



Conselho Federal de Farmácia
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - CEBRIM

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano X - Número 04 - jul-set/2005

Opinião

Rogério Hoefler

Parte dos medicamentos disponíveis no mercado oferece reais benefícios à saúde pública, por outro lado, todos oferecem algum risco em potencial, que, embora geralmente toleráveis, podem desencadear prejuízos diretos ao usuário ou à terapêutica instituída. Não obstante os problemas esperados, devidos a características inerentes ao produto, somam-se os eventos inesperados e aqueles que ocorrem em situações de uso impróprio.

Certas reações adversas, consideradas raras na literatura internacional, podem surgir com incidência mais significativa em nosso contexto, em virtude do excesso de uso inadequado. Possivelmente é o que ocorre com o diclofenaco, antiinflamatório

não esteroidal há muito classificado entre os "campeões de venda". Nesta edição, são discutidas as reações adversas graves que podem ocorrer com a aplicação deste medicamento pela via intramuscular.

Em Evidência Farmacoterapêutica, aborda-se a rosuvastatina, um "novo" "me too"^a com ação hipocolesterolemiantes. Em seguida, em Farmacovigilância, é divulgado alerta, publicado pela *Health Canada* em março deste ano, a respeito do risco de rabdomiólise com o uso desta estatina.

De forma complementar aos temas de segurança de medicamentos desta edição, é divulgada a publicação de dois importantes manuais, essenciais e introdutórios em Farmacovigilância, produzidos pelo Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos (*Uppsala Monitoring Centre - Uppsala, Suécia*) e traduzidos para a língua portuguesa pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde.

Diclofenaco intramuscular: medicamento perigoso ou uso abusivo?

Rogério Hoefler e Elisa Silveira de Menezes

Introdução

As principais razões para se prescrever uma injeção são: necessidade de um efeito rápido, impossibilidade de utilizar as vias oral e retal e indisponibilidade de outra forma para se conseguir o efeito pretendido. Contudo, muitas injeções perigosas e inconvenientes são prescritas desnecessariamente. Em geral, o preço de um medicamento injetável é superior a um correspondente na forma de comprimido, cápsula ou outra forma farmacêutica de uso não parenteral, além disso, a aplicação de uma injeção acrescenta gastos com profissional habilitado e material. Por isso, antes de receitar uma injeção, o prescritor não deve considerar apenas a necessidade clínica, mas também o risco de efeitos colaterais, inconveniência e custo.¹

O Cebirim tem sido consultado sobre suspeitas da relação entre a administração de diclofenaco intramuscular e a ocorrência de necrose dos tecidos cutâneo, subcutâneo e (ou) muscular. No banco de dados do Centro, há registro de quatro casos em que um paciente apresentou intercorrência após receber injeção intramuscular de diclofenaco. Além desses, foram identificados 29 casos descritos na literatura nacional e internacional.

NESTE NÚMERO

- Diclofenaco intramuscular: medicamento perigoso ou uso abusivo?
- Evidência Farmacoterapêutica: rosuvastatina
- Farmacovigilância: Risco de rabdomiólise com a rosuvastatina.
- Novas Publicações: A Importância da Farmacovigilância; Monitorização da Segurança de Medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância.
- Dia-a-Dia: Existe alguma regulamentação oficial que proíba a aplicação de benzilpenicilina benzatina em farmácias e drogarias, no Brasil?

Neste artigo, são discutidos os problemas potenciais envolvidos na aplicação de injeção intramuscular. A ênfase para o diclofenaco se justifica pelo seu uso abusivo e por representar o antiinflamatório não esteroidal (AINE) injetável mais consumido no Brasil^b. O intuito primordial é orientar farmacêuticos, prescritores e enfermeiros para o uso racional de medicamentos injetáveis, em especial o diclofenaco, para prevenir seleção e administração impróprias.

Administração de medicamentos pela via intramuscular

A natureza invasiva da injeção intramuscular, por si só, é causa de reações adversas locais, como: dor, fibrose, formação de abscesso, necrose, comprometimento estético e perda da capacidade motora; e sistêmicas, como: septicemia, coagulação intravascular disseminada e morte. O risco pode ser aumentado quando o procedimento é realizado sem prescrição médica, sem a supervisão de um farmacêutico ou enfermeiro, e sem cumprimento de critérios técnicos específicos.²

Os principais aspectos a serem observados para reduzir riscos na administração intramuscular de medicamentos são: verificação da real necessidade de seu uso, seleção do local e da técnica adequados, utilização de volume adequado de líquido e alternância dos locais das aplicações (quando se requer mais de uma dose).² Segundo Atkinson & Murray (1995), a região ventre glútea (músculo glúteo médio) é um excelente local para a aplicação de injeções intramusculares, por ser desprovida de grandes vasos sanguíneos que possam ser lesados e por apresentar camada de tecido adiposo pouco espessa. Como alternativas, citam a região dorso glútea (glúteo médio ou glúteo máximo), coxa (vasto lateral) e, por

^a *Me-too* (fármaco similar; "eu também"): Trata-se de fármaco cuja estrutura química é similar ao fármaco de referência e cujo perfil farmacológico e terapêutico não difere significativamente deste. Geralmente, o fármaco similar contém o mesmo núcleo químico que o de referência, ainda que seja diferente na natureza de seus radicais, por exemplo, nizatidina e famotidina; ranitidina e cimetidina. (fonte: Arias TD. Glosário de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Washington D.C.: OPS, 1999, p.153). Normalmente são promovidos como "medicamentos novos" embora não apresentem evidência significativa de real avanço terapêutico. Diversos antiinflamatórios não-esteroidais, cefalosporinas, inibidores da ECA e antifúngicos, entre outros, podem ser considerados "me-too". Leia mais sobre o tema em Declaração da ISDB sobre o Avanço Terapêutico no Uso de Medicamentos. Farmacoterapêutica 2002; VII (3): 1-6. Os termos "fármaco similar" e "fármaco de referência", aqui abordados, não se referem a termos semelhantes adotados na legislação brasileira de medicamentos genéricos.

^b Segundo a organização IMS Health, no ano de 2000 foram comercializadas, no Brasil, 10.566.000 ampolas de diclofenaco para administração intramuscular.



fim, o músculo deltóide. Este último é menos recomendado por ser menos volumoso e estar muito próximo ao nervo radial, devendo ser reservado às situações em que as outras regiões não estejam disponíveis.^{3,4}

Villarejo & Pascual (1993) relataram 370 casos de crianças que sofreram dano no nervo ciático por injeção imprópria na região do músculo glúteo. Os autores atribuíram as lesões à ação mecânica da agulha, com trauma direto no nervo, contração do membro devida à reação local e dano direto à fibra nervosa pela neurotoxicidade química do agente introduzido. Nesses casos, os pacientes podem se tornar portadores de paralisia e apresentarem alteração da sensibilidade de membros, além de diminuição da força motora.⁵

O volume máximo a ser injetado nos músculos é bastante

controverso entre os especialistas. Segundo Greenblat & Allen (1978), se for injetado um volume maior que o determinado como limite, poderá ocorrer compressão de vasos e nervos, desencadeando dor e aumento da temperatura local, hiperemia, além de outras reações mais graves, como necrose e alteração da sensibilidade e mobilidade do membro.⁶

O volume de medicamento injetado está relacionado ao músculo escolhido para a aplicação e a característica do fármaco a ser introduzido. Atkinson & Murray (1995), sugerem o volume máximo de quatro mililitros para injeção em músculos grandes.³ O deltóide é conveniente apenas para receber volumes pequenos de medicamentos, ou seja, até três mililitros; enquanto o dorso glúteo pode receber até cinco mililitros, embora seja aconselhável dividir este volume em dois locais diferentes.²

A tabela a seguir apresenta os volumes máximos para injeções intramusculares, sugeridos por diferentes autores:

| | The Ohio State University Medical Center ⁴ | Nursing Procedures ⁷ | Atkinson & Murray ³ | Rangel & Cassiani ² |
|---|---|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Dorso glútea, nádega (músculo glúteo médio) | 3 mL | 5 mL | 4 mL | 5 mL |
| Ventre glútea, quadril (músculo glúteo médio) | 3 mL | 5 mL | 4 mL | – |
| Coxa (músculos vasto lateral e reto) | 2 mL | 5 mL (3 mL para crianças) | 4 mL | – |
| Deltóide (braço) | 1 mL | 2 mL | – | 3 mL |

Segundo Giovanetti *et al.* (1993),⁸ a injeção de substâncias trombogênicas na luz de um vaso sanguíneo pode desencadear trombose e necrose local.² Recomenda-se a aspiração do êmbolo da seringa, antes de injetar o medicamento. Este procedimento possibilita identificar se algum vaso sanguíneo foi atingido pela agulha, diminuindo o risco de injeção intravenosa ou intraarterial e conseqüente ocorrência de vasoespasmos, embolias e necrose tecidual.²

Por outro lado, injeções repetidas em um mesmo local aumentam o risco de reações, tanto pela invasão mecânica da agulha como pelas características e volume do medicamento depositado no músculo. Segundo Cockshott *et al.* (1982), as lesões podem ocorrer devido à concentração, pH do medicamento e natureza química do fármaco, após injeções repetidas em um mesmo local. A alternância dos locais de aplicação poupa o paciente, evitando dores e hematomas.⁹

Recomendações gerais para a aplicação de injeção intramuscular¹

O material necessário para a aplicação de uma injeção intramuscular inclui: seringa com o medicamento a ser administrado (sem ar), agulha de dimensões apropriadas, desinfetante líquido (álcool) e algodão.

Passos para a administração:

1. Lave as mãos;
2. Tranqüilize o paciente e explique o procedimento;
3. Descubra a área da aplicação (quadrante superior externo do glúteo, quadril, músculo deltóide);
4. Proceda a desinfecção da pele;
5. Diga ao paciente para relaxar o músculo;
6. Introduza a agulha rapidamente, com atenção, a um ângulo de 90°;
7. aspire brevemente o êmbolo; se houver sangue na



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

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Rogério Hoefler

Revisão
Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos - Cebrim
SBS Qd. 01 - Bl. K - Ed. Seguradoras - 8º andar
Fones: (61) 3321-0555 e 3321-0691
Fax: (61) 3321-0819
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



- seringa, retire a agulha. Substitua a agulha por uma nova e reinicie partindo do item 4;
8. Injete o medicamento lentamente (menos doloroso);
 9. Retire a agulha rapidamente;
 10. Pressione um chumaço de algodão estéril sobre o local da aplicação;
 11. Verifique a reação do paciente e tranquilize-o, se necessário;
 12. Proceda a limpeza do local, desprezando o material utilizado em recipiente seguro e lave suas mãos.

Síndrome de Nicolau

A necrose tecidual, local, induzida pela aplicação intramuscular de certos fármacos, incluindo os antiinflamatórios não esteroidais (AINE) e as penicilinas, recebe o nome de Síndrome de Nicolau. Trata-se de uma dermatite livedoide, de observação pouco freqüente, descrita inicialmente por Nicolau em referência a injeção intra-arterial acidental de sais de bismuto em suspensão oleosa, na era pré-penicilínica, para o tratamento da sífilis. Posteriormente, foram descritos casos relacionados à aplicação de outros fármacos distintos do bismuto.¹²⁻¹⁶

Embora sua etiologia não esteja completamente elucidada, muitas vezes está associada à injeção intra-arterial acidental do medicamento. Os sintomas e sinais clínicos da Síndrome de Nicolau incluem dor imediata no local da aplicação, seguida de escurecimento e edema; sintomas de embolia arterial ocorrem nas extremidades inferiores, podendo evoluir para necrose; alguns pacientes podem desenvolver complicações graves, incluindo septicemia, coagulação intravascular disseminada, Síndrome de Insuficiência Respiratória do Adulto e necrose tubular aguda.¹²⁻¹⁶

Quando há comprometimento muscular, observa-se elevação nas concentrações plasmáticas da enzima creatina cinase.¹⁷⁻²⁰

Ainda não se dispõe de evidências suficientes sobre a relação entre a Síndrome de Nicolau e fatores como idade, doença de base, porta de entrada da infecção e local de administração.²¹

Em pesquisa na literatura, foram encontrados 29 casos descritos de Síndrome de Nicolau relacionados ao diclofenaco intramuscular; somados aos quatro casos de suspeita recebidos pelo Cebrim, dá-nos um total de 33 casos. Destes, dezesseis ocorreram no Brasil, 22 após a administração de apenas uma dose de 75 mg (uma ampola); 19 envolveram a região glútea e quatro pacientes morreram em decorrência da reação.^{8,10,12,13,17,18,22-29}

Por não haver tratamento específico para a Síndrome de Nicolau, o mais razoável é prevenir sua ocorrência, reservando-se o uso de medicamentos pela via intramuscular para as situações em que não haja alternativas mais seguras.

Outras vias de administração devem ser prioritárias, mas a técnica e a dose da injeção devem ser criteriosamente prescritas quando a via intramuscular for a mais indicada.¹⁰

Diclofenaco

O diclofenaco, disponível desde 1974, foi o primeiro antiinflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido fenilacético, com ação analgésica, antipirética e antiinflamatória. É empregado no tratamento de doenças reumáticas, dor e inflamação pós-operatórias, cólicas biliar e renal, traumas ortopédicos e dismenorréia.^{8,17-19,30}

As principais vias de administração do diclofenaco são a oral, a retal e a intramuscular. A via intramuscular permite ação terapêutica mais rápida que as vias retal e oral. Seguem suas principais diferenças farmacocinéticas:^{8,20,24,31}

- Administração oral: na forma de comprimido de liberação rápida (diclofenaco potássico) e de liberação prolongada (diclofenaco sódico), atinge pico plasmático em uma e duas horas, respectivamente. Em ambos os casos, o diclofenaco apresenta biodisponibilidade de 50% da dose administrada, após biotransformação de primeira passagem.

- Administração retal: na forma de supositório, com biodisponibilidade de 100% da dose, atinge pico plasmático em 30 minutos.
- Administração intramuscular: na forma injetável, com biodisponibilidade de 100% da dose, atinge pico plasmático em 10 a 20 minutos.

A forma injetável apresenta-se em ampola contendo 75 mg de diclofenaco sódico associado aos excipientes dissulfito de sódio, álcool benzílico, propilenoglicol e manitol, em volume de três mililitros. A solução é isoosmolar e seu pH é de 8,1 a 8,9.⁸

A posologia recomendada para o diclofenaco intramuscular é de uma ampola, por dia, injetada profundamente no quadrante superior externo da região glútea. Excepcionalmente, podem ser aplicadas duas doses em um mesmo dia, em locais diferentes (uma em cada nádega), separadas por intervalos de algumas horas. Trata-se de procedimento para situações agudas, não sendo recomendada para tratamento com duração superior a dois dias.^{24,32-34}

Recomendações gerais

Acidentes isquêmicos após injeções intramusculares não são raros e, dada a relativa ineficácia das medidas terapêuticas existentes, os efeitos podem ser graves e mutilantes. Por isso, enumeram-se, a seguir, os cuidados necessários para promover maior segurança na administração de medicamentos por esta via, com destaque para o diclofenaco intramuscular.¹⁸

1. Os prescritores devem avaliar cuidadosamente a relação risco/benefício antes de indicarem o uso do diclofenaco intramuscular. Este medicamento não deve ser usado para condições triviais ou quando a administração oral for possível. Quando indicado, o tratamento não deve ser mantido por período superior ao recomendado;³²
2. A via retal (supositórios) deveria ser considerada como primeira alternativa, antes da via intramuscular, quando o alívio da dor for inadequado pela via oral. Reações adversas sérias são menos comuns com o uso da via retal;³²
3. As aplicações devem ser realizadas, exclusivamente, por pessoas habilitadas;^{18,34}
4. Deve ser realizada higiene rigorosa, com álcool, no local onde a injeção será aplicada;³⁴
5. O local de aplicação deve ser criteriosamente selecionado, dando-se preferência ao glúteo, que tem maior massa muscular e é menos passível de vasopunção que o músculo deltóide;^{18,34}
6. Segundo o fabricante, o diclofenaco intramuscular deve ser administrado somente por injeção IM profunda, no quadrante externo superior da nádega. O diclofenaco não deve ser injetado em qualquer outro local. O número máximo de injeções diárias é duas, uma em cada nádega, com intervalo de algumas horas entre elas, por dois dias;⁹
7. O medicamento não deve ser administrado na região subcutânea devido ao risco aumentado de necrose;^{18,34}
8. Após a introdução da agulha, deve-se realizar aspiração do êmbolo, para se certificar que a mesma está posicionada fora da luz vascular. Após esta constatação, manter a agulha imóvel durante toda a aplicação. A presença de sangue na seringa ou na agulha exige interrupção imediata da aplicação;¹⁸
9. Aplicar a injeção lentamente;^{24,34}
10. Pacientes idosos, mulheres grávidas e crianças abaixo de 14 anos não devem utilizar esse medicamento;³⁴
11. Se a injeção produzir dor indevida, a administração deve ser interrompida;¹⁰
12. A bula deve ser lida antes da administração intramuscular do diclofenaco.³²



Referências:

- World Health Organization. Action Programme on Essential Drugs. Guide to Good Prescribing: a practical manual. Geneva: WHO; 1994. WHO/DAP/94.11. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/who-dap-94-11-en.pdf>
- Rangel SM, Cassiani SHB. Administração de medicamentos injetáveis por via intramuscular: conhecimento dos ocupacionais de farmácias. Revista da Escola de Enfermagem da USP 2000 Jun; 34(2): 138-44.
- Rangel SM, op. cit. p. 142 *apud* Atkinson LD, Murray ME. Fundamentos de enfermagem: introdução do processo de enfermagem. Rio de Janeiro: Guanabara; 1995.
- General Clinical Research Center. The Ohio State University Medical Center. Giving Medicine By Intramuscular Injection; 1999.
- Rangel SM, op. cit. p. 142 *apud* Villarejo FJ, Pascual AM. Injection injury of the sciatic nerve (370 cases). Child's Nerv Syst 1993; 9: 229-32.
- Rangel SM, op. cit. p. 143 *apud* Greenblatt D, Allen MD. Intramuscular Injection - site complications. J Am Med Awards 1978; 240 (6): 542-4.
- Excerpts from Nursing Procedures: Intramuscular injection Technique. 3th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; p. 243-247. Acessado em: www.breastcancerprofessional.com/contents/public/onc/nursing.pdf
- Giovannetti M, Machado MAC, Borelli Jr M, Ikejiri CI, Alonso N, Branco PD. Necrose tecidual: efeito colateral do diclofenaco de sódio, relato de casos e discussão da fisiopatologia. Rev Hosp Clin Fac Méd São Paulo 1993; 48 (1): 39-42.
- Rangel SM, op. cit. p. 143 *apud* Cockshott WP. Intramuscular or intralipomatous injection? N Engl J Med 1982; 307 (6): 356-8.
- Pillans PJ, O'Connor N. Tissue Necrosis and Necrotizing Fasciitis After Intramuscular Administration of Diclofenac. The Annals of Pharmacotherapy 1995 March; 29: 264-6.
- Gebert K. Embolic lumbar artery occlusion following benzathinpenicillin (Penduran). A case contribution to Nicolau syndrome in adults. Psychiatr Neurol Med Psychol. 1980 Jul; 32(7):443-6.
- Rygnestad T, Kvam AM. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren®). Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 1128-30.
- Stricker BH, van Kasteren BJ. Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau syndrome (letter). Annals of Internal Medicine 1992; 117(12): 1058-9.
- Varga L, Asztalos L. Nicolau syndrome after ketazon injections. Orv Hetil. 1990 May 27; 131(21):1143-6.
- Wronecki K, Czernik J. The Nicolau Syndrome in children. Z Kinderchir. 1981 Apr; 32(4): 367-70.
- Oliveira VT, Cassiani SHB. Análise técnica e científica da administração de medicamentos por via intramuscular em crianças por auxiliares de enfermagem. Acta Paul Enf. 1997 Mai/Ago; 10(2): 49-61.
- Kahn LH, Styrk BA. Necrotizing soft tissue infections reported with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Pharmacother 1997; 31:1034-9.
- Golman B, Golman R, Castro LGM, Mizoguchi M. Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. An Bras Dermatol 1991; 66(2): 65-9.
- Schäbitz WR, Berger C, Knauth M, Meinck HM, Steiner T. Hypoxic brain damage after intramuscular self-injection of diclofenac for acute back pain. European Journal of Anaesthesiology 2001; 18: 763-5.
- Famaey JP. The interest of intramuscular administration of NSAIDs. Revista Brasileira de Reumatologia 1994 Jul/Ago; 34(4):153-4.
- Browne BA, Holder EP, Rupnick L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and necrotizing fasciitis. American Journal of Health-System Pharmacists 1996 Feb; 53: 265-9.
- Sanchez GF, Tamez HE. Síndrome de Nicolau por la administración intramuscular de diclofenaco. Rev Invest Clin 1999; 51(1): 71.
- Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. British Journal of Dermatology 2004; 150: 385-7.
- Cassiani SHB, Rangel SM, Tiago F. Complicações após aplicações, por via intramuscular, do diclofenaco de sódio: estudo de um caso. Medicina, Ribeirão Preto 1998 Jan/Mar; 31: 99-105.
- Corazza M, Capozzi O, Virgli A. Five cases of livedo-like dermatitis (Nicolau's syndrome) due to bismuth salts and various other non-steroidal anti-inflammatory drugs. JEADV 2001; 15: 585-8.
- McGee AM, Davison PM. Skin necrosis following injection of non-steroidal anti-inflammatory drug. British Journal of Anaesthesia 2002; 88(1): 139-40.
- Grass H, Schuff A, Bertram C, Rothschild MA. Die intramuskuläre Applikation von Diclofenac – Fallbericht und kritische Betrachtung einer therapeutischen Massnahme. Z Orthop 2004; 142: 489-92.
- Mayrink M. Soft-tissue sarcoma arising from a tissue necrosis caused by an intramuscular injection of diclofenac. Plastic and Reconstructive Surgery 2003 Dec; 112 (7): 1970-1.
- Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or "Injectositis" – Staphylococcus aureus Multiple Abscesses Following Intramuscular Injections. IMAJ 2003 April; 5: 295-6.
- Lockey AS. Patient preference for route of diclofenac. Injury 1998; 29(2):99-100.
- Diclofenac. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado. Vol.125; 2005.
- Drug Evaluation Subcommittee. Alert about intramuscular diclofenac. Medical Informatics Committee of the Sri Lanka Medical Association. MEDI INFO 1998 Aug; 2(7). Acessado em: <http://www.infolanka.com/org/mediinfo/mediinfo27.html>
- Diclofenac sodium. In: Joint Formulary Committee. British National Formulary. 50th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005. Acessado em: <http://www.bnf.org/bnf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CBM: compêndio de bulas de medicamentos. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde, 2005; p. 1240.

Evidência Farmacoterapêutica^c

Rosuvastatina

Vivacor® e Crestor® (ambos produzidos pela Astra Zeneca; o Vivacor® é comercializado pela Biossintética); comprimido revestido 10 mg e 20 mg, embalagens com 10 ou 30 unidades.¹

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

As doenças cardiovasculares, que compreendem a doença isquêmica do coração e a doença vascular cerebral (ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral), representam a principal causa de mortalidade no mundo e correspondem à cerca de 25% das mortes no Brasil.² De acordo com o projeto "Estudo de Carga de Doença no Brasil", realizado em 1998, ocorrem mais de 380.000

mortes por doenças cardiovasculares, anualmente, em nosso país.³ Dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam taxa anual de mortalidade por causas combinadas (doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares), em 2002, de 95,73 por 100.000 habitantes.⁴

Os principais fatores de risco para doença cardiovascular são: o tabagismo, a dislipidemia, o diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica, o sedentarismo e a obesidade. Intervenções que favoreçam a redução e(ou) o controle desses fatores, diminuem a morbi-mortalidade, principalmente em populações sob risco.^{2,5}

As dislipidemias, caracterizadas por elevação das concentrações plasmáticas de colesterol de baixa densidade (LDL-C), redu-

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

^d **Classificação do medicamento:**

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

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

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

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

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



ção das concentrações de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também aumento de triglicerídeos (TG), constituem importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares.² Contudo, isoladamente, a colesterolemia é considerada indicador de risco de eventos coronarianos relativamente inconsistente; os métodos mais confiáveis para estimar esse risco são os que levam em conta, também, os fatores: tabagismo, diabetes melito, inatividade física, obesidade, hipertensão e idade.^{6,7}

A abordagem terapêutica se baseia nas concentrações séricas de LDL-C e no perfil de risco dos indivíduos.⁵⁻⁸ Para aqueles com até um fator de risco, LDL-C de 160 mg/dL justifica a recomendação de mudança do estilo de vida por seis meses, antes de usar medicamento. Quando houver dois fatores de risco, e LDL-C de 130 mg/dL, sem resultado satisfatório após três meses de medidas não-farmacológicas, recomenda-se o uso de medicamentos. Havendo mais de dois fatores de risco, ou diabetes, e LDL-C de 100 mg/dL, recomenda-se tratamento farmacológico imediato. Quando o risco cardiovascular é muito alto, pode-se adotar LDL-C de 70 mg/dL para início de tratamento medicamentoso.⁵

A associação de dieta (redução da ingestão de lipídios e de carboidratos), prática de exercícios físicos adequados e, se não houver controle desejável da colesterolemia, adição de fármacos hipolipemiantes, como as estatinas, é a melhor estratégia para reduzir o LDL-C.^{2,5} As estatinas são mais eficazes que outras classes de medicamentos na redução do LDL-C, mas são menos eficazes que os fibratos, na redução de triglicerídeos.⁶

Vários estudos demonstraram que o uso de estatinas está associado à redução de risco cardiovascular, por diminuição de eventos coronarianos, de todos os eventos cardiovasculares e mortalidade total.^{6,9}

A rosuvastatina é uma das mais novas estatinas presentes no mercado brasileiro. Trata-se de um inibidor da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase - envolvida na síntese de colesterol, especialmente no fígado - com ação similar às demais estatinas.^{6,10,11}

Quanto à diminuição da concentração sérica de colesterol, a rosuvastatina apresenta-se mais potente que as demais estatinas.¹² Contudo, os ensaios clínicos randomizados publicados, comparando a rosuvastatina com a atorvastatina, sinvastatina e pravastatina apresentam, em geral, baixa qualidade metodológica, e nenhum deles avaliou redução da taxa de mortalidade e morbidade cardiovasculares, que são desfechos de maior relevância clínica.¹³⁻¹⁷

Enquanto não estiverem disponíveis os resultados de novos estudos que avaliem desfechos de maior significado clínico, o uso da rosuvastatina deve ser reservado aos casos de ineficácia terapêutica ou intolerância a estatinas de maior experiência clínica, como pravastatina, sinvastatina e atorvastatina.

As estatinas devem ser usadas com cautela em pacientes com história de doença hepática ou consumo elevado de álcool. O hipotireoidismo, quando presente, deve ser controlado adequadamente antes de iniciar tratamento com uma estatina.⁶

A rabdomiólise associada com o uso de estatinas e fibratos tem incidência rara, contudo, pode ser maior em indivíduos com disfunção renal e, possivelmente, naqueles com hipotireoidismo. O uso concomitante de uma estatina com medicamentos que aumentam sua concentração plasmática potencializa o risco de toxicidade muscular; o tratamento concomitante, de um fibrato com uma estatina, também pode promover um aumento do risco.⁶ As associações atorvastatina+fenofibrato e sinvastatina+gemfibrozila, respectivamente, apresentaram incidência aproximada de rabdomiólise de 22 e 19 casos por 10.000 pessoas/anos; estes índices são cerca de 40 vezes maiores do que os observados com as estatinas isoladamente. O NND*,

para admissão hospitalar por rabdomiólise, para um ano de tratamento com atorvastatina, pravastatina, ou sinvastatina, em associação a um fibrato, foi de 1672. Para pacientes a partir de 65 anos, diabéticos, tratados com uma estatina e um fibrato, o NND foi de 484. O uso combinado de cerivastatina[†] e gemfibrozila produziu uma taxa de 1.035 por 10.000 pessoas/anos, com um NND de cerca de 10.¹⁸

Última revisão: 25.11.2005

Referências bibliográficas:

1. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline; 2005.
2. Picon PD, Polanczik CA, Amaral KM. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. In: Picon PD, Beltrame A (eds.). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Medicamentos Excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais; 2002. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>
3. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004; 9(4): 897-908.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2004 (IDB-2004). Taxa de mortalidade específica por doenças do aparelho circulatório. Acessado em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2004/matriz.htm>
5. Wannmacher L, Costa AF. Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados Set 2004*; 10 (1): 1-6.
6. Rosuvastatin. In: Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 49 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2005. Acessado em: <http://www.bnf.org/bnf>
7. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effective Health Care* 1998 Feb; 4(1): 1-16. Acessado em: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc41.pdf>
8. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239. Acessado em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.pdf>
9. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282 (24): 2340-6.
10. Rosuvastatin. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 125, 2005.
11. Rosuvastatin. In: *Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 125, 2005.
12. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Jun; 326: 1423-9.
13. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, Cresman M. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: A randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2004; 148(1): H1-9.
14. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002; 144(6): 1036-43.
15. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1287-93.
16. Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto AM, Raza A, Chitra R, Hutchinson H. Comparison of Effects on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Density Lipoprotein Cholesterol With Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Type IIa or IIb Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 268-75.
17. Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, McPherson R, Chitra RR, Simonson SG. Comparative Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin Across Their Dose Ranges in Patients With Hypercholesterolemia and Without Active Arterial Disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 33-41.
18. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2582-2590.

* Número de pacientes necessário para tratar para se observar um evento adverso (neste caso, admissão hospitalar desencadeada por rabdomiólise).

† A cerivastatina (Lipobay® - Bayer) foi retirada do mercado mundial em 2001.



Farmacovigilância

Health Canada alerta pacientes sobre os riscos do CRESTOR® (rosuvastatina)^{g,h}

OTTAWA – A Health Canada publicou importante informação sobre a segurança do medicamento CRESTOR® (rosuvastatina), um hipocolesterolemiante da família das estatinas. Segundo o alerta, um estudo realizado nos EUA detectou que pacientes asiáticos podem ter maior risco de desenvolver eventos adversos musculares com este medicamento.

No Canadá, e em outros países, a rosuvastatina está associada a relatos de rabdomiólise, que resulta em destruição muscular e liberação do conteúdo de células musculares na corrente sanguínea.

Os sintomas da rabdomiólise incluem dor muscular, fraqueza, sensibilidade, febre, escurecimento da urina, náusea e vômito. Em casos graves, a rabdomiólise pode levar à insuficiência renal e oferecer risco de morte.

Pacientes asiáticos (originários das Filipinas, China, Japão, Coreia, Vietnã ou sul asiático) podem apresentar maior risco de desenvolver eventos adversos musculares, incluindo rabdomiólise, com a rosuvastatina. Em um estudo recente, realizado nos EUA, as concentrações plasmáticas de rosuvastatina encontradas em asiático-americanos foram aproximadamente o dobro das encontradas no grupo controle (caucasianos).

O risco de rabdomiólise é aumentado com doses diárias elevadas de rosuvastatina (a partir de 40 mg/dia). Por isso, a Health Canada alerta que a dose de 40 mg não deve ser usada em pacientes que tenham condições médicas pré-existentes ou outros fatores que aumentem o risco de rabdomiólise.

A Health Canada recomenda que todos os pacientes que fazem uso do CRESTOR® usem a dose mais baixa que atinja o objetivo terapêutico. Uma dose inicial de 5 mg é indicada para:

- Pacientes asiáticos
- Pacientes com problemas renais graves
- Pacientes que tenham outros fatores de risco para problemas musculares

Além disso, a Health Canada solicitou a todos os fabricantes de estatinas que atualizem as informações contidas no *Canadian Product Monographs* para aumentar a segurança e efetividade do uso desses medicamentos. A nova informação incluirá as condições médicas e outros fatores que podem aumentar o risco de um paciente apresentar reações adversas musculares relacionadas as estatinas, que incluem:

- História pessoal ou familiar de problemas musculares
- História prévia de problemas musculares com outra estatina
- Uso de outros medicamentos hipocolesterolemiantes
- Hipotireoidismo
- Alcoolismo
- Exercício físico excessivo
- Idade a partir de 70 anos
- Problemas renais
- Etnia asiática.
- Problemas hepáticos
- Diabetes com depósito de gordura no fígado
- Cirurgias ou lesões musculares
- Condição física frágil.

^g Traduzido e adaptado de Health Canada advises patients about the risks of CRESTOR® (rosuvastatin). March 3, 2005. Acessado em: http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_10.html

^h A rosuvastatina não é um hipocolesterolemiante de primeira escolha. Ver Seção Evidência Farmacoterapêutica desta edição.

Novas publicações

A Importância da Farmacovigilância

Organização Mundial da Saúde. A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos. Brasília: Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, 2005, 48p.

Este texto foi elaborado pela equipe de Garantia da Qualidade e Segurança dos Medicamentos da OMS, com a contribuição do Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos (*Uppsala Monitoring Centre – Uppsala, Suécia*) e dos centros nacionais de farmacovigilância que participam do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. A versão em português foi publicada por Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Os objetivos deste documento são:

- apresentar as razões pelas quais a farmacovigilância é importante;
- registrar seu crescimento e potencial como disciplina significativa nas ciências médicas;
- descrever seu impacto no bem-estar dos pacientes e na saúde pública.

O documento realça a necessidade de análise crítica dos pontos positivos e negativos dos sistemas atuais de farmacovigilância, a fim de aumentar seu impacto. Além disso, realça a importância de colaboração e comunicação nos âmbitos local, regional e inter-

nacional, para assegurar que a farmacovigilância proporcione o máximo de benefícios possível.

A farmacovigilância e todas as questões de segurança de medicamentos são pertinentes a todos os que têm sua vida afetada, de uma forma ou de outra, por intervenções médicas. Este documento destina-se a gerentes de políticas de medicamentos, consultores de autoridades regulatórias, profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), indústria farmacêutica, profissionais dos centros de farmacovigilância, editores de periódicos, epidemiologistas, economistas da saúde, profissionais dos Centros de Informação Toxicológica e Centros de Informação sobre Medicamentos, administradores da saúde, grupos de consumidores e grupos de apoio a pacientes, advogados da área da saúde, faculdades de ciências da saúde e leigos interessados.

Esta publicação pode ser acessada, gratuitamente, no sítio da Internet: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/importancia.pdf>

Monitorização da Segurança de Medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância.

Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de



um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

Este manual tem por objetivo fornecer diretrizes e informações práticas para a criação de novos Centros de Farmacovigilância. A versão em português foi publicada por Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O critério para o desenvolvimento da atividade de Farmacovigilância não é somente o funcionamento do Centro em questão, mas também a presença de um organismo regulatório efetivo no país, que tenha o desejo e o potencial para responder aos sinais que emanam do Centro e adotar medidas reguladoras apropriadas. A OMS considera este ponto vital: um sistema de farmacovigilância deve ser apoiado por um organismo regulador.

Os Centros de Farmacovigilância começam numa escala muito pequena, freqüentemente com um só profissional entusiasta, trabalhando por meio período. Esses pioneiros, em seus campos, precisam de ajuda e orientação. Algumas informações precisam ser fornecidas a tais Centros emergentes, como:

- materiais e recursos necessários;
- como operar;
- tipo de apoio necessário;

- onde encontrar fontes bibliográficas de referência;
- tipo de ajuda que pode ser esperada;
- relação a ser buscada com os Centros de Informação sobre Medicamentos e os Sistemas de Informações sobre Intoxicação, e assim por diante.

A OMS respondeu à observação dessa necessidade, organizando uma reunião consultiva, que foi solicitada a compartilhar experiências e conhecimentos por meio da discussão do esboço de algumas diretrizes, preparado pelo Dr. Ronald Meyboom. Este documento foi produzido com base nessa discussão, com a intenção de que seja usado por novos Centros de Farmacovigilância, a fim de evitar que desperdicem tempo e dinheiro como consequência da falta de experiência. Este documento discute aspectos práticos sobre como gerenciar tecnicamente um Centro de Farmacovigilância, com recomendações realistas. Espera-se que este manual de diretrizes ajude as pessoas que estão a caminho do estabelecimento de um Centro de Farmacovigilância bem organizado e bem gerenciado.

Esta publicação pode ser acessada, gratuitamente, no sítio da Internet: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/seguranca.pdf>

Dia-a-Dia

SI nº 400/2005

PERGUNTA

Existe alguma regulamentação oficial que proíba a aplicação de benzilpenicilina benzatina em farmácias e drogarias, no Brasil?

RESPOSTA

Não foi encontrada norma oficial que proíba a aplicação de benzilpenicilina benzatina em farmácias e drogarias. As normas vigentes permitem e regulamentam a aplicação de injetáveis em farmácias e drogarias, sem distinção de medicamento.

Por outro lado, a Portaria CVS-SP 05, de 08 de maio de 2000, proíbe a realização de testes de sensibilidade à penicilina em farmácias, no estado de São Paulo.¹

Segundo a lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, a aplicação de injetáveis em farmácias deve ser realizada somente por profissionais habilitados.²

A Resolução nº 239, de 25 de setembro de 1992, do Conselho Federal de Farmácia (CFF), dispõe sobre a aplicação de medicamentos injetáveis em farmácias e drogarias e institui a obrigatoriedade de registro do procedimento em livro específico.³ A Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001, do CFF, que aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia, refere-se à aplicação de medicamentos injetáveis em farmácias (art.78 a 83).⁴

A Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que aprova o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Dispensação de medicamentos em farmácias e drogarias, também permite a aplicação de medicamentos injetáveis em farmácias.⁵

Referências:

1. BRASIL. Portaria CVS nº 05, de 08 de maio de 2000. Condiciona a realização de Testes de Sensibilidade à Penicilina nos estabelecimentos de assistência à saúde sob responsabilidade médica e dá outras providências. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Sanitária. Divisão de Serviços de Saúde, São Paulo, 2000.
2. BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 dez. 1973.
3. BRASIL. Resolução nº 239, de 25 de setembro de 1992. Dispõe sobre aplicação de injeção em farmácias e drogarias. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, 25 set. 1992.
4. BRASIL. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, abr. 2001.
5. BRASIL. Resolução nº 328, de 22 de julho de 1999. Institui Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Dispensação de medicamentos em farmácias e drogarias. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 26 jul. 1999.



Livraria Científica
ERNESTO REICHMANN
Desde 1936 Livros Nacionais e Importados

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

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

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

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

MICROMEDEX/DRUGDEX

A melhor base de dados
norte-americana em medicamentos.

dot.lib

(34) 3236-1096 (MG); (11) 3253-7553 (SP);
(21) 3431-3430 (RJ).

Emails: celso.carvalho@dotlib.com.br (MG)
marcos.criado@dotlib.com.br (SP)
luiz.mauro@dotlib.com.br (RJ)