

Artigos

03

- O preço pago pelo viés de publicação: o caso recente do Tamiflu®

O que há de novo

14

- Fidaxomicina para tratamento de infecção por *Clostridium difficile*
- Silodosina para tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata

Segurança de Medicamentos

19

- Risco de tromboembolismo associado ao uso de testosterona

Dia-a-dia

21

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

Novas Publicações

24

- Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde

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), Sueza Abadia de Souza Oliveira (GO), Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Ângela Cristina R. Cunha Castro Lopes (MS), Edson Chiquero 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

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, 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, Sívio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar
CEP: 70.093 - 900 - Brasília - DF
Fone: +55 (61) 3255-6550
Fax: +55 (61) 3321-0819
E-mail: cebrim@cff.org.br
Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

A “criação” de novas doenças, o estabelecimento de novos limites entre fisiológico e patológico e a difusão midiática sobre a iminência de epidemias que não se concretizam são algumas das estratégias bem conhecidas, usadas por companhias farmacêuticas em todo o mundo, para induzir o consumo de medicamentos de pouca utilidade clínica.

Nesta edição, discutimos as consequências desastrosas geradas pela omissão de resultados negativos dos ensaios clínicos sobre os antivirais empregados no tratamento da gripe, aliada ao anúncio de uma pandemia sem precedentes da gripe A H1N1.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma análise independente sobre a fidaxomicina, um novo antibacteriano macrolídeo para tratamento de infecção por *Clostridium difficile*, e outra sobre a silodosina, um novo bloqueador alfa-adrenérgico destinado ao tratamento de pacientes com hiperplasia benigna da próstata. Há vantagens destes em relação aos fármacos já disponíveis?

Em um contexto de abusiva difusão da reposição hormonal masculina como uma panaceia para manutenção da jovialidade aos homens idosos, divulgamos, na seção “Segurança de Medicamentos”, novos dados relativos ao risco de tromboembolismo associado ao uso de testosterona.

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

O preço pago pelo viés de publicação: o caso recente do Tamiflu®

Rogério Hoefler

Farmacêutico do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - Cebrim
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Dra. Rosângela Caetano

Médica, professora adjunta do Departamento de Planejamento e Administração em Saúde
do Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

Introdução

Ensaio clínico são o principal meio para avaliar a eficácia e segurança de novos medicamentos e outras tecnologias em saúde. Quando publicados em revistas especializadas, seus resultados não apenas fornecem uma base científica para as decisões de tratamento, mas, também, permitem que os governos (e outros financiadores dos cuidados de saúde) desenvolvam políticas de financiamento coerentes com os potenciais benefícios em saúde e custos de seu uso.

Revisões sistemáticas, particularmente quando empregam métodos estatísticos (meta-análises), são a ferramenta analítica mais utilizada para sumarizar os resultados e conclusões da pesquisa clínica. Este tipo de estudo secundário é considerado como evidência de primeira categoria para os tomadores de decisão em saúde, sejam clínicos no seu cuidado a um paciente individual, sejam formuladores de protocolos de prática clínica, sejam ainda aqueles que deliberam sobre a incorporação ou financiamento das tecnologias¹.

Estas revisões representam uma abordagem formal, reproduzível e potencialmente menos enviesada para sumarizar toda a informação científica qualificada (publicada ou não) sobre um dado tópico. Uma pesquisa abrangente e exaustiva é realizada para encontrar todos os estudos possivelmente relevantes, dos quais um subconjunto é selecionado

para revisão baseado em critérios metodológicos estabelecidos *a priori*, incluindo, além disso, uma avaliação da qualidade metodológica dos trabalhos². Meta-análise se refere ao processo de combinar estatisticamente estimativas do efeito de diferentes estudos em uma medida resumo, mais facilmente compreendida, e que permite melhorar o poder estatístico da análise e a precisão da estimativa do efeito da intervenção³.

Entretanto, revisões sistemáticas e meta-análises apenas serão válidas se os estudos incluídos representarem o corpo completo de pesquisa e não estiverem distorcidos, de tal forma que suas conclusões deturpem a segurança ou a eficácia das intervenções clínicas sob exame. Se os estudos publicados são tendenciosos em relação ao total da pesquisa realizada sobre uma dada questão (estudos publicados e não publicados), existe viés de publicação e as conclusões das revisões podem ser inválidas.

Conforme definido por Møller & Jennions (2001)⁴, viés de publicação ocorre sempre que a força ou a direção dos resultados de estudos publicados e não publicados divergem.

Em trabalho publicado em 2000⁵, Thornton & Lee exploraram as diferentes causas subjacentes a este tipo de viés. Viés de publicação pode ter origem nos pesquisadores que não apresentam os resultados de suas investigações para a publicação, sobretudo em casos de pequenas populações de estu-

do ou resultados sem significância estatística, a partir de um sentimento de que estes normalmente recebem baixa prioridade de publicação por parte das revistas. Esse viés relacionado à submissão tem sido chamado de problema de “engavetamento de arquivo”⁶. Periódicos também contribuem para viés de publicação quando se recusam a publicar estudos com resultados negativos (ou seja, apoiando a hipótese nula) ou que não suportam os resultados esperados de uma dada intervenção. Estudos que relatam resultados positivos têm uma chance maior de serem publicados em revistas científicas de grande circulação e alto impacto do que os estudos com resultados negativos. Revistas podem estar inclinadas para publicação de resultados positivos, pois os negativos são menos propensos a serem citados (viés de referência ou citação) e podem, portanto, diminuir o fator de impacto do periódico. Por fim, os financiadores de estudos podem ser tendenciosos para resultados que favoreçam (ou não prejudiquem) seus interesses. Os patrocinadores podem reter a publicação de resultados desfavoráveis, e estudos financiados pela indústria têm levado a resultados positivos com muito mais frequência do que estudos que são financiados ou realizados por agências independentes^{7,8}.

Como os estudos publicados podem diferir sistematicamente dos não publicados, revisões ou meta-análises baseadas apenas em dados publicados podem chegar a conclusões enganosas. Viés de publicação pode conduzir a superestimativa do efeito dos tratamentos, o que tem sido reconhecido como uma ameaça à validade das meta-análises⁹, e pode tornar as evidências disponíveis não confiáveis para as tomadas de decisão. Considera-se amplamente, portanto, que devem ser incluídos nas avaliações das tecnologias em saúde tantos estudos quanto possível, publicados e não publicados¹⁰. No entanto, muitas vezes, é impossível obter detalhes de todos os estudos relevantes, e dispender grande esforço na aquisição de dados não publicados pode ser de uso limitado, se uma amostra completa não puder ser obtida¹¹. Além disso, estudos publicados têm a vantagem de ser submetidos a revisão por pares (ainda que esta possa ser imperfeita), enquanto o mesmo não acontece com os da-

dos não publicados. Resultados de estudos não publicados podem ser menos confiáveis, estar mais sujeitos a fraudes ou distorções, e podem ainda não ter sido realizados com o mesmo rigor¹¹.

Outra questão importante sobre esta temática se refere aos ensaios clínicos apresentados para o processo de registro de um novo medicamento junto às agências sanitárias, como a *Food and Drug Administration* (FDA) americana. No caso desta agência, o solicitante da aprovação deve apresentar a documentação e análise de todos os dados de ensaios em animais e humanos (que deveriam incluir protocolos completos, desvios dos protocolos e dados de ensaios que falharam), além de outras informações relevantes sobre os componentes da formulação, farmacologia clínica, etc. Para medicamentos que recebem a aprovação da FDA, a divulgação pública dos resultados do julgamento pode tomar diferentes formas, uma das quais é um documento sumário que traz a base para a aprovação realizada (*Summary Basis of Approval*), que contém resumos e avaliações de dados clínicos e análises estatísticas realizadas pela agência durante o processo de aprovação. No entanto, estes resumos contêm apenas resultados selecionados dos ensaios clínicos; dados considerados confidenciais ou informações consideradas comerciais estão protegidos de divulgação¹². Um relato completo e preciso dos resultados de ensaios clínicos é fundamental para garantir uma base de evidências imparcial e sem vieses que possibilite o avanço científico e facilite a tomada de decisões clínicas informada, e tem sido considerado uma obrigação ética. Contudo, até muito recentemente, não havia nenhuma exigência para que resultados dos ensaios dos medicamentos aprovados para comercialização pela FDA fossem publicados ou tornados públicos.

Em estudo realizado para determinar a proporção de ensaios submetidos à FDA para aprovação de novos medicamentos que foram publicados em revistas biomédicas de acesso ao clínico comum ou aos tomadores de decisão, Lee *et al* (2008)¹² encontraram que, dos 909 ensaios submetidos para 90 medicamentos aprovados pela FDA entre 1998 e 2000, apenas 43% estavam publicados até agosto de 2006, isto é, no mínimo,

mais de cinco anos e meio depois. Ensaios com resultados estatisticamente significantes e maiores populações de estudos, bem como aqueles que os autores denominaram como ensaios “pivotais” (usualmente, estudos fase II ou III que demonstravam a eficácia e segurança do novo medicamento para a indicação proposta e traziam a informação mais útil para a tomada de decisão), eram mais prováveis de serem publicados, deixando clara a existência de publicação seletiva dos resultados dos ensaios dos medicamentos comercializados naquele país.

Vieses de publicação e falta de transparência quanto aos resultados das pesquisas podem produzir não apenas efeitos negativos para o progresso científico, mas trazer importantes implicações para a saúde humana e mesmo para os sistemas de saúde. O objeto tratado neste artigo guarda relação com estes dois aspectos – viés de publicação e transparência (ou a falta dela) – aplicados ao caso dos antivirais inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) na influenza. E, como se verá, teve o “efeito colateral positivo” de ensejar um conjunto de iniciativas com vistas a melhorar o acesso a informação sobre os ensaios clínicos conduzidos.

O problema de saúde em tela: a influenza

A gripe (influenza) é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Durante uma epidemia, cerca de 5% a 15% da população global desenvolvem infecção no trato respiratório superior, três a cinco milhões dessas pessoas desenvolvem complicações graves e cerca de até 500.000 morrem¹³.

Vacinação é a principal medida de controle em saúde pública para prevenir a influenza e seus efeitos em certos grupos mais vulneráveis. Os inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir) ou os bloqueadores dos canais de íon M2 (amantadina e rimantadina) são empregados para reduzir a duração dos sintomas e melhorar desfechos clínicos¹³.

A partir do meio da década passada, gestores da saúde de diversos países endossaram o uso dos antivirais inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. Eles gastaram significantes recursos na aquisição destes

medicamentos para garantir estoque como parte de um esforço global para se preparar para uma pandemia de influenza. Quando a pandemia do vírus influenza H1N1 emergiu, em 2009, os inibidores da neuraminidase foram lançados ao redor do mundo para tratamento e prevenção da influenza e de suas complicações. O uso dos novos antivirais aumentou substancialmente durante a pandemia, em parte porque não havia vacina efetiva, mas, também, pela preocupação com a crescente resistência viral à amantadina e à rimantadina¹⁴.

Vista em retrospectiva, esta parece uma clássica história das grandes companhias farmacêuticas. Por trás das campanhas publicitárias e da propagação de temores não confirmados, um novo medicamento sustentado apenas por modestos dados clínicos tornou-se um campeão de vendas, gerando bilhões de dólares ao fabricante¹⁵.

O caso dos inibidores da neuraminidase

Em 2006, Tom Jefferson e colaboradores analisaram as evidências sobre oseltamivir e zanamivir, e publicaram uma revisão sistemática na *Cochrane Library*, com base em resultados de pesquisas publicadas. Na ocasião, os autores da revisão concluíram que os antivirais reduziram o risco de complicações e de internações hospitalares pela influenza em adultos¹⁶.

Em 2009, no entanto, a opinião de Tom Jefferson começou a mudar. Enquanto a Europa estava em pânico pela influenza A H1N1, ele e seus colegas foram convidados pela *Cochrane Library* para atualizar a revisão de 2006. Na retomada do trabalho, o pesquisador recebeu uma correspondência de um pediatra japonês, Keiji Hayashi. Na carta, o médico relatou estar preocupado porque não conseguia verificar os dados que apoiaram algumas das conclusões de Tom Jefferson sobre oseltamivir. Em particular, ele apontou que as alegações de que o fármaco reduziria complicações secundárias e internações hospitalares estavam fundamentadas em uma análise limitada, publicada em 2003¹⁷, com coautoria de funcionários da Roche. Hayashi também observou que oito dos dez estudos incluídos na análise nunca

havam sido publicados em revistas com sistema de revisão por pares. Todavia, a equipe da Cochrane não teve como responder, pois desconheciam os resultados não publicados. Em outras palavras, a primeira revisão sistemática de Tom Jefferson estava fundamentada em um quadro incompleto e parcial das evidências¹⁶.

Algumas das hipóteses estavam sustentadas por uma meta-análise publicada por Kaiser e colaboradores, submetida à revisão por pares, que incluiu 10 ensaios clínicos randomizados de oseltamivir. Embora esta análise se mostrasse como ciência de alta qualidade e formasse uma poderosa base científica para justificar a estocagem do medicamento, durante a revisão de 2009 ficou claro que os dados que a subsidiaram não foram publicados e estavam inacessíveis a um escrutínio independente. A Roche, fabricante do oseltamivir e patrocinadora da revisão de Kaiser, empregava alguns de seus autores, e havia patrocinado os 10 estudos incluídos¹⁴.

Em dezembro de 2009, Tom Jefferson e colaboradores publicaram uma revisão atualizada sobre os inibidores da neuraminidase, no *British Medical Journal* - BMJ. Nesta ocasião, os pesquisadores pediram à Roche os dados brutos dos estudos não publicados, mas a companhia condicionou o fornecimento dos dados à assinatura de um acordo de confidencialidade com uma cláusula de sigilo. Assim, os acadêmicos recusaram e prosseguiram a revisão mesmo sem os dados da Roche, mencionando as inconsistências na evidência e omitindo os ensaios não publicados¹⁶. Dados de 60% das pessoas envolvidas nos estudos de fase III de oseltamivir estavam indisponíveis¹⁸.

Sem os dados brutos, concluíram que a eficácia de oseltamivir poderia não ser superior a de ácido acetilsalicílico. Além disso, não tinham elementos para afirmar que oseltamivir, de fato, reduziria o risco de complicações graves e de admissões hospitalares¹⁶. Esta revisão também realçou inconsistências nas tomadas de decisão por órgãos oficiais de diversos países. A *Food and Drug Administration* (FDA), que teve acesso aos relatórios completos dos ensaios clínicos, concluiu, na bula do produto, que "*Tamiflu não demonstrou prevenir tais complicações [infecções*

bacterianas graves]." A *European Medicines Agency* (EMA), que teve acesso apenas a relatórios parciais, e outra proeminente organização norte-americana, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), chegaram a uma conclusão exatamente oposta à da FDA - embora todas, aparentemente, fundamentadas nos mesmos estudos¹⁴.

No dia em que a revisão foi publicada, a Roche anunciou que forneceria à equipe da Cochrane os relatórios completos do ensaio clínico sobre oseltamivir. Em meados de 2010, a GlaxoSmithKline (GSK) também prometeu entregar dados não publicados de sua pesquisa sobre zanamivir. Todavia, o acesso aos dados requereu quase quatro anos de idas e vindas, cartas e e-mails para representantes das companhias, políticos, órgãos reguladores e apoio do BMJ e do grupo AllTrials (<http://www.alltrials.net/>)¹⁶.

Finalmente, no início de 2013, a GSK enviou cinco CDs e, em setembro do mesmo ano, a Roche enviou seis CDs contendo os tão disputados relatórios. Foram mais de 160.000 páginas de documentos sobre os estudos de zanamivir e de oseltamivir¹⁶. Entre os dados disponibilizados constavam o protocolo do estudo, plano de análise estatística, formulários de notificação de casos em branco, e outros apêndices que forneciam importantes informações do contexto, tais como certificados de análise descrevendo o conteúdo e aparência física da intervenção e do placebo¹⁴.

Entre as alegações das companhias Roche e GSK quanto à demora no fornecimento dos dados, estavam a dificuldade em consolidar todos os dados dos estudos e a busca de equilíbrio entre proteger a privacidade dos pacientes e disponibilizar os dados aos pesquisadores, os quais não eram de agência reguladora¹⁶.

As novas revisões sistemáticas

As duas novas revisões sistemáticas publicadas por Tom Jefferson¹⁹ e Carl Heneghan²⁰ e colaboradores sobre oseltamivir e zanamivir, respectivamente, são as mais completas análises, até o momento, do que se sabe a partir de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança destes antivirais²¹.

Os resultados da revisão sistemática sobre oseltamivir desafiam algumas das hipóteses sobre estes medicamentos. Embora o uso profilático reduza o risco de desenvolvimento de influenza sintomática, como não foi realizada cultura do vírus para todos os participantes do estudo, não ficou claro se a redução é porque os participantes não estavam infectados ou porque eles tiveram uma infecção assintomática. Isto é importante porque se supõe que a infecção também seja transmitida por indivíduos assintomáticos¹⁴.

Nas revisões, não foi encontrada evidência que permitisse afirmar que os medicamentos tenham efeito sobre o desfecho mortalidade. Também não houve evidência de que o tratamento com oseltamivir reduza o risco de admissão hospitalar em adultos [RR 0,92 (IC 95% 0,57-1,50)] ou em crianças [RR 1,92 (0,70-5,23)]; nenhum dado fora colhido para zanamivir. Assim como para mortalidade, admissão hospitalar foi evento raro, e nenhum protocolo de estudo os incluiu como desfechos de interesse¹⁴.

Embora a análise de Kaiser¹⁷ tenha concluído que oseltamivir reduz o risco de complicações, os estudos incluídos não respondem a esta questão de forma completa, particularmente para pneumonia, e a maioria deles contava apenas com o relato do próprio paciente. A falta de definição não surpreende, pois a ocorrência de complicações não era um desfecho especificado no protocolo para metade dos estudos analisados por Kaiser. Para a outra metade, as complicações foram consideradas desfecho secundário ou terciário. A meta-análise de Tom Jefferson para eventos de pneumonia não-verificada (diagnóstico não confirmado por especialista) sugere que o oseltamivir reduza o risco em adultos [RR 0,55 (0,33-0,99); NNT 100 (67-451)], mas não em crianças [RR 1,06 (0,62-1,83)]. Todavia, como houve apenas 66 casos de pneumonia entre 4.452 participantes, os resultados não são robustos. Para calibrar o possível efeito de oseltamivir contra pneumonia não-verificada e outras complicações, foi conduzida uma análise adicional de todas as doenças secundárias que levaram à admissão hospitalar ou ao abandono do estudo. Com menos eventos (24), o resultado não foi significativo [RR 0,91 (0,4-2,06)]¹⁴.

Problemas similares estavam presentes nos estudos de zanamivir, mas não foi encontrado efeito significativo sobre pneumonia não-verificada [RR 0,90 (0,58-1,40)]. O zanamivir reduziu o risco de bronquite não-verificada em adultos [NNT 56 (36-155)], mas a redução com oseltamivir não foi significativa [RR 0,75 (0,56-1,01)]. Nenhum dos antivirais apresentou benefício significativo com relação à bronquite em crianças¹⁴.

Ambos os fármacos reduzem, de forma modesta, o tempo para o primeiro alívio dos sintomas da influenza, mas esta não foi a razão para a estocagem dos produtos por parte dos gestores da saúde de diversos países. Portanto, a relativa contribuição dos inibidores da neuraminidase em aliviar os sintomas não é clara quando comparada a medicamentos sintomáticos, tais como os analgésicos. Enfim, os benefícios de ambos medicamentos parecem modestos, e estes devem ser cotejados contra possíveis danos¹⁴.

As questões sobre danos estão ausentes das discussões públicas sobre oseltamivir, e a análise de Kaiser não relatou qualquer risco. Os resultados da nova revisão sistemática não mostram excesso de danos em adultos tratados com zanamivir. Contudo, quando usado para tratar influenza, oseltamivir aumentou o risco de náusea [RR 1,57 (1,14-2,15); NND 28 (14-112)] e vômito [RR 2,43 (1,75-3,38); NND 22 (14-42)]. O uso profilático aumentou o risco de cefaleia [RR 1,18 (1,05-1,33); NND 32 (18-115)] e de eventos psiquiátricos posteriores ao período de seguimento [RR 1,80 (1,05-3,08); NND 94 (36-1.538)]¹⁴.

Discussão

Os órgãos oficiais não documentaram, de forma inequívoca, suas razões para estocar oseltamivir e zanamivir, mas as decisões parecem estar fundamentadas nas suposições de que tais medicamentos reduziriam pela metade as admissões hospitalares e uma complicação importante da influenza, como pneumonia, e retardariam a propagação do vírus¹⁴.

Não há dúvida de que a Roche, sediada na Suíça, e seus acionistas fizeram “muito bom uso” da marca Tamiflu®. O fármaco tornou-se um dos antivirais mais ampla-

mente mencionados no mundo, enquanto crescia a preocupação de uma nova pandemia de influenza¹⁴.

Desde seu lançamento, em 1999, oseltamivir gerou vendas acumuladas acima de 18 bilhões de dólares (11 bilhões de libras esterlinas; 13 bilhões de euros) para a Roche. Metade dos gastos foi de governos e empresas ao redor do mundo, os quais estocaram o medicamento como preparação para a pandemia. Só os EUA gastaram mais de 1,3 bilhão de dólares comprando uma reserva estratégica de antivirais, a maior parte nunca usada e, hoje, o estoque consiste de mais de 65 milhões de tratamentos. No Reino Unido, o governo gastou 424 milhões de libras para estocar cerca de 40 milhões de doses¹⁵. Embora não tenha sido encontrada informação sobre a quantidade de Tamiflu® adquirida e estocada pelo Ministério da Saúde do Brasil, dois documentos oficiais que tratam da ampliação do prazo de validade do antiviral indicam a existência do problema^{22,23}.

A partir de um exame minucioso dos dados contidos nos extensos relatórios dos ensaios clínicos (*Clinical Study Report* - CSR - documentos de domínio da Roche e da GSK que, anteriormente, foram vistos apenas em parte por órgãos reguladores de medicamentos), os revisores da Cochrane estabeleceram novos padrões de exigência para a elaboração de revisões sistemáticas e para tomadas de decisão em saúde. A briga por dados também mostrou, com mais detalhes do que nunca, que todo o ecossistema de avaliação e regulação de medicamentos é profundamente falho²¹.

As revisões da Cochrane e os artigos do BMJ representaram um enorme esforço conjunto destas organizações e dos pesquisadores. Tom Jefferson, Carl Heneghan e colaboradores estão entre muitos autores de revisões sistemáticas que fizeram uso de CSR para chegar às suas conclusões. Os CSR são destinados a fornecer às autoridades reguladoras um relatório estruturado e detalhado de cada ensaio clínico. Em contraste com as informações abreviadas sobre os estudos, contidas em artigos publicados em revistas científicas, os CSR podem ter centenas de páginas. O

“fator compressão” varia de 1 a 8.805, isto é, para cada página de artigo publicado em revista científica, pode haver de 1 até 8.805 páginas do relatório sobre o estudo científico correspondente (o CSR)²¹.

A única agência reguladora a refazer a análise e revisar com minúcia alguns relatórios de ensaios clínicos, a FDA, considerou, há 15 anos, que os benefícios destes medicamentos eram “modestos” (este adjetivo aparece seis vezes em um documento de revisão médica oficial de oseltamivir). Contudo, a despeito desta afirmação presente na bula do produto, os medicamentos foram adotados de forma entusiástica. Atualmente, o CDC ainda sugere que os inibidores da neuraminidase “podem reduzir” complicações e morte, embora a FDA tenha conclusões conservadoras¹⁴.

Segundo Abbasi (2014)²⁴, é preocupante que o bem-estar dos pacientes tenha sido secundário na decisão dos gestores. Os executivos das companhias farmacêuticas afirmam que trabalham para o benefício dos pacientes. As autoridades reguladoras são responsáveis pela proteção dos pacientes. Os políticos tomam decisões para o bem público. No entanto, diante da ameaça de pandemia do Influenza A H1N1, a qual não se materializou, cada parte se comportou de forma oportunista e irresponsável. As companhias farmacêuticas exploraram uma janela para rápidas vendas. Os reguladores aprovaram medicamentos com análise insuficiente, expostos agora pelo escrutínio dos pesquisadores da Cochrane. E os políticos estavam desesperados para agir, para fazer algo diante da crise percebida, fundamentada ou não em evidência. O bem-estar do paciente não importava, embora esta tenha sido a desculpa para as decisões.

Também se poderia questionar se os órgãos reguladores deveriam aprovar medicamentos após a conclusão de serem apenas modestamente eficazes contra placebo. Os arquivos da FDA sobre zanamivir sugerem que o medicamento foi aprovado não pelo seu desempenho, mas porque oferecia “uma alternativa à abordagem terapêutica para um importante problema de saúde pública” em um mercado onde “as

opções atuais de tratamento da influenza [eram] limitadas”¹⁴.

A EMA, que lança mão de consultores *ad hoc* para avaliar pedidos de licença de comercialização, aprovou oseltamivir sem acessar o arquivo completo da Roche. Segundo investigação do BMJ, em 2009, dois dos consultores convidados a opinar eram citados em material promocional da Roche, mas não se sabe se eles informaram isso à agência. Os conflitos de interesses deveriam ser sempre declarados, mas tais problemas poderiam ser evitados se a EMA fosse autossuficiente o bastante para permitir que as evidências fossem avaliadas internamente, sem depender de consultores externos¹⁴.

A pesquisa de Tom Jefferson coloca em cheque se a síntese de evidência dita acreditável seria confiável com base nas publicações revisadas por pares. Os atuais prazos e suporte financeiro não são suficientes para os autores de revisões sistemáticas analisarem relatórios detalhados de ensaios clínicos, como fazem com os artigos sintéticos publicados em revistas científicas¹⁴.

Em 2013, a Roche passou a financiar o *Multi-party Group for Advice on Science - MUGAS* (<http://www.mugas.net/>) para reanalisar os dados sobre oseltamivir, mas o financiamento pela própria companhia gera dúvidas sobre os reais objetivos. No primeiro encontro do MUGAS, a Roche minimizou a importância dos dados de seu estudo para responder à questão sobre complicações: “*Nós não pedimos aos médicos para buscarem ativamente por complicações... Eles simplesmente relataram, espontaneamente, conforme achassem que os pacientes tivessem, por exemplo, sinusite, otite média, bronquite, pneumonia, ou outras infecções respiratórias. (...) Para sermos honestos, não fomos rigorosos naquele momento.*” Todavia, a análise de Kaiser, patrocinada pela Roche, concluiu, sem qualificação, que oseltamivir reduz tais complicações¹⁴.

Espera-se que as organizações de saúde pública, como o CDC e a OMS, considerem as conclusões da nova revisão e revisem suas recomendações. O aval do CDC para os inibidores da neuraminidase está agora fundamentado na análise que inclui estudos observacionais retrospectivos, muitos dos

quais com quantidade significativa de dados perdidos e não ajustados para viés de sobrevivência. A OMS considera oseltamivir suficientemente importante para incluí-lo na lista de medicamentos essenciais, ou seja, dos medicamentos que deveriam estar universalmente disponíveis; as muitas hipóteses não provadas sobre o desempenho dos antivirais que sustentaram os planos da pandemia permanecem, em grande parte, inalteradas. É necessário agir para haver certeza de que decisões futuras não sejam tomadas com base em dados inconsistentes¹⁴.

O caso de oseltamivir, contudo, não é um exemplo isolado, o que apenas amplia as preocupações e reforça a necessidade de maior transparência nas informações. Publicação incompleta ou seletiva de resultados de ensaios submetidos a autoridades de licenciamento tem sido apontada por outros estudos. Entre ensaios relacionados a antidepressivos submetidos à FDA²⁵ e à autoridade regulatória sueca²⁶, ensaios relatando resultados positivos e maiores tamanhos de efeito também se mostraram mais prováveis de ser publicados. No primeiro trabalho citado, os autores obtiveram os dados de revisões da FDA de estudos de 12 medicamentos antidepressivos, envolvendo 12.564 pacientes, e compararam os desfechos e o tamanho dos efeitos presentes nestes documentos com aqueles dos ensaios que chegaram a ser publicados na literatura. Dos 74 estudos registrados na FDA, 31% (n=3.449 pacientes) não foram publicados, o que se associa com seus desfechos: com apenas três exceções, estudos considerados como tendo resultados negativos ou questionáveis não foram publicados (22) ou foram publicados de uma forma que acabavam por sugerir um resultado positivo (11). Meta-análises realizadas separadamente com os resultados dos dados da FDA e dos estudos publicados mostraram que o aumento no tamanho do efeito variou de 11% a 69% entre os medicamentos examinados, atingindo 32% para o conjunto selecionado. Esse e outros exemplos reforçam a necessidade de maior acesso e transparência nas informações sobre ensaios clínicos, para uma tomada de decisão mais informada por todos os agentes, aí incluídos pacientes, profissionais da saúde e decisores governamentais.

Acesso às informações sobre ensaios clínicos na Europa

Uma escolha informada pressupõe acesso a informações equilibradas e que tenham credibilidade. A maior razão para o movimento atual pelo acesso a dados completos dos estudos é a de prover informação para a tomada de decisões, particularmente, em situações que envolvem a necessidade de cotejar os potenciais benefícios e malefícios de medicamentos. Presume-se que os pacientes, com orientação de seus médicos, façam melhores escolhas, se os detentores dos dados liberarem toda a informação relevante sobre tratamentos específicos e se cientistas independentes forem capazes de analisar e comunicar os resultados de forma apropriada²⁷.

De um lado, os pesquisadores lutam pelo acesso aos relatórios dos ensaios clínicos, os documentos detalhados normalmente fornecidos como parte do processo regulatório, para avaliar segurança e eficácia dos medicamentos de forma apropriada. Do outro lado, as companhias farmacêuticas dizem que, sob o ponto de vista comercial, elas precisam proteger informações confidenciais da divulgação para a concorrência²⁸.

Em 2010, na tentativa de resolver o embate, a EMA passou a divulgar, a pedido, relatórios de estudos clínicos de medicamentos que passaram pelo processo de aprovação. A agência liberou cerca de dois milhões de páginas com dados que não tinham impedimento legal, mas o processo foi interrompido por liminar impetrada por duas companhias farmacêuticas norte-americanas na corte geral da União Europeia. Em novembro de 2013, a agência ganhou apelação na Corte de Justiça da Europa, a qual remeteu o caso de volta para a corte geral, estipulando que as companhias deveriam provar que a publicação dos dados resultaria em danos sérios e irreparáveis²⁸.

Uma das companhias farmacêuticas dos EUA, AbbVie, que moveu ação judicial contra a EMA, voltou atrás depois de concordar que os documentos poderiam ser divulgados com redações que protegessem as informações comerciais²⁸.

Em 2012, a GSK anunciou um portal na internet para compartilhar resultados dos pacientes envolvidos nos estudos, o que inspirou o recente lançamento do portal “ClinicalStudyDataRequest.com”, onde pesquisadores independentes podem solicitar resultados sobre pacientes envolvidos em estudos clínicos patrocinados pela GSK, Roche, Boehringer Ingelheim, Novartis, Sanofi e ViiV Healthcare¹⁶.

Em fevereiro de 2013, a GSK juntou-se à campanha pela transparência e declarou que tornaria público o acesso aos relatórios dos ensaios clínicos sobre todos seus medicamentos aprovados antes de 2000²⁹.

A Johnson & Johnson, a Pfizer e a Roche criaram esquemas para pesquisadores acessarem os dados de seus ensaios clínicos, embora sejam criticados por excluir alguns estudos e por recusarem pedidos conforme interesse²⁹.

No sentido de atender à demanda de forma definitiva, o Parlamento Europeu aprovou o Regulamento (UE) N° 536/2014, de 16 de abril de 2014, o qual estabelece novas normas para aumentar a transparência dos ensaios clínicos na Europa³⁰.

A partir de 2016, quando se espera que o novo regulamento europeu³⁰ entre em vigor, todos os novos ensaios clínicos deverão ser registrados, mesmo antes de seu início, em uma base de dados de acesso público na Europa, e um resumo dos resultados deverá ser publicado dentro de um ano após a conclusão, juntamente com um resumo escrito em linguagem acessível para o público em geral. O novo regulamento também obrigará a que os relatórios completos dos ensaios clínicos sejam publicados onde são produzidos. O não cumprimento gerará multas.

Os conteúdos da referida base de dados terão interconexões, por meio de *hiperlinks*, entre um resumo, o resumo para leigos, o protocolo e o relatório do ensaio clínico, bem como com os dados relativos a outros ensaios clínicos que tenham utilizado o mesmo medicamento experimental³⁰.

O sigilo relativo às informações pessoais dos sujeitos de pesquisa será garantido; todavia, os dados incluídos nos relatórios de ensaios clínicos não deverão ser considerados

informações comerciais confidenciais logo que a autorização de introdução no mercado tiver sido concedida, o procedimento de concessão estiver concluído ou o pedido de autorização tiver sido retirado. Além disso, as principais informações sobre um ensaio clínico, a decisão relativa à autorização de sua realização, alterações substanciais em sua condução e seus resultados, incluindo os motivos para a interrupção temporária ou a conclusão antecipada do mesmo, como regra geral, não deverão ser considerados informações confidenciais³⁰.

Sobre o regulamento, Trish Groves, vice-editora do BMJ, afirmou: *“Ter os métodos e resultados de todos os ensaios clínicos de medicamentos sob domínio público é um grande avanço, e já começaram as discussões sobre aspectos práticos, vantagens e o que alguns podem considerar como potenciais desvantagens de compartilhar essa informação. É hora para os educadores médicos, pesquisadores, financiadores, patrocinadores, comitês de ética, e, principalmente, os participantes dos estudos, se prepararem para uma era de maior abertura”*²⁹.

Ativistas que defendem o aumento da transparência saudaram a decisão como um passo, no sentido de garantir que futuros tratamentos estejam fundamentados em todas as evidências, aumentando a probabilidade de que os medicamentos aprovados sejam mais seguros e eficazes do que antes²⁹.

No entanto, o trabalho ainda não está concluído, pois as evidências completas que fundamentaram a maioria dos medicamentos atualmente em uso permanecem protegidas e também deveriam estar publicamente disponíveis²⁹.

Síle Lane, diretora de campanhas da *Sense About Science* (<http://www.senseaboutscience.org/>), parabenizou os membros do Parlamento Europeu pela decisão, mas enfatizou que os detalhes dos estudos anteriores a 2016 também precisam ser publicados: *“Centenas de milhares de pessoas, a maioria composta por pacientes, participaram de ensaios clínicos que nunca tiveram seus resultados publicados. Isto é uma traição à sua confiança”*²⁹.

Ben Goldcare, autor de *Bad Pharma* e co-fundador do AllTrials, descreveu a legislação como *“um excelente pequeno passo à frente”*. *“Mas ainda não ataca problema muito maior: o de que nós ainda não temos relatório completo para os estudos dos medicamentos que utilizamos agora - e continuaremos a utilizar. Médicos e pacientes simplesmente não podem tomar decisões informadas sobre qual tratamento é melhor quando a evidência sobre os tratamentos que eles estão usando ainda é rotineiramente e legalmente retida. Nós precisamos que todos os estudos - sobre todos os usos de todos os tratamentos atualmente prescritos - sejam disponibilizados, urgentemente. Não há desculpa para a indústria impor danos aos pacientes, e à própria reputação, continuando em campanha contrária a esta posição. Eles deveriam juntar seus pares mais éticos e se comprometerem com o AllTrials.net”*²⁹.

Acesso às informações sobre ensaios clínicos no Brasil

No Brasil, algumas recentes mudanças vão ao encontro das discussões sobre acesso aos dados de ensaios clínicos que subsidiam registros de medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Todavia, ainda não dispomos de acesso livre a banco de dados com os relatórios completos desses estudos.

Em 18 de novembro de 2011, foi promulgada a Lei Nº 12.527³¹, da Presidência da República, conhecida como “Lei da Transparência”. Esta lei tem como proposta garantir o acesso a informações, conforme previsto na Constituição Federal. Com base nesta lei, seria possível tentar obter os dados de ensaios clínicos fornecidos pelas companhias farmacêuticas à Anvisa para o registro de medicamentos.

Outra medida regulatória é a publicação da resolução RDC Anvisa Nº 36, de 27 de junho de 2012³², segundo a qual todos os ensaios clínicos realizados no Brasil, que por isso requerem anuência da Anvisa, devem ser registrados na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>). Para casos anteriores à data de publicação desta resolução, são aceitos comprovantes de que a

pesquisa já consta nos registros primários da *International Clinical Trials Registration Platform* (ICTRP/OMS).

Para o registro de um estudo na base ReBEC é obrigatório o fornecimento de dados que atendam aos critérios e recomendações da *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), atualizadas recentemente³³, e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Cada estudo recebe um número de registro único e os dados do ensaio não são removidos após serem publicados³⁴.

A ReBEC é fruto de um esforço conjunto do Ministério da Saúde (DECIT/MS), do Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Icict/Fiocruz), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme). Esta base aumenta a eficácia dos esforços dos ensaios clínicos ao divulgá-los de maneira pública, reduzindo o viés de publicação. Assim, é uma importante fonte de informação para pacientes, profissionais da saúde, pesquisadores, empresas e centros de pesquisa³⁴.

Conclusões

Infelizmente, nem toda pesquisa clínica concluída tem seus resultados publicados em revista científica. Viés de publicação pode ocorrer por diversos motivos, tais como os autores do artigo não cumprirem requisitos definidos pelo corpo editorial ou o tema/resultados da pesquisa não despertarem interesse dos editores. Além disso, a omissão dos resultados de um estudo pode ser intencional, por mera conveniência do pesquisador ou de seu patrocinador, quando os mesmos são desfavoráveis para um ou para ambos.

Com a omissão dos dados obtidos nos ensaios clínicos com oseltamivir e zanamivir, as companhias farmacêuticas Roche e GSK colhem bons lucros, não obstante a insustentabilidade científica dos benefícios atribuídos a seus produtos. Trata-se de apenas um de tantos artifícios de que o mercado farmacêutico lança mão, muitas vezes, para obtenção de lucros desproporcionais aos benefícios que entregam à sociedade.

O aumento da transparência para informações sobre eficácia e segurança dos medicamentos é mandatório para uma sociedade que se intitula moderna e na “era da informação”. Mas, para que isto ocorra, são necessários pulso forte do poder público constituído, cobrança da sociedade e uma boa dose de ética dos pesquisadores e de seus patrocinadores.

Espera-se que as iniciativas internacionais e nacionais aqui mencionadas ganhem força, de forma globalizada, para que tenhamos dias melhores como gestores, prescritores, dispensadores e usuários de medicamentos.

Referências bibliográficas

1. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994 Sep 3;309(6954):597-9.
2. Cochrane handbook for systematic reviews of intervention. Version 5.01. Chichester, UK: The Cochrane Collaboration*. [updated March 2011]. Acesso em: 27.07.2014. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org/>.
3. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. (Editors) Chapter 1: Publication Bias in Meta-Analysis. In: *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments* (eds. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M). John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK. 2005.
4. Møller AP, Jennions MD. Testing and adjusting for publication bias. *Trends Ecol Evolut* 2001;16:580-6.
5. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol*. 2000 Feb; 53(2):207-16.
6. Rosenthal R. The “file drawer problem” and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
7. Bodenheimer T. Uneasy alliance—clinical investigators and the pharmaceutical industry. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1539-1544.
8. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *Journal of the American Medical Association* 2003, 289(4): 454-465.
9. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ, for the Reporting Bias Group () Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844
10. Dundar Y, Dodd S, Dickson R, Walley T, Haycox A, Williamson PR. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technol Assess*. 2006 Feb;10(5):iii-iv, ix-145.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman AD. Should unpublished data be included in meta-analyses? *JAMA* 1993;269:2749-53.

12. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*. 2008 Sep 23;5(9):e191.
13. Freemantle N, Shallcross L J, Kyte D, Rader T, Calvert M J. Oseltamivir: the real world data. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2371>(Published 10 April 2014).
14. Jefferson T, Doshi P. Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2263> (Published 10 April 2014).
15. Jack A. Tamiflu: "a nice little earner", *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2524>(Published 10 April 2014).
16. Belluz J. Tug of war for antiviral drugs data. *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2227> (Published 10 April 2014).
17. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of Oseltamivir Treatment on Influenza-Related Lower Respiratory Tract Complications and Hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003 July 28; 163: 1667-1672.
18. McGettigan P, Pollock A, Herxheimer A. Department of Health's misguided alert recommending neuraminidase inhibitors for flu. *BMJ*2014;348:g1594 doi: 10.1136/bmj.g1594 (Published 19 February 2014).
19. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545 doi: 10.1136/bmj.g2545 (Published 9 April 2014).
20. Heneghan CJ, Onakpoya I, Cohen MTHD, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2547 doi: 10.1136/bmj.g2547 (Published 9 April 2014).
21. Loder E, Tovey D, Godlee F. The Tamiflu trials. *BMJ*2014; 348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2630>(Published 10 April 2014).
22. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 335/2013/GGMED/ANVISA. Assunto: Ampliação do Prazo de Validade do medicamento TAMIFLU® (fosfato de oseltamivir), cápsula gelatinosa dura de 75mg, de 4 anos (mantido entre 15°C e 30°C) para 7 anos (desde que mantido abaixo de 25°C). Brasília, 04 de outubro de 2013. [acesso em 11 set 2014]. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529110835nota_tecnica_355__2013__ggmed_anvisa.pdf.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. Unidade Técnica de Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis. Ofício Circular nº 04/2013/CGDT/DEVIT/SVS/MS. Assunto: Ampliação do prazo de validade do Fosfato de Oseltamivir 75mg. Brasília, 20 de novembro de 2013. [acesso em 11 set 2014]. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/upload/20140529111639oficio_ampliacao_validade_oseltamivir_75mg_cgdt_20_11_2013_1.pdf.
24. Abbasi K. The missing data that cost \$20bn. *BMJ* 2014;348:g2695doi: 10.1136/bmj.g2695 (Published 10 April 2014)
25. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):252-60.
26. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1171-3.
27. Krumholz HM, Hines HH. Neuraminidase inhibitors for influenza. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2548>(Published 10 April 2014).
28. Dyer C. Drug company drops case after EMA agrees to redactions in some documents to be published. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2632>(Published 7 April 2014).
29. Kmietowicz K. Transparency campaigners welcome new rules for clinical trials in Europe. *BMJ*2014;348doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2579>(Published 3 April 2014).
30. União Europeia. Regulamento (UE) N° 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de abril de 2014. *Jornal Oficial da União Europeia*, 27.5.2014. Ementa: Relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. [acesso em 01 Ago 2014]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_pt.pdf.
31. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei no 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei no 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei no 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências. *DOU* de 18.11.2011. [citada em: 10.07.2014]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm
32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 36, de 27 de junho de 2012. Altera a RDC nº 39, de 05 de junho de 2008, e dá outras providências. [citada em: 10.07.2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/anvisa/2012/rdc0036_27_06_2012.html
33. International Committee of Medical Journal Editors. Guiding Principles for the Development of Policies on Sharing Clinical Trials Data. (January 2014). Disponível in: http://www.icmje.org/news-and-editorials/principles_data_sharing_jan2014.html. Acesso em: 23.07.2014.
34. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC [Internet]. [citado em: 10.07.2014]. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>

O que há de novo?

Fidaxomicina para tratamento de infecção por *Clostridium difficile*

A infecção por *Clostridium difficile* é uma doença decorrente do comprometimento da microbiota fisiológica do cólon, geralmente em razão do uso de antimicrobianos de amplo espectro, sobretudo em pacientes hospitalizados¹. *Clostridium difficile* é um bacilo Gram-positivo não invasivo, produtor das toxinas A e B causadoras da doença. A infecção pode ser assintomática, ou pode apresentar diarreia branda, colite ou colite pseudomembranosa^{1,2}. A transmissão se dá pela via fecal-oral, por meio do depósito de esporos da bactéria sobre superfícies do ambiente hospitalar ou nas mãos dos profissionais da saúde².

Os principais fatores de risco para infecção por *C. difficile* são o tempo de hospitalização, idade superior a 64 anos, gravidade da doença subjacente, cirurgia gastrointestinal, uso de termômetros retais, alimentação enteral, uso prévio de supressores do ácido gástrico, antimicrobianos ou antineoplásicos³.

Evitar o uso indevido de antibacterianos e dar preferência aos de espectro mais estreito possível são medidas importantes para prevenir o surgimento da doença; além disso, recomenda-se prudência no uso de outros medicamentos, como os inibidores da bomba de prótons e anti-inflamatórios não esteroides⁴.

Uma nova cepa de *C. difficile*, NAP1/BI/O27, parece aumentar a incidência da infecção em razão de sua maior capacidade de produzir toxinas A e B (16 a 23 vezes mais), por produzir uma terceira toxina (toxina binária CDT), e pelo elevado nível de resistência às fluoroquinolonas¹.

O diagnóstico da infecção por *C. difficile* deve se basear em uma combinação de achados clínicos e laboratoriais, o que inclui: (1) a presença de diarreia, com pelo menos três evacuações não moldadas, a cada 24 horas, por pelo menos 2 dias, sem outra causa aparente; (2) teste positivo nas fezes para a presença de *C. difficile* toxigênico, ou de suas toxinas, ou colite pseudomembranosa em achados colonoscópicos ou histopatológicos^{1-3,5}.

A infecção pode ser classificada em leve, moderada ou grave, de acordo a apresentação dos sinais e sintomas. A diarreia consiste na manifestação clínica mais comum, com fezes aquosas ou não formadas, mucoides, com odor característico e não são visivelmente sanguinolentas. Outros sinais e sintomas são febre, dor abdominal e em 50% dos casos ocorre leucocitose¹⁻³.

Pacientes com infecção por *C. difficile* grave podem desenvolver obstrução do cólon ou dilatação tóxica e apresentam dor e distensão abdominal, mas com mínima ou nenhuma diarreia. As complicações incluem desidratação, distúrbios eletrolíticos, hipalbuminemia, megacólon tóxico, perfuração intestinal, hipotensão, disfunção renal, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse e morte³. Embora a letalidade atribuível à infecção por *C. difficile* seja baixa (menos de 2% dos casos), o prolongamento do período de internação e os atribuíveis custos adicionais são preocupantes para os sistemas de saúde³.

A simples interrupção de qualquer agente antimicrobiano pode resolver até cerca de 25% dos casos; por isso, quando possível,

constitui a primeira etapa do tratamento da infecção⁵. Além disso, recomenda-se hidratar bem o paciente e evitar o uso de agentes antiperistálticos e opiáceos, os quais podem mascarar os sinais e sintomas e agravar a doença⁵. Metronidazol e vancomicina, por via oral, são as principais opções de tratamento para infecção moderada e grave^{1,2,6}. Segundo revisão sistemática⁶, metronidazol, vancomicina e fidaxomicina são eficazes para cura inicial e nenhum deles é claramente superior para este desfecho.

Fidaxomicina é um antibacteriano macrolídeo ativo contra *C. difficile*, incluindo a cepa NAP1/BI/027, mas com baixa influência sobre outras espécies da microbiota intestinal. Alcança concentrações elevadas nas fezes, com mínima absorção sistêmica⁷.

Dois ensaios clínicos randomizados, OPT-80-003 (n = 629)⁸ e OPT-80-004 (n = 535)⁹, duplo-cegos, multicêntricos, com protocolos idênticos e patrocinados pela Optimer Pharmaceuticals, tiveram como objetivo demonstrar a não inferioridade de fidaxomicina (VO, 200 mg, a cada 12 horas, alternadas com duas doses de placebo, por 10 dias) em comparação à vancomicina (VO, 125 mg, a cada 6 horas, por 10 dias). Os pacientes foram monitorados, diariamente, durante os 10 dias de tratamento, e seguidos por mais trinta dias após o término deste (total de 40 dias). Em ambos os estudos, os pacientes foram elegíveis se tivessem idade a partir de 16 anos, com infecção por *C. difficile* [neste estudo, definida como diarreia com mais de três evacuações com fezes não moldadas nas 24 horas anteriores à randomização, e detecção de toxinas do *C. difficile* (A, B, ou ambas) nas fezes]. Os pacientes poderiam ter sido tratados com vancomicina ou metronidazol, por até 24 horas, antes da randomização. Foram excluídos os pacientes tratados com outros antimicrobianos, com doença fulminante (ex.: megacólon tóxico), com doença inflamatória intestinal, com mais de um episódio de infecção por *C. difficile* nos últimos três meses, ou tratados anteriormente com fidaxomicina⁷⁻⁹.

Cura clínica (desfecho primário) foi considerada nos casos de resolução da diarreia

(máximo de três evacuações não moldadas, a cada 24 horas, por dois dias consecutivos), mantida durante e até dois dias após o tratamento de 10 dias, sem necessidade de novo tratamento. A confirmação deste desfecho se deu ao final do tratamento ou na ocasião da saída prematura do estudo, analisado por intenção de tratamento modificado (mITT, incluindo todos os pacientes que tomaram pelo menos uma dose do medicamento) e por protocolo (PP, considerando todos os pacientes que cumpriram o tratamento por pelo menos três dias - para falhas, ou pelo menos oito dias - para curas). Foi adotada a diferença de 10% de eficácia entre os tratamentos como limite para se estabelecer a não inferioridade. Os desfechos secundários para eficácia foram recorrência da infecção por *C. difficile* e cura global. Nas análises estatísticas, todos os abandonos e mortes foram considerados falha terapêutica (insucesso)⁷⁻⁹. Falha clínica foi definida como a persistência da diarreia, a necessidade de terapia adicional, ou ambas⁷⁻⁹.

Cerca de 35% dos pacientes incluídos nos estudos estavam infectados com a cepa NAP1/BI/027 do *C. difficile*. O índice de abandonos e perdas foi elevado em ambos os estudos (acima de 30%)^{8,9}.

No primeiro estudo⁸ não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois fármacos, com relação ao desfecho primário - cura clínica (mITT p = 0,457), confirmando a não inferioridade; por outro lado, a fidaxomicina apresentou eficácia superior para os desfechos secundários - recorrência [mITT risco relativo (RR) 0,61 (intervalo de confiança de 95%: 0,43-0,87); NNT 10 (6-34)] e cura global [mITT RR 0,71 (0,55-0,91); NNT 9 (6-33)]. As mesmas tendências foram demonstradas nos resultados do segundo estudo⁹, com relação a não inferioridade para o desfecho primário (mITT p = 0,857) e quanto à maior eficácia para os desfechos secundários - recorrência [mITT RR 0,47 (0,31-0,71); NNT 7 (5-15)] e cura global [mITT RR 0,64 (0,49-0,84); NNT 7 (5-19)]. Todavia nenhum dos estudos, nem a meta-análise de seus resultados, foram capazes de demonstrar diferença estatisticamente significativa, para os

desfechos secundários de eficácia, quando se considerou apenas pacientes com a cepa NAP1/BI/027⁷⁻⁹.

Segundo tabela relativa ao primeiro estudo, publicada como suplemento⁸, fidaxomicina relacionou-se à menor incidência de calafrios (0,3% versus 2,8%; $p = 0,04$), e maior incidência de tontura (4% versus 1,2%; $p = 0,04$), exantema - rash (3,0% versus 0,6%; $p = 0,03$) e anormalidades em testes laboratoriais (4,7% versus 1,2%; $p = 0,01$) do que vancomicina. No segundo estudo⁹ e na meta-análise⁷, os efeitos adversos não foram descritos de forma detalhada e não foi obtida diferença significativa entre os fármacos neste aspecto.

Em recente análise de segurança pós-registro de fidaxomicina, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) identificou 12 relatos de reações alérgicas, incluindo dispneia, angioedema, exantema; a maioria dos casos (9/12) foi resolvida com a interrupção do tratamento. Em oito dos casos, os pacientes tomavam apenas fidaxomicina e dois deles tiveram reexposição. Três dos doze casos tinham história de alergia a macrolídeos¹⁰.

Segundo a literatura consultada, a ocorrência de três ou mais evacuações com fezes não moldadas, em 24 horas, é um dos sinais sugestivos para o diagnóstico de infecção por *C. difficile*; contudo, nos estudos aqui analisados, foram considerados doentes apenas os indivíduos que apresentaram mais de três evacuações em 24 horas, o que pode gerar falsos negativos.

Por fim, fidaxomicina pode se tornar um antibacteriano útil no tratamento da infecção por *C. difficile*, porém, ainda são necessários estudos comparativos com metronidazol, que é considerado a primeira escolha. Maior período de seguimento nos estudos após o tratamento, entre dois e três meses, seria

importante para confirmar a redução de recidivas e a cura global. Até que tais estudos estejam disponíveis, fidaxomicina deve ser reservada aos pacientes que não respondam ou não sejam tolerantes ao tratamento com metronidazol e vancomicina.

Referências bibliográficas

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.
2. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013; 108:478-498; doi: 10.1038/ajg.2013.4; published online 26 February 2013.
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-455.
4. McFarlane M, Hajkovicz K. Controlling *Clostridium difficile*. Aust Prescr 2013; 36: 121-4.
5. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Antimicrobial Therapy of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. Med Clin N Am 90 (2006); 1141-63. doi:10.1016/j.mcna.2006.07.011.
6. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative Effectiveness of *Clostridium difficile* Treatments: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2011; 155(12): 839-47.
7. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials. Clinical Infectious Diseases 2012; 55(S2): S93-103. DOI: 10.1093/cid/cis499.
8. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011; 364(5): 422-31.
9. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet 2012; 12: 281-9.
10. Iarikov DE, Alexander J, Nambiar S. Hypersensitivity Reactions Associated With Fidaxomicin Use. Clinical Infectious Diseases 2014;58 (4):537-9.

Silodosina para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata

A hiperplasia benigna da próstata decorre da proliferação do músculo liso e das células epiteliais situados no interior da zona de transição da próstata¹. O aumento da glândula parece ser a principal causa de sinais e sintomas do trato urinário inferior, por obstrução direta da saída da bexiga, a partir do crescimento do tecido, e pelo aumento do tono e da resistência do músculo liso no interior da glândula¹.

Os principais sinais e sintomas da doença são: frequência, noctúria, urgência, sensação de esvaziamento incompleto, intermitência, esforço miccional e jato fraco¹.

Quando sintomática, a hiperplasia benigna da próstata tem importante impacto na qualidade de vida, por interferir diretamente nas atividades diárias e no padrão do sono⁴. Infecção urinária de repetição, retenção urinária, hematúria e insuficiência renal são complicações que se seguem na história natural da doença³.

A prevalência da doença aumenta com a idade, afetando cerca de 50% dos homens aos 60 anos³ e 90% aos 80 anos^{1,3}.

O *International Prostatic Symptoms Score* (IPSS) é aplicado aos pacientes para avaliar a gravidade e a frequência dos sinais e sintomas relacionados à hiperplasia⁴. O escore é obtido a partir da resposta a um questionário com sete perguntas, em que cada uma recebe pontuação de 0 a 5. O escore total, obtido a partir da somatória dos pontos de cada uma das perguntas, pode ser de 0 a 35 pontos^{1,5}. Os sinais e sintomas são considerados leves para valores de 0 a 7, moderados de 8 a 19, e graves de 20 a 35. Uma oitava pergunta, com

escores de 0 a 6 (6 para a pior avaliação), avalia o impacto dos sinais e sintomas urinários sobre a qualidade de vida do paciente^{5,9}.

Há variações quanto à definição de resposta clinicamente relevante na avaliação da eficácia de um tratamento para hiperplasia benigna da próstata, desde uma redução de pelo menos 3 (até mais de 6 pontos) no escore total da escala IPSS, e de pelo menos 2 a 3 pontos na questão relativa à qualidade de vida⁹.

As opções para o manejo de pacientes com hiperplasia benigna da próstata incluem a observação, terapia farmacológica, terapias minimamente invasivas e tratamento cirúrgico⁴, e têm como objetivos aliviar os sinais e sintomas do trato urinário inferior e prevenir complicações, com o mínimo de efeitos adversos ao tratamento⁶.

Os pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento, independentemente do tamanho da glândula, enquanto aqueles com incapacidade para urinar, hematúria macroscópica, infecção recorrente ou cálculos vesicais podem exigir cirurgia².

Os fármacos disponíveis para tratar hiperplasia benigna da próstata são os bloqueadores alfa₁-adrenérgicos (alfuzosina, doxazosina, indoramina, prazosina, tansulosina e terazosina) e os inibidores da enzima 5 alfa-redutase (finasterida e dutasterida)⁷.

Silodosina é um bloqueador alfa_{1A}-adrenérgico indicado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata. É proposto que sua alta seletividade para os receptores adrenérgicos

gicos do subtipo α_{1A} , possa conferir maior especificidade para a próstata, produzindo resposta terapêutica no tratamento da doença sintomática com menos efeito sobre a pressão arterial e menos efeitos adversos cardiovasculares⁸.

Três revisões sistemáticas^{8,10,11} avaliaram a eficácia e a segurança de silodosina, em comparação a placebo e à tansulosina, a partir de seis ensaios clínicos randomizados. Embora silodosina tenha apresentado diferença estatisticamente significativa comparada ao placebo [redução média de 2,78 pontos (intervalo de confiança de 95%: 2,14-3,42)⁸; 2,90 pontos (2,09-3,71)¹⁰; e 2,62 pontos (2,04-3,19)¹¹], sua eficácia clínica é questionável, uma vez que a redução média no escore total IPSS ao final de 12 semanas de tratamento foi menor do que 3 em todas as análises. Silodosina foi não-inferior à tansulosina 0,4 mg/dia [redução média de 0,4 ponto ($p > 0,05$)¹¹]. Quanto ao item melhora na qualidade de vida avaliado pelo IPSS, silodosina apresentou limitada redução no escore em comparação ao placebo [redução média de 0,39 ponto (0,21-0,56)]¹¹.

Por outro lado, os pacientes tratados com silodosina apresentaram muito mais transtornos ejaculatórios do que os tratados com tansulosina 0,4 mg [odds ratio (OR) 7,76 (3,64-16,55)]¹¹. Para os demais efeitos adversos e para a taxa de abandono por eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre silodosina e tansulosina 0,4 mg [OR 0,71(0,51-1,00) e OR 2,04 (0,61-6,82), respectivamente]¹¹.

Com base nos estudos considerados nesta análise, silodosina não se mostra mais eficaz do que tansulosina no tratamento de hiperplasia benigna da próstata e não apresenta benefício clínico quando comparada a placebo. Além disto, está associada à maior incidência de transtornos ejaculatórios.

Referências bibliográficas

1. American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised, 2010. [acesso em 24 Jul 2014]. Disponível em: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf>
2. 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.
3. Rhoden EL, Riedner CE. Fármacos usados no tratamento da hiperplasia benigna de próstata. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds.). Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4a. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. P. 1120-29.
4. Sociedade Brasileira de Urologia. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Projeto Diretrizes: Hiperplasia Prostática Benigna. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Elaboração Final: 20 de junho de 2006. [acesso em: 25.07.2014]. Disponível em: <http://www.projeto-diretrizes.org.br>
5. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992 Nov;148(5):1549-57.
6. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. In: BMJ Publishing Group. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group Limited, 2006. Web publication date: 17 October 2006 [Acesso em 20 de novembro de 2006].
7. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
8. Ding H, Du W, Hou ZZ, Wang HZ, Wang ZP. Silodosin is effective for treatment of LUTS in men with BPH: a systematic review. Asian J Andrology 2013; 15: 121-8;doi: 10.1038/aja.2012.102; published online 10 December 2012.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation: Silodosin (Rapaflo - Watson Pharma Company). Indication: Prostatic Hyperplasia, Benign. CDEC Meeting - March 21, 2012, Notice of CDEC Final Recommendation - April 19, 2012. [acesso em 29. Jul 2014]. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Rapaflo_April-20-12.pdf
10. Cui Y, Zong H, Zhang Y. The efficacy and safety of silodosin in treating BPH: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol (2012) 44:1601-1609. DOI 10.1007/s11255-012-0261-6.
11. Novara G, Tubaro A, Sanseverino R, Spatafora S, Artibani W, Zattoni F, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement. World J Urol (2013) 31:997-1008. DOI 10.1007/s00345-012-0944-8.

Segurança de Medicamentos

Risco de tromboembolismo associado ao uso de testosterona

A testosterona é um hormônio essencial para o desenvolvimento e crescimento das características sexuais masculinas. Os produtos contendo testosterona são aprovados pela *Food and Drug Administration* norte-americana (FDA) para uso apenas por homens que não produzem o hormônio ou que o produzem em quantidades muito baixas, em decorrência de alguma condição patológica. Exemplos dessas condições incluem deficiência dos testículos para produção de testosterona em razão de problemas genéticos ou quimioterapia, bem como distúrbios no hipotálamo ou na glândula pituitária, que controlam a produção da testosterona pelos testículos¹.

Nos EUA, a FDA requereu dos fabricantes de medicamentos que contêm testosterona a inclusão de advertência geral na bula desses produtos sobre o aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP). O risco de coagulação no sangue venoso, que já consta nas bulas dos produtos contendo testosterona, é uma possível consequência da policitemia (aumento anormal na quantidade de hemácias), causada pelo uso deste hormônio. A nova alteração das bulas, requerida pela FDA, leva em consideração os relatos pós-registro de eventos tromboembólicos não relacionados à policitemia¹.

Como esses coágulos ocorrem nas veias, a nova advertência não está relacionada à avaliação da FDA, em curso, sobre o possível risco de acidente vascular encefálico (AVE),

infarto do miocárdio e morte em pacientes tratados com testosterona. Atualmente, a FDA está avaliando o risco potencial destes eventos cardiovasculares, os quais estão relacionados à formação de coágulos no sangue arterial e estão descritos em outra comunicação publicada pelo órgão em 31 de janeiro de 2014¹.

A primeira publicação que impeliu a FDA a reavaliar a segurança cardiovascular do tratamento com testosterona foi um estudo observacional envolvendo homens idosos atendidos no sistema de saúde para veteranos de guerra nos EUA (*U.S. Veteran Affairs*), publicado no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, em novembro de 2013. Os homens incluídos neste estudo tinham baixas concentrações séricas de testosterona e eram submetidos a exame de imagem dos vasos sanguíneos do coração (angiografia coronariana) para avaliar doença arterial coronária. Alguns dos homens estavam em tratamento com testosterona, enquanto outros não. Os homens que entraram no estudo tinham cerca de 60 anos de idade, e muitos já apresentavam doença cardiovascular. Este estudo sugeriu um aumento de cerca de 30% no risco de AVE, infarto do miocárdio e morte no grupo que fazia uso de testosterona [risco relativo - RR 1,29 (IC 95% 1,04-1,58)]^{2,3}.

Um segundo estudo observacional relatou aumento do risco de infarto do miocárdio em homens idosos, assim como em homens mais jovens com doença cardíaca prévia, para os quais foi prescrito tratamento com testosterona. O estudo revelou risco dobra-

do de infarto do miocárdio entre homens a partir de 65 anos de idade nos primeiros 90 dias após a prescrição [RR 2,19 (1,27-3,77)]. Entre homens mais jovens (< 65 anos), com doença cardíaca prévia, o estudo revelou aumento de duas a três vezes no risco de infarto do miocárdio nos primeiros 90 dias após a primeira prescrição [RR 2,9 (1,49-5,62)]. Todavia, não foi observado aumento do risco de infarto do miocárdio entre homens jovens sem história de doença cardíaca que receberam prescrição de testosterona^{2,4}.

No Brasil, segundo o Formulário Terapêutico Nacional, a testosterona está indicada no tratamento de homens com hipogonadismo, mulheres com tumores metastáticos de mama e para obtenção de efeito anabolizante em infectados por HIV⁵.

Nas bulas de dois dos produtos comercializados no Brasil, constam indicações similares:

- Reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário⁶;
- Reposição de testosterona em pessoas que apresentam baixos níveis de testosterona ou não produzem testosterona natural (uma condição chamada de hipogonadismo)⁷.

É importante salientar que as informações deste alerta se referem apenas a pacientes que apresentam condição patológica que justifique o uso de testosterona. Aqui não são abordados outros riscos associados ao uso de testosterona, sobretudo quando este se dá de forma imprópria.

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes relatem qualquer suspeita de

reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível em: <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>

Referências bibliográficas:

1. USA. Food and Drug Administration - FDA. Drug Safety and Availability: FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm>
2. USA. Food and Drug Administration - FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm>
3. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA. 2013;310(17):1829-1836.
4. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, et al. (2014) Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men. PLoS ONE 9(1): e85805. doi: 10.1371/journal.pone.0085805. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: <http://www.plosone.org/>
5. 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 da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
6. Bayer Pharma. Bula do medicamento Nebido®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
7. Schering-Plough. Bula do medicamento Androxon® Testocaps®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em: 22.08.2014]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Dia-a-dia

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

Pergunta 1

Farmacêutico de serviço público pergunta: Nas unidades básicas do Sistema Único de Saúde – SUS, os medicamentos controlados pela Portaria nº 344/98 podem ser dispensados em quantidade maior que a necessária para atender à prescrição? Exemplo: Um médico prescreve o antidepressivo fluoxetina, em comprimidos de 20 mg, para o paciente tomar um ao dia, durante 60 dias; portanto, para cumprir o tratamento, o paciente precisa de 60 comprimidos. Porém, na unidade de saúde, está disponível apenas a fluoxetina em caixas com 28 comprimidos. Neste caso, o farmacêutico deve dispensar 56 comprimidos (duas caixas com 28) ou 84 comprimidos (três caixas com 28)?

Resposta

A fluoxetina é um antidepressivo, inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), que consta na lista C1 da Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº 344/98 (outras substâncias sujeitas a controle especial)¹.

Segundo o artigo nº 59 da referida portaria “a quantidade prescrita de cada substância constante da lista “C1” (outras substâncias sujeitas a controle especial) e “C5” (anabolizantes), deste Regulamento Técnico e de suas atualizações, ou medicamentos que as contenham, ficará limitada a 5 (cinco) ampolas e para as demais formas farmacêuticas, a quantidade para o tratamento correspondente a no máximo 60 (sessenta) dias”¹.

Portanto, o primeiro esclarecimento é que a dispensação de medicamentos que constam na referida norma tem como base a quantidade de dias de tratamento, com limite máximo de 60 dias, caso não haja justificativa para prazo maior, com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) ou diagnóstico. Ou seja, se o paciente irá tomar um comprimido ao dia, poderão ser dispensados até 60 (sessenta) comprimidos com essa receita, não importando a quantidade de caixas prescritas pelo médico.

É imprescindível que o médico determine o período total do tratamento, para que o farmacêutico possa fazer o cálculo da quantidade de medicamento a ser dispensado. Caso a prescrição médica não obedeça rigorosamente a Portaria 344/98 da SVS/MS, o medicamento não poderá ser dispensado para o paciente.

Caso a única apresentação disponível seja em caixas com 28 comprimidos e a posologia prescrita requeira dispensação de 60 comprimidos, o farmacêutico deverá informar ao paciente que poderão ser dispensados apenas 56 comprimidos (2 caixas com 28 comprimidos). O paciente deverá também ser orientado para que retorne ao médico, antes de o medicamento terminar, para que seja avaliada a necessidade de prosseguir o tratamento.

De acordo com o exposto acima, a informação sobre a quantidade de comprimidos na embalagem deve ser fornecida ao paciente antes da execução do ato de dispensação e retenção da receita. Caso o paciente não

queira adquirir os 56 comprimidos de fluoxetina, a dispensação e a retenção da receita não devem ser realizadas e a prescrição deverá ser devolvida ao mesmo.

No caso de o medicamento se apresentar em embalagem fracionável e a unidade de saúde possuir farmácia equipada para realizar seu fracionamento, poderá ser dispensada a quantidade exata de comprimidos que corresponda aos 60 dias de tratamento (60 comprimidos).

Sugerimos também que seja feita consulta ao órgão de vigilância sanitária local

(municipal ou estadual), o qual poderá fornecer orientação oficial sobre tal procedimento.

Referência bibliográfica

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial [Internet]. [acesso em: 20 Ago 2014]. Disponível em: http://anvisa.gov.br/hotsite/cd_sngpc_old/portaria344.pdf

Pergunta 2

Farmacêutico de farmácia comunitária pergunta qual seria a prescrição farmacêutica adequada no caso de um paciente com dores e eventual suspeita de dengue (morador com vizinho acometido de dengue). O que preconiza a Anvisa, uso de paracetamol ou dipirona, ou os dois podem ser indicados? E quanto ao possível dano hepático do paracetamol, visto que o vírus da dengue se aloja no fígado?

Resposta

Nota inicial: *Não aconselhamos a automedicação orientada pelo farmacêutico para o alívio de sinais e sintomas de doenças graves como a dengue. Em tais situações, sugerimos encaminhamento ao médico.*

A dengue é uma doença febril aguda que tem como agente etiológico um vírus pertencente à família *Flaviviridae*, transmitida por vetores artrópodes do gênero *Aedes*. Na maioria dos casos, a doença tem evolução benigna¹.

Não existe tratamento específico para a dengue. Nos casos benignos de febre diferenciada e febre da dengue clássica, o tratamento é sintomático, evitando-se o uso de salicilatos¹.

Em Informe publicado em fevereiro de 2002², a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) menciona um caso de hepatite

fulminante por medicamento, relatado pelo jornal O Globo naquele ano. O caso estava possivelmente relacionado à administração de uma dose excessiva de paracetamol, 20 vezes maior que a recomendada, em uma criança que foi tratada de forma caseira para reduzir os sinais e sintomas da dengue.

Segundo o mesmo Informe², o paracetamol, quando usado de forma racional e com sua indicação correta, é um medicamento eficaz e seguro, mas que necessita de cuidados quanto à dose a ser administrada, como qualquer medicamento, a fim de evitar o risco de intoxicação. O paracetamol é contraindicado, mesmo nas doses habituais, para pacientes portadores de quaisquer disfunções hepáticas (hepatites causadas por vírus, alcoólicas ou cirrose), AIDS e doenças imunossupressoras. O vírus da dengue, especialmente na forma hemorrágica da doença, provoca necrose do tecido hepático que pode evoluir, em casos extremos, para a falência do órgão e o paracetamol pode agravar este problema, pois, mesmo em pequenas doses, agride a célula hepática e pode causar danos, se a função do órgão já estiver comprometida. Por outro lado, doses excessivas de paracetamol, por si só, implicam agressão ao fígado e podem causar a falência do órgão em poucas horas².

O Ministério da Saúde recomenda o tratamento sintomático da dengue com analgésicos/antipiréticos, e hidratação oral ou parenteral, dependendo das características do paciente³.

O tratamento sintomático é recomendado para pacientes com febre elevada ou com dor, devendo-se evitar administração pela via intramuscular⁴.

Os salicilatos, como o ácido acetilsalicílico, são contraindicados e não devem ser administrados, porque podem causar ou agravar sangramentos. Os anti-inflamatórios não-esteroides (cetoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida, etc), bem como outros fármacos com potencial hemorrágico, também não devem ser utilizados⁴.

O Ministério da Saúde indica a dipirona e o paracetamol no manejo sintomático da dengue⁴. No entanto, um estudo de coorte prospectivo mostrou que a administração precoce de dipirona em pacientes com dengue se associou à contagem mais baixa de plaquetas e a aumento do risco de desenvolvimento de dengue hemorrágica⁵.

Já em relação ao paracetamol, não foi encontrada evidência que o associe a agravamento de pacientes com dengue. Todavia, o paracetamol é contraindicado em casos de doença hepática ativa e grave, insuficiência hepática grave e hipersensibilidade ao paracetamol ou a outros componentes da formulação⁶.

Dessa forma, o analgésico/antipirético de escolha na terapia sintomática da dengue é o paracetamol. Contudo, recomendamos que seja analisada a relação risco-benefício

do uso de paracetamol nos casos em que houver comprometimento hepático.

Referências bibliográficas

1. Hinrichsen SL. *DIP Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 11,16.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Risco de intoxicação com analgésicos e antitérmicos. Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 2, de 25 de fevereiro de 2002. [acesso em: 12 Set 2014]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/jOI>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de bolso 8ª edição revista*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. [acesso em: 20 Ago 2014]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guiabolso.pdf.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança. Série A. Normas e Manuais Técnicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. [acesso em: 20 Ago 2014]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_manejo_adulto_crianca_4ed_2011.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados. Série A. Normas e Manuais Técnicos*. Brasília, 2012. [acesso em: 20 Ago 2014]. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf.
6. Truven Health Analytics: Drugdex® System. MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em: 20 Ago 2014]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com>.

Novas Publicações

Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro; Vera Lucia Luiza; Selma Rodrigues de Castilho; Maria Auxiliadora Oliveira; Nelly Marin Jaramillo (Orgs.). Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014. 469 p.

“Os medicamentos são um recurso fundamental e poderoso da assistência à saúde. São também mercadorias, cuja circulação é sujeita à lógica do consumo; mais que isso, o próprio conhecimento sobre seu uso sofre interferências, muitas vezes indevidas. Em termos coletivos, vivemos situações paradoxais, como o uso exagerado e mesmo desnecessário de certos medicamentos, ao mesmo tempo em que outros não chegam a quem deles precisa, em quantidade e/ou tempo adequados.

A assistência farmacêutica (AF), de âmbito mais extenso em nosso país do que em outros, é uma área estratégica para o enfrentamento desses problemas e, portanto, para o Sistema Único de Saúde (SUS). Uma assistência à saúde pública, universal, integral e de qualidade é impensável sem uma AF es-

truturada e capacitada para os desafios da atenção cotidiana à saúde.

Esta coletânea é um recurso fundamental para a qualificação da AF em geral, mas especialmente na esfera do SUS, e ferramenta indispensável não apenas para os profissionais da área específica, mas para todos aqueles que constroem com sua prática o SUS que desejamos e merecemos.”

(Texto escrito por Kenneth Rochel de Camargo Jr, na quarta capa desta belíssima obra).

O livro pode ser encontrado em livrarias e distribuidoras em várias localidades do país, assim como na própria Editora Fiocruz, em Manguinhos (Rio de Janeiro/RJ). Informações para aquisição estão disponíveis em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/como-comprar>.

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