapêuticos gerais para pacientes com DM, são: controlar sintomas agudos da doença, prevenir complicações crônicas e reduzir a taxa de mortalidade associada ao DM. Isso pode ser conseguido por meio de medidas não-farmacológicas e farmacológicas[3,4].

Índices de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias[1]. Por isso, recomenda-se, como alvo do tratamento, alcançar e manter HbA_{1c} inferior a 7%, sem causar hipoglicemia[1,3,4]. Todavia, sabe-se que este desfecho sofre influência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, insuficiência renal crônica, picos de hipo e hiperglicemia, e uso de vitamina C e E[1].

A terapêutica inicial não-farmacológica do DM tipo 2 consiste, primariamente, em dieta e atividade física regular. Tais medidas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de fármacos[2,3]. O tratamento farmacológico deve ser iniciado quando as medidas não-farmacológicas forem insuficientes para controlar a glicemia em pacientes aderentes, mesmo que não apresentem queixas e tenham boa qualidade de vida[3].

Atualmente, há sete classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil: i) sulfonilureias (ex.: glibenclamida, gliclazida); ii) biguanidas (ex.: metformina); iii) metiglinidas (ex.: repaglinida, nateglinida); iv) glitazonas (ex.: pioglitazona); v) inibidores

da alfa-glicosidase (ex.: acarbose); vi) inibidores da DPP-4 ou gliptinas (ex.: sitagliptina, vildagliptina)[1]; e vii) análogos do GLP-1 (ex.: exenatida).

Alogliptina é um inibidor da DPP-4; dessa forma, diminui a degradação de GLP-1 e GIP e prolonga a ação desses hormônios[5,6]. Os hormônios incretina GLP-1 e GIP reduzem a produção de glicose hepática, por aumento da síntese e da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas (o GLP-1 também diminui a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas). A enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) metaboliza (degrada) os hormônios GLP-1 e GIP[3,4].

Um ensaio clínico controlado (n= 527)[6], randomizado, avaliou eficácia e segurança da alogliptina, em dose única diária de 12,5 mg (A12,5) e 25 mg (A25), *versus* placebo (P), em adição à metformina, em pacientes com DM tipo 2, cujos índices de HbA_{1c} estavam inadequadamente controlados com a metformina isolada. O tempo de seguimento foi de 26 semanas.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo (57%) apresentava HbA_{1c} inicial abaixo de 8%. A resposta terapêutica para o desfecho primário ($HbA_{1c} \leq 7\%$) foi superior e estatisticamente significante nos dois grupos que receberam alogliptina (A12,5: 52%; A25: 44%) *versus* placebo (P: 18%; p<0,001). Redução de 0,5% a 1,4% no índice de HbA_{1c}, em relação aos níveis basais, também foi significante (87%, 89% e 36%, respectivamente; p<0,001), porém, não houve diferença estatística significante para redução de HbA_{1c} a partir de 1,5%. Portanto, a alogliptina mostrou-se mais eficaz que placebo [A12,5: NNT 2, RR 0,59 (IC 95% 0,50-0,69); A25: NNT 3, RR 0,68 (0,58-0,79)].

Outro ensaio clínico, randomizado, duplo-cego (n=1.554)[7], avaliou eficácia e segurança da alogliptina, em dose única diária de 12,5 mg (A12,5) e 25 mg (A25), isolada ou combinada à pioglitazona (15 mg, 30 mg ou 45 mg), em adição à metformina, em pacientes com DM tipo 2, inicialmente tratados apenas com metformina em doses a partir de 1.500 mg/dia e com inadequado controle glicêmico. O desfecho primário considerado foi a redução do índice de HbA_{1c}, em relação aos níveis basais, após 26 semanas de tratamento. A alogliptina isolada foi mais eficaz que o placebo em ambas as doses [A12,5: NTT 4, RR 0,65 (0,57-0,74); A25: NTT 3, RR 0,63 (0,56-0,72)].

Os efeitos adversos mais relatados nos estudos foram infecções respiratórias (10%-18,8%), distúrbios musculoesqueléticos (3% a 9%), hipertensão (4% a 6%) e infecção urinária (3,3% a 14%). A incidência de hipoglicemia foi baixa nos estudos[6-8].

São necessários estudos comparativos diretos, entre a alogliptina e outros antidiabéticos já estabelecidos, para confirmar se há alguma utilidade do novo fármaco para produzir desfechos de maior relevância clínica em longo prazo.

Referências bibliográficas

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014. [acesso em: 20.05.2014]. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Suppl 1):S62–S9.
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 18 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2013.
4. Fuchs FD, Wannmacher L (editores). Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.
5. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [acesso em: 27.05.2014]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
6. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract 2009;63(1):46-55.
7. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(5):1615-22.
8. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52 week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. Diabetes Obes Metab 2011;13:1088-96.

Segurança de Medicamentos

Paracetamol e risco de reações cutâneas graves

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) divulgou aos profissionais da saúde e pacientes que o uso de paracetamol está associado com risco de reações cutâneas raras, porém graves. Paracetamol é um analgésico e antipirético comumente empregado e presente em muitos medicamentos sujeitos ou não a prescrição médica. As reações cutâneas que motivaram o alerta, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Pustulose Exantemática Aguda Generalizada (PEAG), podem ser fatais[1,2].

Os problemas geralmente começam com sintomas semelhantes aos da gripe, seguidos por sinais como erupções cutâneas, bolhas e danos extensos à superfície da pele. A recuperação pode levar semanas ou meses, e possíveis complicações incluem cicatrizes, alterações na pigmentação da pele, cegueira e danos aos órgãos internos. É importante destacar que as reações de hipersensibilidade - inclusive os casos graves, como a SSJ, a NET e a PEAG - podem ocorrer em qualquer paciente, mesmo naqueles que nunca manifestaram nenhum problema em usos anteriores do paracetamol. Deve-se observar ainda que outros medicamentos usados para tratar a febre e a dor - como a dipirona, o ibuprofeno e o naproxeno - também podem causar reações cutâneas graves, como a SSJ[2].

Revisão

Essa nova informação resulta da revisão da base de dados da FDA, *Adverse Events Reporting System* (FAERS), e da avaliação de casos de reações cutâneas graves associadas ao uso de paracetamol publicados na literatura científica internacional. É difícil determinar com que frequência essas reações ocorrem em razão da ampla utilização do paracetamol, das diferenças no uso entre indivíduos (ocasional *versus* contínuo) e do longo período de tempo em que o medicamento se encontra no mercado. No entanto, parece ser rara a ocorrência desses eventos adversos[1].

Recomendações

Os profissionais da saúde devem estar cientes desse risco, considerando o paracetamol e qualquer medicamento que o contenha, ao avaliar pacientes com reações cutâneas com plausível relação causal com tratamento farmacológico. Todo paciente que desenvolver exantema (*rash* cutâneo) ou outra reação, enquanto estiver usando paracetamol ou outro analgésico ou antipirético, deverá interromper o uso do medicamento e procurar auxílio médico. A pessoa que tenha apresentado uma reação cutânea grave com paracetamol não deverá tomar o medicamento novamente e deverá entrar em contato com um profissional da saúde para discutir uma alternativa terapêutica para o alívio da febre e da dor[1,2].

No Brasil, o medicamento de referência que contém paracetamol isolado é o Tylenol®, fabricado por Johnson & Johnson do Brasil, porém, há diversos medicamentos similares,

genéricos e outros produtos apresentados em combinações fixas.

O paracetamol é analgésico e antipirético isento de prescrição para a maioria de suas apresentações, conforme a RDC 138/2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)[3]. Dessa forma, o farmacêutico deve ter sua atenção redobrada ao prescrever e dispensar paracetamol, informando ao paciente sobre a possibilidade do surgimento de reações adversas graves.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) esclarece que, até a publicação de seu alerta [julho de 2013], não houve geração de sinal de risco sanitário, no banco de dados do sistema de notificação da agência, relacionado ao uso do paracetamol e à ocorrência das reações cutâneas graves mencionadas neste alerta[2].

A Anvisa reforça ainda a necessidade da promoção do uso seguro e racional de medicamentos e solicita aos profissionais da saúde que notifiquem especialmente as suspeitas de reações adversas graves a qualquer medicamento pelo sistema NOTIVISA, disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm.

Para obter mais informações sobre reações de hipersensibilidade aos medicamentos, acesse a publicação Cebrim Informa n.º 06, disponível no sítio do Cebrim/CFF: http://www.cff.org.br.

Referências bibliográficas

1. United States of America. Food and Drug Administration. Safety Alerts for Human Medical Products - Acetaminophen: Drug Safety Communication - Association with Risk of Serious Skin Reactions [Internet]. [acesso em: 01.10.2013]. Disponível em: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm363519.htm
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 07, de 9 de agosto de 2013. [acesso em: 07.07.2014].Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/cl9O
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC n.º 138 - Determina Lista de Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas isentas de prescrição. [acesso em 09.10.2013]. Disponível em: http://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=623862

Agência Europeia de Medicamentos recomenda novas restrições para o uso de ranelato de estrôncio

Traduzido e adaptado de: European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. EMA/84749/2014, 21 February 2014. [acesso em: 07.07.2014]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu sua revisão sobre a eficácia e segurança do ranelato de estrôncio, produzido pela companhia farmacêutica Servier, sob os nomes de marca Protelos® e Osseor®, na Europa, e Protos® no Brasil. A EMA recomendou restrições no uso do medicamento, reservando-o apenas para pacientes que não possam ser tratados com outros medicamentos aprovados para osteoporose, como os bisfosfonatos. Além disso, esses pacientes devem permanecer em frequente avaliação médica e o tratamento deve ser interrompido se ocorrerem problemas cardíacos ou circulatórios, como hipertensão arterial não controlada e angina. Conforme recomendado em revisão prévia, não devem usar o medicamento os pacientes com história de certos problemas cardíacos ou circulatórios, como acidente vascular encefálico (AVE) e infarto.

Estas recomendações finais da Comissão de Produtos Médicos para Uso Humano (CHMP), da EMA, foram publicadas após revisão inicial da Comissão de Avaliação de Risco e Farmacovigilância (PRAC), a qual recomendava a suspensão do medicamento em razão de seu risco cardiovascular.

A CHMP concordou com a avaliação global da PRAC sobre os riscos do ranelato de estrôncio, até porque ambas as comissões trabalharam em estreita colaboração. Contudo, considerou que, para pacientes sem alternativa de tratamento, cuidados e monitoramento regulares para excluir doença cardiovascular são suficientes para reduzir o risco identificado pela PRAC, de tal forma que estes pacientes podem continuar a ter acesso ao medicamento. A CHMP ainda observou que os dados do estudo considerado mostraram efeito benéfico na prevenção de fraturas, inclusive em pacientes com alto risco para este desfecho. Além disso, os dados disponíveis não mostraram evidência de aumento de risco cardiovascular com ranelato de estrôncio em pacientes que não tinham história de problemas cardíacos ou circulatórios.

A CHMP considerou que o risco cardiovascular em pacientes tratados com ranelato de estrôncio pode ser controlado, restringindo-se seu uso àqueles sem história de problemas cardíacos e circulatórios, para os quais o uso de outros medicamentos aprovados para o tratamento de osteoporose seja inviável. Além disso, os pacientes tratados com ranelato de estrôncio devem ser assistidos e monitorados, regularmente, a cada 6 a 12 meses.

Medidas adicionais para minimização de risco incluem o fornecimento de material educativo aos prescritores, para garantir que apenas determinados pacientes sejam tratados com o medicamento. Além disso, foi exigido, da companhia farmacêutica, a realização de estudos para demonstrar a efetividade das novas medidas. A Comissão concluiu que, em razão dos benefícios observados na prevenção de fraturas em pacientes sob alto risco, os medicamentos contendo ranelato de estrôncio devem permanecer como uma opção para pacientes sem história de doen-

ça cardiovascular que não possam utilizar outros medicamentos.

Na decisão sobre como o ranelato de estrôncio deve ser usado, a CHMP levou em consideração tanto a análise da PRAC sobre seus benefícios e riscos como a opinião de especialistas em osteoporose de que há um grupo de pacientes que poderia se beneficiar do medicamento.

A PRAC continuará o monitoramento da segurança do ranelato de estrôncio e da efetividade das medidas de minimização de risco por longo prazo.

Recomendações aos profissionais da saúde

- O ranelato de estrôncio deve ser usado apenas para tratar osteoporose grave em mulheres que estejam na pós-menopausa e em homens com alto risco de fratura, para os quais o uso de outros medicamentos aprovados para o tratamento de osteoporose não seja possível em razão de, por exemplo, contraindicações ou intolerância;
- O ranelato de estrôncio não deve ser usado em pacientes com doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, ou naqueles com hipertensão não controlada; isto se aplica à condição clínica atual ou evento passado.
- Os médicos devem fundamentar a decisão de prescrever ranelato de estrôncio com avaliação dos riscos para cada paciente. O risco de um paciente desenvolver doença cardiovascular deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento e, subsequentemente, a cada 6 a 12 meses;
- O ranelato de estrôncio deve ser interrompido se o paciente desenvolver doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular, ou se apresentar hipertensão sem controle;
- Os médicos devem reavaliar os pacientes que estejam em tratamento com ranelato de estrôncio, conforme necessidade.

Esta recomendação final da EMA sobre o uso de ranelato de estrôncio foi fundamentada em uma análise de dados combinados de estudos randomizados envolvendo cerca de 7.500 mulheres na pós-menopausa, com osteoporose. Os resultados mostraram um aumento no risco de infarto do miocárdio com ranelato de estrôncio quando comparado a placebo [1,7% *versus* 1,1%; RR 1,6 (IC95% 1,07-2,38)], e um aumento no risco de eventos tromboembólicos [1,9% *versus* 1,3%; RR 1,5 (1,04-2,19)].

Os dados disponíveis não mostram evidência de aumento do risco cardiovascular em pacientes sem doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular (condição clínica atual ou evento passado) ou naqueles sem hipertensão não controlada.

Com relação aos benefícios, os dados sobre eficácia mostraram efeito preventivo na incidência de fraturas, inclusive em pacientes com alto risco de fratura.

No Brasil, a bula do medicamento que contém ranelato de estrôncio (Protos®), disponível no website do fabricante (Servier: http://servier.com.br/), já traz orientações atualizadas sobre os mencionados riscos, nos itens "Contraindicações", "Advertências e Precauções" e "Reações Adversas".

Dia-a-dia

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

Pergunta 1

Existe referência que justifique a necessidade do uso de bomba de infusão intravenosa para medicamentos de alta vigilância, tais como: soluções para nutrição parenteral, quimioterápicos antineoplásicos, ocitocina, insulina, heparina, glicose 50%, cloreto de potássio 10%, cloreto de sódio 20%, fosfato de potássio, sulfato de magnésio 50%, gliconato de cálcio 10%, bicarbonato de sódio 8,4%?

Resposta

Não foi encontrado documento oficial que estabeleça a obrigatoriedade do uso de bombas de infusão. No entanto, a seguir, apresentamos justificativas técnicas para o uso deste dispositivo em algumas situações, principalmente na administração de medicamentos potencialmente perigosos (possuem risco aumentado de provocar danos significativos aos pacientes em decorrência de falha no processo de utilização[1]).

Nos sistemas de administração intravenosa (IV) tradicionais, que funcionam por ação da gravidade, a vazão do fluido é controlada por grampos manuais (ou roldanas), os quais podem propiciar consideráveis discrepâncias na administração. Além disso, o fluxo pode ser afetado por fatores que tendem a alterar sua precisão, tais como: tamanho do orifício da câmara de gotejamento; viscosidade da solução que está sendo administrada; resvalamento do grampo; filtros; variações da pressão arterial; movimentos do corpo do paciente; formação de coágulos; alterações na pressão e na velocidade do fluxo dos recipientes; temperatura do líquido; alterações na agulha; formação de nós no equipo; extravasamento e alterações na altura do recipiente[2,3].

Esses fatores justificaram o desenvolvimento e o uso de dispositivos de infusão eletromecânicos para controlar de forma mais precisa a administração dos fluidos IV. Esse grupo de dispositivos inclui os controladores e as bombas de infusão[3].

Os controladores de infusão contam as gotas por meio de dispositivo eletrônico ou expulsam os volumes de líquido, mecânica e eletronicamente. Os controladores são menos complexos que as bombas por não possuírem componentes móveis e, geralmente, são menos dispendiosos e apresentam menos problemas de manutenção. Os controladores de infusão também funcionam por ação da gravidade, mas o controle é regulado automaticamente. Além de aumentar a precisão da administração, o equipamento eletrônico pode ser capaz de detectar infiltração de ar, recipientes vazios e excesso ou deficiência de fluxo[2,3].

As bombas de infusão não dependem da ação da gravidade para fornecer a pressão necessária para infundir o medicamento. A pressão é fornecida por uma bomba elétrica que impele uma seringa, um dispositivo peristáltico ou de roldanas. A maior parte das bombas tem um sistema volumétrico para medir a administração em mililitros, e não por contagem de gotas[3].

A qualidade da assistência ao paciente melhorou com o uso dos dispositivos de infusão. A velocidade da infusão pode ser man-

tida, propiciando segurança na condução da nutrição parenteral, por exemplo. Além disso, oferece maior precisão à terapia farmacológica, eliminando descontroles durante a administração[3].

É importante salientar que nem toda infusão intravenosa requer o uso de controlador ou bomba de infusão. Tais equipamentos ganham mais importância na administração de medicamentos de maior toxicidade, com estreito índice terapêutico, em pacientes com quadro clínico instável e grupos especiais como crianças e idosos. Nestas situações, variações bruscas na velocidade de infusão aumentam o risco de eventos adversos e de falha terapêutica.

Contudo, o uso de bombas de infusão também está associado a eventos adversos. Por isso, a escolha do dispositivo, o treinamento dos profissionais para manuseio adequado e as manutenções preventivas do equipamento são de extrema importância.

Referências bibliográficas

1. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High-Alert Medications. [acesso em: 07.07.2014]. Disponível em: http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf
2. Allen LV, Lawson LA. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 22ª ed. London: Pharmaceutical Press, 2013.
3. Gennaro AR. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª edição. Tradução: Penildon Silva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Pergunta 2

Gostaria de saber por que o uso de omeprazol potencializa o efeito do oxalato de escitalopram, utilizado como antidepressivo. Qual a interação que ocorre entre eles?

Resposta

O escitalopram, enantiômero S do citalopram, é um inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), empregado no tratamento de distúrbios depressivos, distúrbios de ansiedade generalizada, tratamento concomitante de ansiedade e depressão e distúrbio do pânico, com ou sem agorafobia[1].

Omeprazol é inibidor da bomba de prótons (IBP). Ele suprime a secreção de ácido gástrico, por meio de inibição da bomba H+/K+-ATPase presente na superfície luminal da célula parietal gástrica. Nas doses habituais, os IBPs diminuem a produção de ácido gástrico em até 95%[2].

O escitalopram é biotransformado no fígado em metabólitos desmetilados e bidesmetilados farmacologicamente ativos. A biotransformação para o metabólito desmetilado é primariamente mediada pelo sistema enzimático microssomal CYP2C19, embora seja possível que o CYP3A4 e o CYP2D6 contribuam para o processo[3].

O omeprazol também é completamente biotransformado pelo sistema enzimático microssomal P450, a maior parte via CYP2C19, sendo o hidroxiomeprazol seu principal metabólito. Em consequência da elevada afinidade do omeprazol pelo CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e consequentes interações com outros substratos do CYP2C19, como acontece com o escitalopram[3].

Por isso, a administração concomitante de escitalopram (biotransformado pelo CYP2C19) com o omeprazol (inibidor da CYP2C19) pode resultar em aumento de aproximadamente 50% nas concentrações plasmáticas de escitalopram[3].

A relevância clínica desta interação não está bem estabelecida. Contudo, caso o paciente apresente sintomas/sinais significantes da interação, recomenda-se o ajuste da dose do escitalopram quando em uso concomitante com omeprazol[3,4].

Referências bibliográficas

1. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com. Acesso em: 07.07.2014.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.
3. Stockley IH. Drug Interactions. Tenth edition. London: Pharmaceutical Press, 2013.
4. Tatro DS. Drug interaction facts: the authority on drug interactions. Saint Louis: Wolters Kluwer Health, Facts & Comparisons, 2013.

Novas Publicações

Relatório Mundial da Saúde 2013

World Health Organization. Relatório Mundial da Saúde 2013: pesquisa para a cobertura universal da saúde. Geneva: WHO, 2014. 151 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/

Todos devem ter acesso aos serviços de saúde de que necessitam, sem que sejam forçados ao empobrecimento por terem que arcar com as despesas relacionadas. Este Relatório afirma que a cobertura universal da saúde - com acesso pleno a serviços de alta qualidade para prevenção, tratamento e proteção contra risco financeiro - não poderá ser alcançada sem as evidências fornecidas pela pesquisa científica. Sustenta, ainda, que todos os países devem ser produtores e consumidores de pesquisa. O processo de descobertas deve ocorrer não apenas em centros acadêmicos, mas, também, em programas de saúde pública, dos quais as pessoas participam em busca de atendimento de saúde e de serviços. As pesquisas, desde ensaios clínicos a estudos de políticas de saúde, podem ajudar a traçar o caminho para melhores resultados na área da saúde e para a redução da pobreza. Mas, para que sejam bem sucedidas, as pesquisas devem receber apoio nacional e internacional.

Medicamentos Prioritários para a Europa e o Mundo - 2013

Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. Priority Medicines for Europe and the World - 2013 Update. Geneva: WHO, 2013. 227 p. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en/

Pela primeira vez, os países da União Europeia atingiram população acima de 65 anos de idade maior do que aquela abaixo de 15 anos. Ecoando a tendência observada na Europa, a maioria dos demais países do mundo, incluindo os de baixa e média renda, está tomando o mesmo rumo. Um novo relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) convida os pesquisadores da área farmacêutica a ajustarem seus esforços em pesquisa e desenvolvimento, levando em conta esta mudança demográfica.

O Relatório enfatiza que a mudança observada nos países da União Europeia é um termômetro para todo o mundo porque, globalmente, mais pessoas envelhecerão e enfrentarão similares desafios de saúde no futuro.

O documento está centrado nas lacunas farmacêuticas, onde os tratamentos para uma doença ou condição podem logo se tornar ineficazes, impróprios para o grupo alvo de pacientes, inexistentes ou pouco efetivos.

A despeito do aumento de mais de três vezes nos gastos com pesquisa e desenvolvimento farmacêutico na Europa, desde 1990, há uma crescente incompatibilidade entre as reais necessidades das pessoas e a inovação farmacêutica. "*Nós devemos garantir que a indústria desenvolva medicamentos seguros, efetivos, acessíveis e apropriados para alcançar as futuras necessidades de saúde*," afirma Nina Sautenkova, do Departamento de Tecnologias em Saúde e Medicamentos da OMS/Europa.

Sob o ponto de vista da saúde pública, a tendência de aumento da população acima de 65 anos leva à maior prevalência de doenças e condições associadas com a idade, como doenças cardíacas, acidente vascular encefálico, câncer, diabetes, osteoartrite, lombalgia, surdez e doença de Alzheimer. Em combinação com iniciativas de promoção da saúde e de prevenção de doenças, estas condições também requerem mais investimento em pesquisa e inovação para construir uma ponte sobre as lacunas farmacêuticas.

Mensagens do Leitor

Qualidade e indexação do boletim

"Chamo-me Rodrigo e ajudei a escrever um artigo sobre a vacina contra a influenza na última edição do boletim. Gostaria de saber se o mesmo está indexado, pois não o encontrei no site do Qualis. Caso não seja, estranha-me, pois achei o boletim com uma qualidade muito boa [...] com artigos realmente pertinentes e percebi que os participantes na sua elaboração têm excelente capacitação [...] e deveria ser indexado sem dúvida. Faço votos que o processo de indexação aconteça com sucesso."

Rodrigo D'Agostini Derech, Florianópolis, SC

Resposta:

Prezado Rodrigo,

Inicialmente, gostaríamos de agradecer por ter participado da elaboração do artigo publicado sobre a vacina contra influenza e pelos elogios que estimulam ainda mais a continuidade de nosso trabalho.

O boletim ainda não está indexado, embora tenha registro internacional (ISSN). Pretendemos iniciar o processo de indexação em 2015, pois atualmente estamos aprimorando o processo editorial e iniciaremos, em breve, a implantação do processo editorial e publicação no formato eletrônico (SEER/OJS).

Independentemente de sua indexação, sempre primamos por sua qualificação, imparcialidade e independência. O conselho editorial é composto por três farmacêuticos e dois médicos (dois dos quais são doutores vinculados a universidades públicas); entre os revisores externos, temos diversos farmacêuticos e médicos, todos com elevado nível de formação e experiência profissional, ligados a universidades e serviços públicos. Todos apresentam declaração de conflito de interesses e a revisão por pares se dá com cegamento da autoria.

Esperamos continuar fazendo por merecer o apoio e o incentivo de leitores e colaboradores que, como você, nos ajudam a manter o elevado nível de qualidade de nossa publicação.

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

Cebrim
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

Conselho Federal de Farmácia