



Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Rogério Hoefler e Betânia Ferreira Leite

Introdução

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol – suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima $H^+/K^+-ATPase$ na superfície secretora da célula parietal gástrica. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico.¹

A supressão ácida exerce papel essencial no manejo de doenças pépticas relacionadas à acidez gástrica. Os IBP apresentam eficácia definida no tratamento de manifestações e complicações de doença péptica, doença do refluxo gastroesofágico (tratamento de escolha), tratamento sintomático e cicatrização de úlceras pépticas induzidas por uso crônico de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), prevenção de lesões gastrointestinais induzidas por uso crônico de AINE e coadjuvante na redução de recorrência de úlceras pépticas induzidas por *Helicobacter pylori*.¹

Os IBP são especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas H_2 e no tratamento prolongado de Esôfago de Barrett. Apesar das controvérsias, há benefício provável no tratamento de dispepsia que se manifesta com pirose e regurgitação. Porém, não há evidência de eficácia em tratamento e prevenção secundária de sangramento digestivo alto (SDA) e em prevenção primária de sangramento digestivo alto por úlcera de estresse.¹

Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Há situações crônicas que justificam o uso contínuo de IBP. Porém, para a maioria dos pacientes cujos sintomas gastrointestinais são persistentes, é possível o tratamento intermitente com IBP.²

A seguir, são discutidas brevemente as situações clínicas que podem justificar o uso contínuo de IBP: doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e úlceras induzidas por AINE.

• Doença do Refluxo Gastroesofágico

É um dos distúrbios gastrointestinais mais prevalentes. Estudos populacionais mostram que até 15% dos indivíduos apresentam pirose e/ou regurgitação pelo menos uma vez por semana e 7%, diariamente. Os sintomas são causados por refluxo retrógrado de ácido e conteúdo gástrico para o esôfago por incompetência das estruturas de restrição mecânica na junção gastroesofágica.³

Os IBP são mais eficazes no alívio dos sintomas e mais comumente usados. O tratamento durante oito semanas promove cicatrização da esofagite erosiva em 90% dos casos. Os pacientes refratários podem dobrar a dose do IBP e administrá-lo duas vezes ao dia, antes das refeições.³

• Esôfago de Barrett

Trata-se de uma complicação grave da esofagite por refluxo e fator de risco para adenocarcinoma esofágico.³ Recomenda-se o uso contínuo de um IBP em dose única diária. Pacientes que não respondem clinicamente ao tratamento podem tomar o IBP em duas doses diárias. No entanto, não há provas de que o tratamento de supressão ácida com IBP promova regressão do Esôfago de Barrett ou impeça a progressão da doença para adenocarcinoma do esôfago.²

NESTE NÚMERO

- Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons
- **Evidência Farmacoterapêutica:** hemifumarato de alisquireno para hipertensão
- **Farmacovigilância:** Associação entre paracetamol e asma; Antipsicóticos convencionais e o risco de mortalidade – avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de ser utilizado em pacientes idosos com demência.
- **Novas publicações:** Os fármacos na atualidade.
- **Dia-a-dia:** Administração de diclofenaco por via intravenosa.



• Úlceras induzidas por anti-inflamatórios não-esteróides (AINE)

Pacientes que desenvolvem doença péptica durante o uso crônico de AINE devem suspender ou reduzir a dose do AINE e receber tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori*, se esta estiver presente.

Quando for inviável alterar o tratamento com AINE, recomenda-se adicionar um anti-secretor.¹ Esta prática tem como objetivo evitar complicações, e está indicada em pacientes com certos fatores de risco, tais como: idade superior a 70 anos, história prévia de úlcera péptica, co-administração de anticoagulantes ou corticosteróides e outras condições de saúde que podem comprometer a tolerância às complicações ulcerogênicas.²

Complicações do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons

Os IBP são bem tolerados e, na maioria dos casos em que surgem efeitos adversos, estes são moderados e passageiros. Os mais comuns, observados em aproximadamente 10% dos pacientes, são: cefaléia, diarreia, distúrbios gastrintestinais, constipação e flatulência. Efeitos adversos raros, porém importantes, incluem nefrite aguda intersticial, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson.²

Porém, alguns estudos levantam questões sobre a segurança do uso contínuo de IBP no manejo de doença péptica relacionada à acidez gástrica. A maior preocupação é com os efeitos de longo prazo, devido à intensa supressão ácida que promove aumento na secreção de gastrina e consequente hipergastrinemia.²

Os estudos publicados ainda não permitem estabelecer associação definitiva entre o uso contínuo de IBP e a incidência de complicações graves, porém, os indícios são suficientes para recomendar uso criterioso e monitoramento dos pacientes. A seguir, são apresentados efeitos adversos que podem surgir com o uso contínuo de IBP e que requerem atenção especial:

• **Hipergastrinemia:** a maioria dos pacientes em uso contínuo de IBP apresenta hipergastrinemia. A concentração de gastrina normalmente não alcança o quádruplo do limite superior do estado normal e é rapidamente normalizada com a suspensão do tratamento. Concentrações mais elevadas

podem ser observadas em pacientes com gastrite atrófica e com infecção por *Helicobacter pylori*;²

• **Câncer gástrico:** a gastrina apresenta efeito trófico na mucosa gástrica e ratos tratados com omeprazol por dois anos sofreram um aumento nas células enterocromafinas (ECL) e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. Hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos, mas estas observações ainda não foram confirmadas em humanos;^{2,4}

• **Enterites bacterianas:** acloridria e hipocloridria podem aumentar o risco de enterites bacterianas, contudo, não há estudos que confirmem indubitavelmente tal associação;⁴

• **Pneumonia:** um estudo de casos (n = 7642) e controles (n = 34176), de base populacional, realizado no distrito de Funen, Dinamarca, que incluiu indivíduos que deram entrada em hospital com pneumonia comunitária, entre 2000 e 2004, demonstrou a associação entre o uso de IBP e o risco de desenvolvimento de pneumonia. Durante o uso de IBP, o *odds ratio* (OR) ajustado foi 1,5 (IC95% 1,3-1,7). No início do tratamento com IBP (até 7 dias), o risco de pneumonia (OR = 5,0; IC95%: 2,1-11,7) foi maior do que após longo período de tratamento (OR = 1,3; IC95%: 1,2-1,4). Pessoas com idade inferior a 40 anos apresentaram maior risco (OR = 2,3; IC95%: 1,3-4,0). Não foi demonstrada relação dose-efeito;^{2,5}

• **Deficiência de minerais e vitamina B12:** a diminuição da acidez gástrica pode interferir na absorção da vitamina B12 e diversos minerais, porém, não há estudo que comprove a relevância clínica desta alteração.² Um estudo de casos (n = 13.556) e controles (n = 135.386), realizado no Reino Unido, que incluiu indivíduos com mais de 50 anos de idade, que apresentaram um incidente de fratura do quadril, entre 1987 e 2003, demonstrou a associação entre o uso prolongado de IBP e o risco de fratura do quadril. O *odds ratio* (OR) ajustado, para a associação entre o uso de IBP por mais de um ano e a incidência de fratura do quadril, foi 1,44 (IC95% 1,30-1,59). A força da associação aumentou conforme a duração do tratamento com IBP: i. para 1 ano OR = 1,22 (IC95% 1,15-1,30); ii. para 2 anos OR = 1,41 (IC95% 1,28-1,56); iii. para 3 anos OR = 1,54 (IC95% 1,37-1,73); iv. para 4 anos OR = 1,59 (IC95% 1,39-1,80).⁶



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

Coordenador:
Radif Domingos

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) 3255-6550

Fax: (61) 3321-0819

CEP 70093-900 – Brasília-DF

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



Recomendações gerais

O uso contínuo de IBP é relativamente seguro, mas requer que médicos e farmacêuticos monitorem os pacientes adequadamente e notifiquem a ocorrência de eventos adversos à gerência de risco hospitalar, ao CVS local, ou a Anvisa. Os pacientes devem ser informados sobre os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso contínuo desses fármacos.

Antes de se introduzir um IBP para o controle de efeitos adversos de outros medicamentos, como os AINE, deve-se analisar a necessidade de uso do medicamento indutor da intolerância e a possibilidade de controlar os efeitos gastrintestinais através de medidas como: i. evitar o uso de álcool; ii. administrar o medicamento em conjunto com alimento ou água; iii. ajustar a dose; ou iv. substituir o medicamento.

Espera-se que estudos com metodologias adequadas sejam realizados, no futuro, para elucidar a associação entre o uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e o desenvolvimento de problemas como câncer gástrico e enterite bacteriana.

Referências bibliográficas

1. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. *Uso Racional de medicamentos: temas relacionados dezembro 2004*; 2(1).
2. Al-Sohaily S, Duggan A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. *Australian Prescriber* 2008; 31 (1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/>. Acesso em 16.04.2009.
3. Goyal RK. Distúrbios do Sistema Gastrintestinal: Doenças do esôfago. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 16a. Edição. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.
4. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 333-40.
5. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* May 2007; 167: 950-955.
6. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* December 2006; 296 (24): 2947-53.

Evidência Farmacoterapêutica^a

Hemifumarato de alisquireno para hipertensão

Rasilez® (Novartis Biociências S.A); comprimidos revestidos com 150 e 300 mg.¹

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.^b

A hipertensão arterial sistêmica, caracterizada por uma pressão arterial (PA) sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg, é uma doença de grande prevalência, apesar de ser muitas vezes assintomática.³⁻⁴

Estudos populacionais isolados, no Brasil, apresentaram prevalência de hipertensão arterial em torno de 22% a 44%.⁵

A relação entre a PA e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco.⁵ Com a elevação da PA, aumentam-se as chances de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica. Para indivíduos com idade entre 40 e 70 anos, com PA a partir de 115/75 mmHg, estima-se que cada incremento de 20 mmHg na PA sistólica ou de 10 mmHg na PA diastólica duplica o risco de doença cardiovascular.⁶

A avaliação do paciente com hipertensão arterial tem três objetivos: (1) analisar o estilo de vida e identificar outros fatores de risco cardiovascular ou distúrbios concomitantes que possam afetar o prognóstico e orientar o tratamento; (2) revelar causas identificáveis de aumento da PA; e (3) identificar a presença de dano a órgão-alvo e de doença cardiovascular.⁶

Em saúde pública, o principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e renais, mantendo-se a PA em valores abaixo de 140/90 mmHg. Em pacientes hipertensos com diabetes melito ou comprometimento renal, a PA deve ser mantida abaixo de 130/80 mmHg.^{3,6,7}

O tratamento está associado, em média, com 35% a 40% de redução na incidência de acidente vascular cerebral, 20% a 25% de infarto do miocárdio e mais de 50% de falência cardíaca.⁶

A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção e tratamento da hipertensão. Entre as principais condutas recomendadas, estão: redução da massa corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade; adoção de dieta rica em potássio e cálcio e com baixo teor de sódio; prática de atividade física regular e redução do consumo de bebidas alcoólicas. Adotando-se essas modificações no estilo de vida, a PA e o risco cardiovascular diminuem, e a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos aumenta.^{6,8}

O tratamento farmacológico consiste no uso isolado ou associado de fármacos dos seguintes grupos principais: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II); beta-bloqueadores; bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos.^{3,6}

Hipertensão resistente ou refratária ao tratamento requer análise cuidadosa de especialista e pode ter diversas causas, como: não observância ao tratamento por parte do paciente; uso continuado de fármacos que aumentam a PA; ganho de peso; ingestão excessiva de álcool; tratamento diurético inadequado; insuficiência renal progressiva; ingestão elevada de sódio e "síndrome do jaleco branco".⁷

^a A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoeffler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César 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. Estagiária: Camila Diniz Dias.

^b Classificação do medicamento

★★★★ **Novidade terapêutica especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora terapêutica de interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

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

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência clínica insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



A etnia do paciente e a presença de certas comorbidades podem definir a abordagem farmacológica.^{6,7,9}

Alisquireno é o primeiro anti-hipertensivo inibidor direto da renina,¹⁰⁻¹² que impede a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e a subsequente formação de angiotensina II e aldosterona.^{2,13}

A eficácia do alisquireno em reduzir a PA, em pacientes com hipertensão leve a moderada, foi demonstrada em diversos ensaios clínicos randomizados, em comparação a placebo¹⁴⁻¹⁶ e a outros anti-hipertensivos, como ramipril,^{17,18} lisinopril,^{19,20} losartana,¹² valsartana,^{10,21} irbesartana,^{11,22,23} e alisquireno + hidroclorotiazida.²⁴ Contudo, em nenhum dos estudos em que o alisquireno foi comparado a um IECA ou ARA II^{10-12,17-23} foi avaliado desfecho de maior relevância clínica, como proteção renal e redução de morbidade e/ou mortalidade. Entre outras limitações desses estudos está o curto período de monitoramento, que não ultrapassou 6 meses.

Em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, envolvendo 599 pacientes hipertensos, com diabetes melito tipo 2 e nefropatia (média das razões albumina-creatinina basais acima de 500 mg/g), o alisquireno (150 mg/dia nos três primeiros meses e 300 mg/dia nos três meses seguintes) foi comparado a placebo, ambos associados a losartana (100 mg/dia). O desfecho primário avaliado foi redução na média das razões albumina-creatinina (obtidas na primeira amostra matinal de urina), ao final de seis meses de tratamento. O alisquireno reduziu em 20% (IC95%: 9-30%; $p < 0,001$) a média das razões albumina-creatinina, em relação ao placebo.¹⁶ A razão albumina-creatinina é um dado relevante para rastreamento e avaliação da eficácia de medidas adotadas para redução da albuminúria, embora possa variar em decorrência de fatores como exercícios, infecções ou febre no período de 24 horas, controle inadequado da glicemia ou da PA, insuficiência cardíaca ou infecção urinária e hematória.²⁵ O nível da razão albumina-creatinina apresenta relação contínua com mortalidade e está associado à hipertensão, eventos cardiovasculares e nefropatia diabética.^{7,26}

O alisquireno é comparável aos ARA-II para promover diminuição da PA em hipertensos, porém, é menos eficaz que os IECA para o mesmo desfecho.¹³

Os tratamentos com base nos IECA ou ARA-II afetam favoravelmente a progressão da nefropatia diabética e reduzem a albuminúria; os ARA-II reduzem a progressão para macroalbuminúria.^{6,7} Os benefícios do alisquireno para tais desfechos ainda não foram devidamente avaliados,¹³ embora este promova redução da razão albumina-creatinina em curto prazo.¹⁶

Até que novas evidências estejam disponíveis, o uso do alisquireno deve ser reservado ao tratamento de pessoas hipertensas que se beneficiem de interferência no sistema renina-angiotensina, mas sejam refratárias ou intolerantes aos IECA e ARA II.

Além disso, o custo estimado de aquisição do alisquireno, para um mês de tratamento da hipertensão, é pelo menos 260% maior que o custo estimado para enalapril e pelo menos 50% maior que para a losartana. Isto pode representar outra limitação para o uso do novo fármaco.²⁷

Última revisão: 04.03.2009

Referências Bibliográficas

- HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2008. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 10.06.2008.
- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, 2008. Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso em 16.06.2008.
- Brookes L. ESH '07: New Consensus Hypertension Guidelines from the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC). Medscape Cardiology 2007. Disponível em http://www.medscape.com/viewarticle/560317_print. Acesso em 10.10.2007.
- Sheridan S. Primary prevention: hypertension. BMJ Clinical Evidence. 2007;02:214
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006. [Citado 2007 ago. 24]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289 (19):2560-72.
- European Society of Hypertension, European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21:1011-53.
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. Lancet 2007; 370:221-9.
- Nussberger J, Gradman AH, Shmieder RE, Lins RL, Chiang Y, Prescott MF. Plasma renin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. International Journal of Clinical Practice 2007; 61 (9): 1461-68.
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension 2003; 42: 1137-43.
- Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village; 2008. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 10.06.2008.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keef DL. Aliskiren, an oral rennin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2007; 49 (11): 1157-63.
- Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DH. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in japanese patients with hypertension. Hipertens Res 2006; 29: 997-1005.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England Journal of Medicine 2008; 358 (23): 2433-45.
- Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of Hypertension 2008; 26 (3): 589-99.
- Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschope D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8: 190-8.
- Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Crockett M, Li J, Ingen HV. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. Journal of Human Hypertension 2007; 21: 780-87.
- Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. Blood Pressure 2007; 16 (6): 381-91.(resumo)
- Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. American Journal of Hypertension 2007; 20 (1): 11-20.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Breton SL, Keefe DL. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. Hypertension 2007; 49: 1047-55.
- Gradman AH, Shmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor,



- provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-18.
23. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Dimichino LM, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *Journal of Hypertension* 2007; 25 (1): 217-26.
 24. Zanella MT. Microalbuminúria: Fator de Risco Cardiovascular e Renal Subestimado na Prática Clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006; 50 (2): 313-21.
 25. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Silveiro SP, Gross JL. Que Valores Devem Ser Adotados para o Diagnóstico de Microalbuminúria no Diabete Melito? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006; 50 (2): 322-5.
 26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Lista de preços fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 10.11.2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acesso em: 17.11.2008

Farmacovigilância

Associação entre paracetamol e asma

Um artigo publicado na revista *The Lancet* destacou o crescente corpo de evidências de uma associação entre o uso de paracetamol e o desenvolvimento de asma. No estudo foi observado um aumento do risco de sintomas de asma, em crianças com idades entre 6 e 7 anos, que usaram paracetamol no primeiro ano de vida ou no ano anterior ao estudo.¹

Em outros estudos observou-se que a força da associação aumenta de acordo com a frequência de uso do paracetamol, inclusive em crianças e adultos que foram expostos ao fármaco no útero.^{2,3} A associação permanece significativa após controle de muitos fatores de risco conhecidos para asma, entretanto, nenhum estudo foi capaz de estabelecer uma relação causal definitiva.

Embora a evidência da associação entre uso de paracetamol e o desenvolvimento de asma seja crescente, atualmente, não existe qualquer analgésico ou antipirético que poderia ser considerado uma alternativa segura.

Considerando a descoberta de que a associação é mais forte com o aumento da frequência de uso do paracetamol, qualquer intervenção clínica deve ser destinada a reduzir o uso excessivo do paracetamol.

Paracetamol ainda é o analgésico e antipirético com melhor perfil de efetividade e segurança, por isso consta em listas de medicamentos essenciais; contudo, assim como qualquer outro fármaco, o uso inadequado e injustificado pode ser prejudicial.

Referências:

1. Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, Stewart A, 2008, Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6 – 7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme *The Lancet* 372:1039-48.
2. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA, 2005, The Association of Acetaminophen, aspirin and ibuprofen with respiratory disease and lung function *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171:966-71.
3. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, Strachan DP and ALSPAC Study Team, 2005, Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood *Clinical and Experimental Allergy* 35:18-25.

Texto traduzido e adaptado de: *Prescriber Update Articles: An association between paracetamol and asthma. Prescriber Update 2009; 30(1):1*. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/paracetamol-Feb%2009.htm>. Acesso em: 27.04.2009.

Antipsicóticos convencionais e o risco de mortalidade – avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes do uso em pacientes idosos com demência.

O risco de morte é significativamente maior em pacientes idosos com demência, que fazem uso de antipsicóticos convencionais, em comparação com aqueles que não utilizam. O risco parece ser semelhante, ou possivelmente superior, aos riscos identificados anteriormente para os antipsicóticos atípicos. Tal como os antipsicóticos atípicos, o risco de óbito é maior nos primeiros meses seguintes ao início do tratamento.

Os prescritores devem ser alertados para que o uso de antipsicóticos em pacientes idosos com demência seja considerado apenas após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento. A BPAC^{NZ} c publicou, recentemente, orientações sobre o uso seguro e racional de antipsicóticos em pacientes com demência. O documento está disponível para acesso gratuito, em inglês, no sítio: <http://www.bpac.org.nz/a4d/resources/guide/guide.asp>.

Os dados de todos os antipsicóticos convencionais disponíveis na Nova Zelândia estão em processo de atualização para inclusão de informações sobre este risco, em consonância com advertências incluídas nos alertas relativos aos antipsicóticos atípicos.

Texto traduzido e adaptado de: *Prescriber Update Articles: Conventional antipsychotics and mortality risk - carefully assess risks and benefits before use in elderly dementia patients. Prescriber Update 2009; 30(1):1*. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Conventional%20antipsychotics-Feb09.htm>. Acesso em: 27.04.2009.

^c BPAC^{NZ} é uma organização independente que promove intervenções de cuidados à saúde que alcancem as necessidades dos pacientes e sejam baseados em evidências, custo-efetivos e conveniente para o contexto da Nova Zelândia.



Novas Publicações

Os fármacos na atualidade: antigos e novos desafios.

Barros JAC (org.). *Os fármacos na atualidade: antigos e novos desafios*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008; 318 p.

Fruto do esforço de vários especialistas da área de farmacoepidemiologia, esta publicação pretende ser uma fonte de reflexão sobre a questão crucial para a saúde pública: o uso racional de medicamentos.

Se, por um lado, os autores enfatizam as distorções e os determinantes que influenciam a utilização dos fármacos, por outro lado apontam estratégias – cada vez mais urgentes – no sentido de reorientar esse uso.

Essas estratégias vêm sendo adotadas pelo próprio Estado, pela sociedade civil organizada, pelas universidades e por aqueles profissionais de saúde conscientes dos danos advindos da utilização excessiva, desnecessária e desenfreada de medicamentos.

Versão eletrônica desta publicação está disponível para acesso gratuito em:

<http://www.ifarma.org/web/wp-content/uploads/2009/02/os-farmacos-na-atualidade.pdf>

Dia-a-Dia

SI nº 007 / 2009

PERGUNTA

Estou investigando eventos adversos que ocorreram com quatro pacientes e gostaria de saber quais os efeitos adversos e riscos da administração de diclofenaco sódico por via intravenosa.

RESPOSTA

No Brasil, segundo um dos fabricantes, o diclofenaco sódico injetável está registrado apenas para administração intramuscular.¹

A administração de diclofenaco por via intravenosa é contraindicada em pacientes com redução moderada ou grave da função renal, hipovolemia ou desidratação. O fármaco não deve ser administrado por via intravenosa em pacientes com história de diátese hemorrágica, hemorragia cerebral (incluin-

do casos suspeitos), asma ou em pacientes cirúrgicos com alto risco de hemorragia.²

Muitos casos de trombose venosa local indolor, das veias das mãos e braços, foram relatados em um ensaio clínico randomizado (n = 149) cujos pacientes receberam diclofenaco sódico intravenoso; quando administrado na forma concentrada (25 mg/mL), as incidências de trombose foram de 85% (aplicação no dorso da mão) e 58% (aplicação na fossa antecubital); na forma diluída em soro fisiológico (5 mg/mL), as incidências foram de 38% e 8%, respectivamente.^{2,3}

Deve ser enfatizado que o uso de diclofenaco sódico intravenoso não é recomendado.

Referências

1. Novartis Biociências S.A. Modelo de bula do medicamento Voltaren®. São Paulo.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village; 2009. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 09.01.2009.
3. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 15th edition. New York: Elsevier; 2006.

Simpósio

Desenvolvimento de Serviços de Informação sobre Medicamentos

Os farmacêuticos participantes do Congresso da Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP), em Istambul, estão convidados a participarem do Simpósio "Developing Medicines Information Services". Este Simpósio é organizado pelos membros da "Pharmacy Information Section", da FIP, e será uma oportunidade para encontrar colegas que trabalham com serviços de informação independente sobre medicamentos. O Simpósio terá duração de um dia e meio (3 e 4 de setembro de 2009), precedendo a abertura do Congresso.

A programação e demais informações sobre o Simpósio estão disponíveis em:

http://www.fip.nl/istanbul2009/?page=istanbul_outline

A taxa de inscrição para o Simpósio é de 200 euros e requer inscrição no Congresso.

Esta será uma oportunidade para aprender sobre os desafios globais da provisão de informação independente sobre medicamentos. Esperamos por você em Istambul.

Ministrantes:

- **Graeme Vernon**, Informação em Saúde e Medicamentos de Austin, Austrália (Coordenador)
- **Carlos C. F. Vidotti**, Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF), Brasil (Coordenador)
- **Shanthi Pal**, Organização Mundial da Saúde
- **Christie Robinson**, Departamento de Farmácia Clínica, Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA
- **Ana Cristina Ribeiro Rama**, Informação sobre Medicamentos, Departamento de Farmácia, Hospital da Universidade de Coimbra, Portugal
- **Candy Tsourounis**, Centro de Resultados em Medicação, Departamento de Farmácia Clínica, Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA