

Artigos

3

- Os crimes das grandes companhias farmacêuticas
- Rename 2012: avanço ou retrocesso para a difusão de medicamentos essenciais?

O que há de novo?

16

- Fosaprepitanto (Emend Injetável®, Merck Sharp & Dohme) como antiemético para pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica
- Retigabina (Trobalt®, GlaxoSmithKline) como tratamento auxiliar de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia

Segurança de Medicamentos

21

- Medicamentos contendo zolpidem: comunicação de segurança do medicamento - FDA recomenda diminuição das doses
- Segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tradicionais: conclusão da revisão dos últimos estudos publicados

Dia-a-dia

24

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

Novas Publicações

28

- Diretrizes para a elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

Expediente:

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 Morais Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel (AC), José Gildo da Silva (AL),
Karla Regina Lopes Elias (AM), José Jeová Freitas Marques (AP),
Mário Martinelli Júnior (BA), Lúcia de Fátima Sales Costa (CE),
Marília Coelho Cunha (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES),
Jaldo de Souza Santos (GO), Mary Jane Limeira de Oliveira (MA),
Luciano Martins Rena Silva (MG), Edson Chigueru Taki (MT),
Ricardo Ferreira Nantes (MS), Walter da Silva Jorge João (PA),
João Samuel de Morais 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), Lérica Maria dos Santos Vieira (RO),
Erlanson Uchôa Lacerda (RR), Paulo Roberto Boff (SC),
Marcelo Polacow Bisson (SP), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE),
Amilson Álvares (TO)

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

Coordenadores:

Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)
Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

Farmacêuticos:

Alessandra Russo de Freitas
Pamela Alejandra Saavedra
Rogério Hoefler

Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Conselho Editorial:

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

Editor Chefe:

Rogério Hoefler

Editora:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneth
Campos Delorto Sessa, 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, Luciane Cruz Lopes, Milena Oliveira Bittencourt, Mirian Parente
Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila
Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvia Barberato Filho, Tais Freire Galvão,
Tarcísio José Palhano, Teresa Leonardo Alves.

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 elaboração de listas de medicamentos essenciais de abrangência nacional, estadual, municipal ou institucional é uma das estratégias mais efetivas para a promoção do uso racional de medicamentos. Tais listas dão prioridade ao uso dos medicamentos mais eficazes, seguros, custo-efetivos e convenientes para cuidar das necessidades de saúde das pessoas, fundamentadas nas melhores evidências científicas contemporâneas. O conceito de essencialidade, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) há mais de 40 anos, tem recebido adesão de autoridades sanitárias brasileiras. Contudo, políticas públicas recentes no âmbito nacional fizeram o Brasil retroceder algumas décadas neste tema. Por isso, convidamos um respeitável sanitário brasileiro, Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim, para discorrer sobre as mudanças ocorridas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Re-name, a partir do final do ano de 2011.

Incluímos, ainda, um artigo traduzido do espanhol e atualizado com notas sugeridas pelos tradutores e revisores, originalmente publicado em 2005 pela Dra. Teresa Forcades i Vila. O texto discute e denuncia práticas condenáveis de grandes companhias farmacêuticas, com foco na “disfunção sexual feminina” e nos embates relativos às patentes dos medicamentos antirretrovirais.

Na seção “Segurança dos Medicamentos”, divulgamos dados sobre o risco de alteração no estado de vigília diurna em usuários de zolpidem e também traduzimos e adaptamos informe da Agência Espanhola de Medicamentos, sobre o risco cardiovascular no uso dos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma breve análise sobre o antiemético fosaprepitanto e o antiepilético retigabina.

Boa leitura!

SEÇÃO “CARTAS DO LEITOR”:

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para publicação de cartas dirigidas ao Conselho Editorial (CE). Por limitação de espaço, informamos que apenas uma carta será publicada, com os devidos comentários do CE, em cada edição do boletim. Dependendo do tamanho, será publicada apenas parte da correspondência. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

As cartas devem ser enviadas para alessandra@cff.org.br.

Artigos

Os crimes das grandes companhias farmacêuticas¹Teresa Forcades i Vila²(Traduzido e atualizado por Alessandra Russo de Freitas e Rogério Hoefler)³

No breve período de 2000 a 2003, quase a totalidade das grandes companhias farmacêuticas passou pelos tribunais dos Estados Unidos, acusada de práticas fraudulentas. Oito dessas empresas foram condenadas a pagar mais de 2,2 bilhões de dólares de multa. Em quatro desses casos, as indústrias farmacêuticas envolvidas – TAP *Pharmaceuticals*, Abbott, AstraZeneca e Bayer⁴ – reconheceram sua responsabilidade por atividades criminosas que puseram em risco a saúde e a vida de milhares de pessoas^{5,6}. Quais são essas atividades? Quem sofre as consequências? O que move as indústrias farmacêuticas a atuarem dessa forma? Que respostas estão sendo dadas ante esses abusos e quais ainda se devem produzir? Estudaremos as atuais estratégias dessa indústria e o impacto direto que elas têm na forma como concebemos a saúde e a enfermidade,

e nos recursos que temos para promover a primeira e prevenir ou curar a segunda.

O caso da “disfunção sexual feminina”

No ano de 1998, a empresa Pfizer, principal companhia farmacêutica dos Estados Unidos da América, passou a comercializar o Viagra® (sildenafil) para o tratamento da disfunção sexual masculina (entendida como a diminuição ou o desaparecimento da capacidade de ereção). Três anos mais tarde, este medicamento havia sido receitado a 17 milhões de homens no mundo inteiro e o volume de vendas, em somente um ano (2001), superava os quinhentos milhões de dólares⁷. No ano de 1997 – poucos meses antes do Viagra surgir no mercado – já havia acontecido em *Cape Cod* (Nova Iorque) o primeiro encontro de especialistas médicos para

1 Texto originalmente publicado sob o título *Los crímenes de las grandes compañías farmacéuticas*, no ano de 2005, em *cuadernos de Cristianisme i Justícia*. Disponível em: <http://www.cristianismeijusticia.net/es/los-crímenes-de-las-grandes-compañias-farmacéuticas> (nota do tradutor).

2 Teresa Forcades i Vila é monja beneditina. Doutora em Medicina, está elaborando tese de doutorado em Teologia. Pertenceu ao primeiro grupo de jovens do movimento Cristianismo e Justiça. A autora autorizou o boletim *Farmacoterapêutica* a fazer a tradução de sua obra para o português (nota do tradutor).

3 As atualizações foram feitas devido ao fato de o artigo, embora extremamente pertinente, ter sido escrito em 2005. As atualizações foram inseridas no texto sob a forma de notas de rodapé com a observação “nota do tradutor” ou “nota do revisor”.

4 Em 2011, a indústria farmacêutica GlaxoSmithKline foi condenada a pagar US\$ 3 bilhões por ter sido considerada culpada da acusação de ter comercializado medicamentos para uso *off-label* incluindo o Wellbutrin (bupropiona, um antidepressivo), o Paxil (paroxetina, um antidepressivo), o Advair (fluticasona + salmeterol, um medicamento para asma) e o Lamictal (lamotrigina, um medicamento para epilepsia). A empresa também foi acusada de pagar propina a médicos a fim de conseguir incluir certos dados sobre segurança em relatórios entregues ao FDA sobre rosiglitazona e o patrocínio de programas sugerindo benefícios cardiovasculares do Avandia, apesar das advertências na bula aprovada pelo FDA a respeito dos riscos cardiovasculares deste medicamento. Disponível em: <http://www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf> (nota do tradutor).

5 ANGELL, Marcia. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it. Is the Party Over?* 217-36.

6 O livro de ANGELL, *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it. Is the Party Over?* foi publicado no Brasil sob o título *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito*. Rio de Janeiro: Record; 2007- (nota do tradutor).

7 PFIZER. *Annual Report 2001*. www.pfizer.com citado em MOYNIHAN, R. *The making of a disease: female sexual dysfunction*. *BMJ* 2003; 326:45-47.

determinar o perfil clínico da “disfunção sexual feminina”⁸. A iniciativa, organização e financiamento do encontro estiveram ao encargo de nove companhias farmacêuticas muito preocupadas devido ao fato de que não existia uma definição desse transtorno compatível com um potencial tratamento farmacológico.

Os promotores de tal encontro elegeram entre seus colaboradores diretos as pessoas que deveriam participar do mesmo. O objetivo da reunião era planejar uma estratégia adequada para criar uma nova doença em função dos interesses econômicos da indústria farmacêutica. Um ano e meio mais tarde, em outubro de 1998, celebrou-se, em Boston, a primeira conferência internacional para elaboração de um consenso clínico sobre a disfunção sexual feminina⁹. Oito companhias farmacêuticas financiaram esta conferência e, dos 19 autores da nova definição “consensuada internacionalmente”, 18 admitiram ter interesses econômicos diretos com as empresas patrocinadoras e com outras indústrias.

Um ano mais tarde, em 1999, foi publicado um artigo na revista JAMA, intitulado “Disfunção sexual nos Estados Unidos: prevalência e variáveis preditivas”¹⁰, em que se afirmava, supostamente com objetividade científica, que 43% da população feminina dos Estados Unidos sofria da “nova enfermidade”, definida segundo os interesses da indústria farmacêutica. Os passos seguidos para identificar a “população enferma” foram os seguintes: 1) foi elaborada uma lista de sete “problemas”, considerados, cada um deles, com peso suficiente para justificar o diagnóstico da nova enfermidade, se uma mulher os houvesse apresentado durante dois meses ou mais, no último ano; 2)

foi aplicado o questionário a um universo de 1.500 mulheres; 3) os resultados foram avaliados de forma que responder “Sim” a somente um dos itens foi considerado critério suficiente para identificar a enfermidade. Um dos sete itens era a ausência de desejo sexual. Ou seja, as mulheres que responderam que não haviam tido desejo sexual durante dois meses ou mais no último ano, automaticamente – independentemente se estavam de luto pela morte de um ente querido, preocupadas pela falta ou pelo excesso de trabalho, envolvidas em uma relação insatisfatória ou gozando de uma fase de plenitude interior –, foram rotuladas de “disfuncionais” e passaram a engrossar a porcentagem de candidatas potenciais ao tratamento que a indústria farmacêutica confiava poder desenvolver em breve. Dois dos três autores do artigo citado possuíam vínculos financeiros com laboratórios farmacêuticos.

No mesmo ano, em outubro de 1999, aconteceu um terceiro encontro sobre o tema, organizado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Boston, porém, promovido e financiado por 16 companhias farmacêuticas. Cinquenta por cento do público admitiu ter interesses na indústria farmacêutica¹¹. Do encontro, surgiu o Fórum para a Função Sexual Feminina, que realizou mais duas conferências nos anos 2.000 e 2.001, em Boston, graças ao patrocínio de 20 companhias farmacêuticas, lideradas pela Pfizer¹².

No ano de 2003, essa manipulação dos critérios médicos em função dos interesses comerciais foi denunciada por Ray Moynihan em uma das revistas médicas de maior prestígio, a *British Medical Journal*¹³. Os editores da revista receberam em seis semanas um total de 70 respostas e comentários em

8 Suplemento Especial. *Int J Impotence Res* 1998; 10 (supl 2): S 1-142 (*The Cap Cod conference: sexual function assessment in clinical trials*, 30-31 May, 1997. Hyannis, Massachusetts, USA), citado em MOYNIHAN 2003.

9 BASSON R, BERMAN J, BURNETT A, DEROGATIS L, FERGUSON D, FOURCROY J, et al. *Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications*. *BMJ* 22 janeiro 2005; 330: 192-194.

10 LAUMANN E, PAIK A, ROSE R. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. *Urology* 2000; 163: 888-93.

11 KASCHAK E, TIEFER L, Eds. *A new view of women's sexual problems*. Binghamton, NY: Haworth Press 2001: 70, citado em MOYNIHAN 2003.

12 MOYNIHAN, 2003:45.

13 MOYNIHAN, Ray. *The making of a disease: female sexual dysfunction*. *BMJ* 2003; 326: 45-47.

relação ao artigo de Moynihan. Dois terços das respostas foram de apoio e confirmou a indignação dos médicos diante da referida manipulação ainda que, como deixa bem claro uma das respostas, sem eles não se poderia produzir¹⁴. Se os médicos não colaborassem com os abusos das companhias farmacêuticas, tais abusos não aconteceria.

Em dezembro de 2004, a agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* – FDA) impediu que se comercializasse o primeiro medicamento destinado a tratar a “disfunção sexual feminina” (adesivo para absorção transdérmica de testosterona dos laboratórios Procter & Gamble)^{15, 16, 17}. Os responsáveis pelos estudos clínicos – todos financiados e supervisionados pela Procter & Gamble – apresentaram seus resultados de forma tendenciosa, de modo que o que constituíam benefícios duvidosos e alguns mais que prováveis efeitos secundários perigosos (câncer de mama e doença cardíaca) se anunciavam como benefícios claros e riscos desprezíveis. Até o momento, não se desenvolveu outro medicamento para a disfunção sexual feminina, entre outras razões, devido a uma crescente consciência por parte de todos os atores envolvidos, sobre os efeitos nocivos do excesso de influência das companhias farmacêuticas no exercício da Medicina^{18, 19}. A disfunção sexual feminina (como qualquer

outra enfermidade) tem que ser estudada em função dos interesses de saúde das mulheres afetadas e não em função dos interesses econômicos das empresas mais ricas do planeta²⁰.

Os medicamentos genéricos são aqueles que são vendidos sem o nome comercial, constando na caixa simplesmente o nome do princípio ativo. Por exemplo: “Aspirina®” é um nome comercial que somente pode ser utilizado pelo fabricante que o criou, neste caso a indústria farmacêutica Bayer; ácido acetilsalicílico é o nome genérico que corresponde ao princípio ativo da Aspirina®.

Não é o mesmo ser “HIV positivo” que “ter a AIDS”. Com os tratamentos atuais, uma pessoa HIV positivo pode viver muitos anos sem desenvolver a doença.

HIV: vírus da imunodeficiência humana.

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida.

O caso dos medicamentos anti-Aids

Em 23 de março de 2005, o parlamento indiano se viu obrigado a aprovar, por força dos acordos internacionais da Organização Mundial do Comércio (OMC), uma nova lei de patentes que modificava a de 1970 para que, no futuro, a comercialização de medicamentos na Índia fosse submetida ao sistema de patentes. Até aquele momento, se os proprietários de patentes fizessem uso abusivo das mesmas (por exemplo, propondo preços inacessíveis para a população da Índia), os laboratórios farmacêuticos india-

14 TONKS, Alison associated editor *BMJ*. *Summary of electronic responses. The making of a disease*. www.bmj.com 2003.

15 MOYNIHAN, Ray. *The marketing of a disease: female sexual dysfunction*. *BMJ* 2005; 330:192-194.

16 Até o momento da tradução deste artigo, a agência norte-americana FDA ainda não havia aprovado medicamento para o tratamento da disfunção sexual feminina. Artigo da revista TIME, de 2009, (disponível em: <http://www.time.com/time/health/article/0,8599,1939884,00.html>) menciona a tentativa por parte das indústrias farmacêuticas mundiais de desenvolver um medicamento para o tratamento da disfunção sexual feminina. Ainda, o artigo da TIME menciona o caso da flibanserina (medicamento inicialmente desenvolvido pela Boehringer Ingelheim para o tratamento da depressão) tendo o FDA, em 2010, negado a aprovação de registro para tratamento da disfunção sexual feminina (nota do tradutor).

17 Este medicamento foi aprovado na União Europeia, mas subsequentemente retirado do mercado devido a problemas de segurança e efeitos secundários (nota do revisor).

18 São muitos os artigos e livros que têm surgido recentemente denunciando este abuso. Além dos livros de PIGNARRE e ANGELL que são os que foram utilizados para a elaboração deste artigo, os leitores interessados podem recorrer a *The \$800 Million Pill* de M GOOZNER; *Powerful Medicines* de J AVORN; *Overdo\$ed America* de J ABRAMSON e o *On the Take* de J KASSIRER.

19 Elliot C. *White coat Black hat – Adventures on the dark side of medicine*. Boston: Beacon Press, 2010. No que se refere a publicações brasileiras, entre outras recentes, pode ser citado o artigo publicado no Boletim Farmacoterapêutica, do CFF, BARROS, JAC, Ampliando espaços da medicalização, Ano XVII - Número 01 - jan-fev-mar/2013 (nota do revisor).

20 Há também uma outra referência interessante, um livro editado recentemente por Ray Moynihan e Barbara Mintzes: *Sex Lies and Pharmaceuticals*, ver <http://www.amazon.com/Sex-Lies-Pharmaceuticals-Companies-Dysfunction/dp/1553655087>. Este livro explora todo o marketing que acontece debaixo do radar (não evidente) e pelo qual as companhias procuram um mercado, por meio da promoção aos médicos, extrapolando as definições da “doença” (nota do revisor).

nos poderiam produzir, legalmente, formulações genéricas de medicamentos que ainda estavam protegidos por patentes nos países ricos (desenvolvidos). No ano de 2003, a indústria indiana de medicamentos genéricos empregava 500.000 pessoas em mais de 20.000 empresas (que, mediante contratos subsidiários, empregavam um total de mais de 2,5 milhões de pessoas)²¹. De acordo com a lei de 1970, que em março de 2005 foi revogada, os genéricos indianos podiam ser comercializados em outros países pobres (em desenvolvimento), como a maioria da África subsaariana, onde hoje residem mais de 30 milhões das 40 milhões de pessoas infectadas com o HIV em todo o mundo.²² Em Botswana, por exemplo, 40% das mulheres estão infectadas pelo HIV, e em Lesoto se encontra um terço do total desta população^{23,24}. Por falta de medicamentos antirretrovirais, três milhões de africanos morrem todos os anos de Aids^{25,26}.

A indústria farmacêutica hindu de genéricos havia sido, até então, fundamental para assegurar o acesso aos medicamentos a uma porcentagem ínfima (menos de 1%), porém crescente, da população dos países pobres, especialmente àqueles necessários para tratar a infecção pelo HIV. Graças a esta livre concorrência que eliminava o sistema de patentes, o preço do tratamento antirretroviral havia sido reduzido, no ano de 2004, de 1.500 dólares para 150 dólares por pessoa

ao ano²⁷. Além do mais, como não era obrigatório respeitar as patentes que obrigavam a produzir cada fármaco em comprimidos separados, os laboratórios indianos podiam combinar os tratamentos múltiplos em um só comprimido. Supõe-se que a redução do custo e a simplificação do tratamento, pela combinação de três diferentes princípios ativos em um único comprimido, tiveram efeitos dramáticos na possibilidade de tratar com êxito a epidemia da Aids.

Em escala mundial, cerca de 350.000 pessoas em tratamento antirretroviral dependem da produção dos genéricos da Índia. Este número representa a metade do total dos que utilizam o tratamento antirretroviral nos países em desenvolvimento. Isso significa que menos de 2,5% dos soropositivos por HIV recebem tratamento nesses países. Milhões de pessoas morrem todos os anos por causa disso. Com o aprimoramento do sistema internacional de patentes, todos os medicamentos desenvolvidos entre 1995 e 2005, mais todos os que foram desenvolvidos a partir de 2005, estarão protegidos pela patente e não entrarão em livre concorrência, com o que seu preço pode encarecer mais de 10 vezes (no mínimo). Além dos medicamentos essenciais para tratar a infecção por HIV, o problema afeta o acesso aos medicamentos empregados no tratamento de outras infecções muito prevalentes e potencialmente mortais (como a malária ou a

21 PIGNARRE 124.

22 Em 2011, estimou-se que cerca de 23,5 milhões das 34 milhões de pessoas infectadas com o HIV em todo o mundo estavam na África subsaariana. Fonte: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Geneva: UNAIDS; 2012. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf (nota do tradutor).

23 PIGNARRE, Philippe. *El gran secreto de La industria farmacéutica*. Barcelona: Gedisa, 2005 (original francês de 2003) p. 117.

24 Em 2011, estimou-se em 160.000 o número de mulheres infectadas com HIV em Botswana e 170.000 em Lesoto. Fonte: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Geneva: UNAIDS; 2012. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf (nota do tradutor).

25 Em 2011, cerca de 1,7 milhão (1,5 milhão a 1,9 milhão) de pessoas morreram no mundo por causas relacionadas à Aids. Fonte: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Geneva: UNAIDS; 2012. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf (nota do tradutor).

26 Em 2007, a indústria farmacêutica Novartis perdeu ação impetrada contra o governo Indiano a respeito da lei de patentes deste país. A Novartis contestava a lei que dizia ser necessário que a indústria, para patentear um medicamento no país, mostrasse que este novo medicamento oferecia um aumento comprovado da eficácia. Matéria do *Jornal online O Estado de S. Paulo*, disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/internacional,justica-indiana-rejeita-acao-da-novartis-contra-lei-de-patentes,30292,0.htm> (nota do tradutor).

27 Nota de imprensa dos responsáveis da campanha para o acesso aos medicamentos essenciais dos Médicos sem Fronteiras (MSF). *Prognosis: short term relief, long-term pain. The future of generic medicines made in India*. 21 abril 2005.

tuberculose) ou o câncer. Entre 1995 e 2005 já havia, na Índia, 8.926 pedidos de patentes que, devido à nova lei imposta pela OMC, agora deveriam ser revisadas. Dessas, mais de 7.000 procedem de multinacionais estrangeiras, com a gigante farmacêutica Pfizer à frente.

A Pfizer é hoje a maior companhia farmacêutica do mundo e um dos principais agentes econômicos nos Estados Unidos. Em 2002, a Pfizer convenceu o governo francês a pagar seus preços claramente abusivos, com a ameaça de retirar-se da França se suas demandas não fossem atendidas; o governo francês cedeu e não houve escândalo²⁸. Se um estado da União Europeia como a França teve que ceder às suas demandas, com que força política os países em desenvolvimento poderiam se opor à imposição de pactos bilaterais desvantajosos?

A relação direta entre a imposição de uma patente e a mortalidade da população pode ser exemplificada com o caso brasileiro. No Brasil, desde a aprovação da Lei n.º. 9.279, de 14 de maio de 1996, que proibiu o patenteamento dos medicamentos lançados no mercado brasileiro antes de 1997²⁹, puderam produzir-se localmente equivalentes genéricos de 8 dos 12 antirretrovirais disponíveis mundialmente com uma redução média do custo de 79%. No ano de 2003, constatou-se que a epidemia havia se estabilizado e a mortalidade fora reduzida à metade³⁰. Com a nova legislação internacional, a produção de genéricos do Brasil também será impedida.

A seguir, são apresentados alguns excertos da carta que Karim Laouabdia, porta-voz da

campanha para o acesso aos medicamentos essenciais da ONG Médicos sem Fronteiras (MSF), encaminhada a Pascal Lamy, em 20 de setembro de 2005, em razão de ter sido eleito como diretor geral da Organização Mundial do Comércio (OMC):

“A crise do HIV/Aids evidencia a urgente necessidade de assegurar que os medicamentos essenciais estejam disponíveis a preços acessíveis. Hoje, aproximadamente a metade dos milhões de pessoas que recebem tratamento antirretroviral nos países em desenvolvimento dependem da indústria de genéricos. Os medicamentos combinados em doses fixas produzidos na Índia simplificam enormemente a administração do tratamento antirretroviral e desempenham papel crítico em fazer chegar o tratamento às áreas de escassos recursos.

A Declaração de Doha da OMC, de 2001³¹, representou um passo fundamental para aumentar o acesso aos medicamentos. Esta declaração apoia de forma clara qualquer governo na tarefa de proteger a saúde de sua população utilizando as brechas legislativas do ADPIC para superar as barreiras impostas pelo sistema de patentes, e ajuda os países menos desenvolvidos estendendo o período de transição livre de patentes até o ano de 2016.

Desde então, contudo, temos assistido ao desmantelamento sistemático da Declaração de Doha mediante acordos comerciais bilaterais que impõem níveis de proteção da propriedade intelectual muito mais elevados que os exigidos pela OMC.

O impacto da proteção de patentes nos programas de HIV será muito evidente nos

28 PIGNARRE, p.140.

29 Segundo os artigos 230 e 231, da lei n.º. 9.279, de 14 de maio de 1996, uma nova patente de medicamento também seria aceita, no Brasil, se o pedido fosse depositado no INPI no prazo de um ano da publicação desta lei, se o mesmo ainda não tivesse sido lançado em qualquer mercado nem tivessem sido realizados, por terceiros, no País, sérios e efetivos preparativos para a exploração do objeto do pedido. Ver: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm (nota do tradutor).

30 PIGNARRE, p.127.

31 A Declaração de Doha (Qatar), de 2001, modificou, graças a fortes protestos internacionais, o escandaloso acordo da OMC sobre a obrigatoriedade das patentes de 1994 [Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio, ADPIC em castelhano (e em português) e TRIPS em inglês]. Algumas das cláusulas mais abusivas do ADPIC são: obrigação por parte do laboratório que deseja produzir genérico de um medicamento patenteado de comprar do proprietário não só o direito de patente daquele medicamento, mas também de outros produtos que este queira impor (vendas vinculadas ou casadas); direito do proprietário da patente a determinar a forma sob a qual o laboratório comprador deve produzir o medicamento genérico; obrigação do comprador a informar ao proprietário da patente todas as melhorias realizadas no produto; limitação ou proibição das exportações (cf. Lecourieux A. “Patentes que Matam”. *A Le Monde Diplomatique*. Diciembre 2005).

próximos anos, em que um número elevado de pacientes que se encontram hoje em tratamento se verão obrigados a substituir seu tratamento atual por medicamentos mais novos, de segunda linha. Estes medicamentos são, em média, quatro a dez vezes mais caros que os de primeira linha, e quase todos são ou serão patenteados em países pobres que teriam a capacidade de produzi-los em versão genérica (Índia, Brasil e Tailândia).

(...) Ademais, o impacto da nova legislação de patentes não se limita aos medicamentos antirretrovirais, pois também afetará de forma progressiva a todo o conjunto de enfermidades para as quais serão desenvolvidos medicamentos a partir de agora.

(...) Até o momento - e, contrariamente, às promessas feitas - o aumento da proteção de patentes nos países em desenvolvimento não tem contribuído para o incremento da pesquisa. Muitas enfermidades graves são simplesmente ignoradas. Vivemos as consequências disso em nosso dia a dia assistencial: quando se trata de diagnosticar a tuberculose em pessoas infectadas por HIV; ao tratar enfermidades tropicais como a leishmaniose, que afeta a 12 milhões de pessoas; no seguimento dos infectados com o HIV e no tratamento das crianças com HIV ...”

Menos de três meses após ter exposto à OMC a urgência desta situação, a MSF emitiu um comunicado de imprensa no qual denunciava que, além de proibir a produção de genéricos nos países pobres, as companhias farmacêuticas se negavam a comercializar nesses países os medicamentos que não ofereciam lucros suficientes³². O exemplo que apresentavam era o da combinação antirretroviral Kaletra, da Abbott. A Abbott começou recentemente a comercializar uma versão do Kaletra que não necessita de refrigeração. Apesar da grande utilidade que esta formulação teria no contexto africano, devido às elevadas temperaturas e à frequência com que se interrompe o fornecimento de eletricidade, a Abbott tem se negado a comercializá-lo na África. Quanto a outros medicamentos antirretrovirais recomendado pela OMS, o tenofovir, a companhia Gilead, que detém sua patente, tampouco o comercializa na África.

32 Lorenz J, Berman D. “Companies not selling new AIDS drugs in Africa”. MSF, 8 diciembre 2005.

Rename 2012: avanço ou retrocesso para a difusão de medicamentos essenciais?

José Ruben de Alcântara Bonfim¹

Priscilla de Castro Magalhães²

O conceito de listas de medicamentos essenciais

A lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) é um registro mínimo das necessidades de produtos farmacêuticos para cada sistema de saúde. O conceito básico é que fármacos de prioridade elevada devem estar disponíveis, como parte de um sistema de saúde que funcione, em todos os momentos e para todas as pessoas, orientando médicos a realizarem uma prescrição com base em provas e de modo racional. A ideia por trás da lista é que o uso de um número limitado de fármacos conhecidos e de baixo custo leva a melhor fornecimento em longo prazo, custos mais baixos, melhores cuidados de saúde e de acesso aos produtos de forma mais equitativa e sustentável¹.

O procedimento para criar e rever as listas mudou substancialmente ao longo do tempo. Originalmente, as seleções envolviam em grande parte decisões tomadas por membros de comitê de peritos, e eram apenas parcialmente feitas com base em provas. Em 2002, em resposta às crescentes preocupações sobre o método adotado para aprimorar a lista, um enfoque com base em avaliação mais sistemática de provas foi instituído, que incluiu avaliação cuidadosa de eficácia, segurança, custo-efetividade e relevância

para a saúde pública. Conexões com a *Cochrane Collaboration* foram estabelecidas, a fim de se tomar melhores decisões com base em provas¹.

As solicitações de inclusões, alterações ou exclusões à lista modelo podem ser realizadas por instituições externas, mas têm de ser feitas com base em provas, e devem explicar para a sua aceitação porque um fármaco específico atende aos critérios da lista modelo. A OMS afirma que o processo de seleção tem por base fatores como: prevalência da doença, prova científica e comparação de custo-efetividade. Cada um desses fatores contribui com um peso diferente no processo de decisão, dependendo de qual tipo de fármaco está sob avaliação e para qual afecção¹.

As vantagens de se ter uma lista limitada de fármacos de elevada prioridade incluem: 1. a capacidade de manter substâncias ineficazes ou tóxicas fora de uso comum; 2. a capacidade de escolher o fármaco de melhor custo-efetividade entre produtos terapêuticamente equivalentes; 3. uma gerência mais eficiente de um limitado estoque farmacêutico e; 4. a necessidade de produzir informações sobre os fármacos disponíveis somente para um número definido e limitado deles².

As desvantagens de se ter uma lista limitada de fármacos indispensáveis são: 1. a inclusão tardia de novos fármacos até que o gru-

1 Médico da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e médico sanitário da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenador-executivo da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME). Pós-graduando (grau de doutor) da Faculdade de Saúde Pública da USP. Ex-membro da COMARE.

2 Farmacêutica do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM) da Sobravime.

po responsável por selecionar os medicamentos essenciais considere adições à lista; 2. a limitação da capacidade de médicos de prescrever fármacos que não estão na lista específica de medicamentos essenciais, e 3. a possível repercussão de programas de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos se o produtor tem a preocupação que um novo fármaco, quando desenvolvido, não terá mercado por causa de sua não inclusão na lista².

Antecedentes da RENAME e a atuação da COMARE no período de 2005-2011

Uma análise detalhada dos antecedentes e do desenvolvimento da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE) até 2011 foi realizada para capítulo de livro sobre assistência farmacêutica³. Nele discorre-se sobre as origens da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), até a sétima edição de 2010.

As considerações subjacentes ao trabalho da OMS informadas no tópico acima sempre estiveram presentes no trabalho desenvolvido pela COMARE, no período de 2005 a 2011.

A COMARE foi instituída pela Portaria do Ministério da Saúde nº 131, de 31 de janeiro de 2001, e tinha como finalidades realizar avaliação sistemática da relação dos medicamentos e demais produtos farmacêuticos constantes da RENAME, e indicar as alterações necessárias, com o propósito de selecionar aqueles mais adequados. Entre os antecedentes da COMARE realce-se a terceira edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, revista quase duas décadas depois de sua instituição em 1980^{4,5}.

A RENAME 2012

Para se entender a RENAME 2012 divulgada pela Portaria do Ministério da Saúde nº 533, de 28 de março de 2012⁶, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), cuja apresentação mais recente

é de 27 de setembro de 2012⁷, é indispensável conhecer as disposições do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011⁸, e que a relação foi estruturada de acordo com a Resolução nº 1/CIT, de 17 de janeiro de 2012⁹, ou seja, da Comissão Intergestores Tripartite composta pelo Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretários da Saúde (CONASS) e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS). Mas, é necessário considerar que pela Lei 12.401, de 28 de abril de 2011¹⁰, houve importante modificação quanto à assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia na saúde, uma vez que foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) regulada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011¹¹, que entre outras competências deve, segundo o art. 4º, II - *propor a atualização da RENAME nos termos do art. 25 do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011*. O artigo referido é: “A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS. Parágrafo único. A RENAME será acompanhada do Formulário Terapêutico Nacional - FTN que subsidiará a prescrição, a dispensação e o uso dos seus medicamentos”.

Percebe-se que o redator do Decreto nº 7.508/2011 não tem conhecimento de Políticas Farmacêuticas (desenvolvimento da concepção de medicamentos essenciais desde 1977, quando foi divulgada pela OMS) nem de epidemiologia, pois usa linguagem técnica sem sentido (padronização) e é tarefa impossível, em qualquer sistema de saúde, o “atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS” por ter total imprecisão.

A resolução CIT nº 1º depois de mencionar que a RENAME constituir-se-á de princípios, segundo o art. 3º, de *universalidade, efetividade, eficiência, comunicação, racionalidade no uso de medicamentos e serviços farmacêuticos qualificados*, apresenta sua composição:

I - Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica;

II - Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica;

III - Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;

IV - Relação Nacional de Insumos Farmacêuticos; e

V - Relação Nacional de Medicamentos de Uso Hospitalar.”

Observe-se também o art. 6º: “Os Estados, o Distrito Federal e os Municípios podem definir medicamentos de forma suplementar à RENAME, para atendimento de situações epidemiológicas específicas, respeitadas as responsabilidades dos entes federativos, conforme análise e recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)”;

e o art. 7º: “A seleção dos medicamentos que serão ofertados pelos estados, Distrito Federal e municípios a partir da RENAME considerará o perfil epidemiológico, a organização dos serviços e a complexidade do atendimento oferecido”.

O estabelecimento de cinco listas contradiz o conceito de medicamentos essenciais. Aliás, infere-se isso até mesmo pela designação de Relação Nacional de Medicamentos (do componente básico, do componente especializado e do componente estratégico), Relação Nacional de Insumos Farmacêuticos e Relação Nacional de Medicamentos de Uso Hospitalar.

Tem-se a impressão de que as listas, por terem os princípios mencionados, não admitirão críticas, ressalvas, contestações específicas da parte de Estados e Municípios que se representam nas Comissões Intergestores Bipartite (CIB), compostas de representantes das secretarias de Estado da Saúde e dos Conselhos de Secretarias Municipais de Saúde (COSEMS) em cada Estado, para quem restará a opção do art. 7º.

A RENAME 2012, segundo a nova concepção de cinco listas teve resultados discordantes do sistema de trabalho, continuamente aper-

feiçoado, da COMARE entre 2005-2011, na elaboração da RENAME 2006, 2008 e 2010 e do Formulário Terapêutico Nacional de 2008 e 2010.

Apresenta-se sucinta comparação de alguns aspectos da RENAME 2010¹² com a RENAME 2012⁷, e alguma informação, quando pertinente, do trabalho finalizado pela COMARE em novembro de 2011 de revisão da RENAME 2010 e que logo foi encaminhado ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Comparação da RENAME 2012 com a RENAME 2010

Primeiro tipo de divergência

A primeira constatação que se faz é a de que a RENAME 2010 classifica os fármacos segundo grupos farmacológicos constantes de duas seções: *Seção A - Medicamentos usados em manifestações gerais de doenças* e *Seção B - Medicamentos usados em doenças de órgãos e sistemas orgânicos*, e *Seção C - Outros Medicamentos e Produtos para a Saúde*, classificação já utilizada na RENAME 2006 e 2008. Cada seção está organizada de acordo com a classificação desenvolvida há mais de trinta anos pela Organização Mundial da Saúde¹³ e utilizada até agora. Tal disposição levou em conta as necessidades de prescritores e dispensadores e foi comprovada em todo o mundo.

No entanto, não se consegue descobrir qual o critério de classificação que foi adotado na RENAME 2012. Aparentemente, listam-se fármacos segundo categorias inusitadas quanto às finalidades práticas, como por exemplo, a classificação do salbutamol em suas três formas farmacêuticas e concentrações:

RENAME 2012: No Anexo I - *Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. 2. Adrenérgicos Inalatórios, 2.1 Agonistas Seletivos dos Receptores Beta 2 Adrenérgicos.*

RENAME 2010: 17. *Medicamentos que atuam sobre o sistema respiratório, 17.1 Antiasmáticos.*

O item 2. *Adrenérgicos Inalatórios*, está precedido pelo item 1. *Adjuvantes Cirúrgicos* que contém 1.1 *Substâncias Viscoelásticas*, denominação dada para hipromelose, classificada na RENAME 2010 e anteriores na Seção B, 21. *Medicamentos tópicos usados no sistema ocular, 21.6 Substituto da lágrima.*

É necessário indagar se um prescritor ou um dispensador procuraria um *antiasmático* ou um *substituto da lágrima*, ou buscaria um *agonista seletivo dos receptores beta 2 adrenérgicos* ou uma *substância viscoelástica*?

Um clínico ao pesquisar a disponibilidade de metoclopramida iria procurar em *Medicamentos que atuam sobre o sistema digestivo - Antieméticos e agentes procinéticos* (RENAME 2010) ou *Propulsivos - Propulsivos* (RENAME 2012)?

São tão numerosas as incongruências de classificação, que é enfadonho citá-las.

Segundo tipo de divergência

Ampliação de tipos de fármacos de uma mesma classe farmacológica. Citem-se dois exemplos:

Na RENAME 2010, a sinvastatina é o único fármaco inibidor da HMG-CoA redutase classificado como 14. *Medicamentos que atuam sobre o sistema cardiovascular e renal, 14.7 Hipolipemiantes.* Na RENAME 2012, existe sinvastatina na lista relacionada ao Componente Básico classificada como 52. *Hipolipemiantes Simples, 52.1 Inibidores da HMG - CoA redutase*; mas há outros fármacos da mesma natureza na lista do Componente Especializado classificados como 11. *Agentes Modificadores de Lipídios, 11.2 Inibidores da HMG-CoA redutase: atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg), fluvastatina (20 mg e 40 mg), lovastatina (10 mg, 20 mg e 40 mg), pravastatina (10 mg, 20 mg e 40 mg).*

Na literatura internacional com base em provas, cada vez mais se assinala insatisfatória relação benefício-risco de estatinas mesmo

quando há razoável indicação de uso, e enquanto na 17ª lista da OMS (2011)¹⁴ sinvastatina está indicada apenas para pacientes de elevado risco cardiovascular, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2012, além de não mencionar restrição de uso, coloca à disposição cinco fármacos da mesma classe farmacológica, quando deveria dispor apenas de sinvastatina, de preferência sob protocolo clínico. Frise-se ainda que o “medo do colesterol” é doença inventada, mas que dá lucros certos¹⁵.

Os fármacos oseltamivir e zanamivir foram incluídos no Anexo II - *Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica*, classificados como 10. *Antivirais de ação direta, 10.2 Inibidores de protease*, sem consideração dos argumentos constantes da 17ª lista da OMS¹⁴, que além de não incluir zanamivir, recomenda que oseltamivir deva ser usado apenas em conformidade com diretrizes de tratamento da OMS, ou seja, 1. para o tratamento de pacientes com doença clínica grave ou progressiva com diagnóstico confirmado ou suspeita de influenza pandêmica (H1N1), 2. para o tratamento de pacientes com doença confirmada ou suspeita pelo vírus da influenza pandêmica, mas não complicada, que estejam em grupos de alto risco, notadamente grávidas e menores de dois anos.

Informações dessa natureza que significam restrições de uso não existem na RENAME 2012, ao contrário da RENAME 2006, 2008 e 2010, e, não obstante a existência de diretrizes de tratamento de influenza no Sistema Único de Saúde (SUS), deveriam constar como observação em lista de medicamentos indispensáveis.

Terceiro tipo de divergência

Fármacos não considerados na RENAME 2012 e que existiam na RENAME 2010, como exemplo:

RENAME 2010: 15. *Medicamentos que atuam sobre o sangue, 15.2 Anticoagulantes e antagonistas, dalteparina sódica, solução injetável 12.500 UI/mL e 25.000 UI/mL* para uso

em hospital e uso restrito em condições de ambulatório; e *fitomenadiona*, *solução injetável 10 mg/mL* para uso em hospital.

As heparinas de baixo peso molecular, como a dalteparina sódica, são necessárias para o tratamento de afecções atendidas na rede básica e não houve seleção de nenhum fármaco desta classe em qualquer lista da RENAME 2012. Ademais, no item 29. *Vitamina K e outros hemostáticos, 29.1 Fatores de coagulação sanguínea*, do Anexo II - *Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica*, existe omissão de fitomenadiona.

Quarto tipo de divergência

Para um exame deste tipo de divergência e do quinto tipo tratado adiante seria indispensável que o Departamento de Assistência Farmacêutica tornasse público o trabalho de revisão da RENAME 2010, realizado durante 2010-2011 pela COMARE e que, em muitos aspectos importantes, não foi acolhido na divulgação da RENAME 2012. Seria proveitoso ser solicitada a divulgação do trabalho da COMARE com base na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, de acesso à informação. Manutenção na RENAME 2012 de fármacos que existiam na RENAME 2010, mas cuja exclusão foi recomendada pela COMARE, assim:

RENAME 2010: 5. *Anti-infectantes*, 5.6 *Antiparasitários*, 5.6.2 *Antiprotozoários*, 5.6.2.1 *Amebicidas, giardicidas e tricomonocidas, teclozana comprimido 500 mg e suspensão oral 10 mg/mL* (uso restrito); 14.3 *Medicamentos usados em cardiopatia isquêmica e 14.4 Anti-hipertensivos, 14.4.2 Bloqueadores adrenérgicos, atenolol comprimido 50 mg e 100 mg.*

RENAME 2012: 8. *Agentes Beta Bloqueadores*, 8.2 *Agentes Beta Bloqueadores Seletivos, atenolol comprimido 50 mg e 100 mg*; 9. *Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias, 9.1 Derivados da dicloroacetamida, teclozana nas mesmas formas farmacêuticas e concentrações, mas sem menção de uso restrito.*

Ambos os fármacos estão no Anexo I - *Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.*

Em síntese, para exemplificar, no caso do atenolol, pacientes hipertensos mais idosos tratados com esse fármaco têm uma mortalidade mais significativa quando comparado a pacientes tratados com outras classes de fármacos cardiovasculares. A mortalidade cardiovascular também foi mais elevada em grupos tratados com atenolol do que com outros tratamentos anti-hipertensivos, e acidentes vasculares cerebrais foram mais frequentes no tratamento com atenolol¹⁴.

Quinto tipo de divergência

Fármacos incluídos na RENAME 2012 e que nunca constaram nas versões anteriores da RENAME ou da revisão feita pela COMARE, da RENAME 2010.

RENAME 2012: 1. *Adrenérgicos Inalatórios, 1.1 Agonistas seletivos dos receptores beta 2 adrenérgicos, fenoterol 100 mcg/dose aerossol, frasco com 200 doses no Anexo III - Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.*

Desconhecem-se as razões de inclusão do fenoterol, que pode provocar reações adversas graves como taquiarritmias e morte súbita, principalmente em altas doses e situação de hipoxia. Por isso, não foi aprovado em alguns países como nos Estados Unidos e não consta de listas de medicamentos essenciais.

Na revisão da RENAME 2010, a COMARE havia proposto a inclusão de *fumarato de formoterol 12 µg [mcg] cápsula gelatinosa dura pó para inalação ou xinafoato de salmeterol 50 µg [mcg] pó inalante* no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Na RENAME 2012 ambos estão selecionados dessa forma: *formoterol 12 mcg cápsula inalante, formoterol 12 mcg frasco com 60 doses; salmeterol 50 mcg aerossol frasco com 60 doses e classificados como adrenérgicos inalatórios, agonistas seletivos dos receptores beta 2 adrenérgicos.*

Sexto tipo de divergência

A falta de critério de classificação em lista de medicamentos pode gerar problemas importantes ao prescritor. Por exemplo:

RENAME 2012: 37. *Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares, 37.1 Derivados da Diidropiridina, nifedipino 10 mg cápsula ou comprimido* consta do Anexo I - *Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica*.

RENAME 2010: 18.5 *Medicamentos que atuam na contratilidade uterina, nifedipino 10 mg cápsula ou comprimido*.

O uso de nifedipino de 10 mg é, de forma exclusiva, como tocolítico, situação em que não se emprega na atenção básica. Não está indicado como anti-hipertensivo. Portanto, é um erro dispô-lo como está na RENAME 2012.

Em suma, outros tipos de divergência poderiam ser encontrados, a saber: de forma farmacêutica, concentração, composição; alteração de indicação terapêutica, de restrição de uso, entre outros.

Como deveria ser apresentada a RENAME?

É preocupante que a RENAME 2012 tenha sido divulgada, e parece que algumas mudanças foram realizadas, sem qualquer continuidade com as versões anteriores dos anos 2006, 2008 e 2010, produzindo desorientação para gestores, prescritores, dispensadores, com provável prejuízo para os usuários do SUS.

As versões anteriores da RENAME eram acompanhadas de apêndices detalhados com justificativa de exclusões, inclusões e alterações (apresentação e/ou concentração e/ou dose), assim como informação relacionada à indicação terapêutica e restrição de uso. Uma inclusão ou exclusão era explanada por meio de parecer com a melhor prova disponível. Nenhuma disposição neste sentido encontra-se na RENAME 2012.

Pretende-se com esta opinião chamar a atenção da CONITEC para uma pronta inter-

venção visando a harmonia com a lista modelo da OMS e as versões 2006, 2008 e 2010 da RENAME, pois por disposição legal, “a incorporação, exclusão e alteração de medicamentos e insumos na RENAME são realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), coordenada pelo Ministério da Saúde e com a participação de representantes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), além de especialistas da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), de entidades e associações médicas, comunidades científicas e hospitais de excelência”¹⁶.

Referências

1. Purgato M, Barbui C. What is the WHO essential medicines list? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2012;30:1-3.
2. Reidenberg MM. Can the Selection and Use of Essential Medicines Decrease Inappropriate Drug Use? *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):581-583.
3. Lopes LC, Pereira HE, Bonfim JRA. O trabalho da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE). Capítulo de livro sobre Assistência Farmacêutica em edição pela Editora Fiocruz.
4. Ministério da Saúde. Portaria do Ministério da Saúde nº 507, de 23 de abril de 1999. Diário Oficial de 19 de maio de 1999. Disponível em <http://www.portalmedico.org.br/Regional/crmc/legislacao/gf99507.html>
5. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2000. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Gerência de Assistência Farmacêutica; 2000. Disponível em: <http://www.fef.br/biblioteca/arquivos/data/rename1.pdf>
6. Ministério da Saúde. Portaria do Ministério da Saúde nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.htm
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2012. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_27_09_12.pdf
8. Presidência da República. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/D7508.html

9. Ministério da Saúde. Resolução CIT nº 1, de 17 de janeiro de 2012. Estabelece as diretrizes nacionais da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cit/2012/res0001_17_01_2012.html
10. Presidência da República. Lei 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI_12401.pdf
11. Presidência da República. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DECRETO_7646_CONITEC.pdf
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>
13. World Health Organization. Medicines. The Selection and Use of Essential Medicines. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/essential-meds_committeereports/en/index.html
14. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, March 2011 (including the 17th WHO model list of essential medicines and the 3rd WHO model list of essential medicines for children). (WHO technical report series; no. 965). Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_965_eng.pdf
15. Gérvas J. ¿Quién teme al colesterol? Nueva Laputa. Disponível em: <http://www.actasanitaria.com/opinion/el-mirador/articulo-quien-tema-el-colesterol-laputa.html>
16. Assistência Farmacêutica. Relação Nacional de Medicamentos quase dobra. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4603/162/relacao-nacional-de-medicamentos-quase-dobra.html>

O que há de novo?

Fosaprepitanto (Emend Injetável[®], Merck Sharp & Dohme) como antiemético para pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica

No Brasil, estimaram-se 518.510 novos casos de câncer, aproximadamente, para o ano de 2013. Desses, os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, mama, cólon e reto, pulmão, colo do útero, estômago e glândula tireoide¹.

Até 80% dos pacientes com câncer irão experimentar náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ) se não receberem profilaxia. Náusea e vômito podem levar à deterioração do estado nutricional, comprometer a adesão ao tratamento e prejudicar a qualidade de vida, independentemente da etiologia².

O risco associado ao regime quimioterápico é o principal fator de intensidade da NVIQ. Ele pode variar de acordo com a classe do quimioterápico, a dose, o esquema e a via de administração. A atual classificação do risco de êmese baseia-se, principalmente, no potencial emetogênico intrínseco do regime quimioterápico, que é estratificado como: alto (>90% de risco de induzir vômito após administração da quimioterapia); moderado (>30% a 90% de risco); baixo (10% a 30% de risco); e mínimo (< 10% de risco)².

História clínica e peculiaridades do paciente, características e estadiamento da doença e o uso de tratamentos auxiliares podem aumentar o risco emético, mas não são necessariamente considerados na escolha do tratamento².

Cisplatina é o principal exemplo de quimioterápico com alto potencial emetogênico; doses acima de 50 mg/m² produzem náusea e vômito em mais de 90% dos pacientes se não houver profilaxia antiemética. Outros fármacos com alto potencial emetogênico incluem a ciclofosfamida (>1.500 mg/m²),

carmustina (>250 mg/m²) e dacarbazina^{2,3}.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology* - ASCO) recomenda³ a profilaxia combinada com três fármacos para pacientes submetidos a quimioterapia altamente emetogênica: um antagonista do receptor de neuroquinina 1 (NK1) nos dias 1 a 3 (aprepitanto), ou apenas no dia 1 (fosaprepitanto); um antagonista do receptor 5-HT₃ (ex.: ondansetrona), apenas no dia 1; e dexametasona, nos dias 1 a 3 (ou 1 a 4).

Fosaprepitanto é análogo fosforilado do aprepitanto, um antagonista do receptor da NK1. O fosaprepitanto dimeglumina é solúvel em água e sofre rápida conversão para aprepitanto após administração intravenosa⁴.

Um ensaio clínico controlado de fase III, randomizado, duplo cego (n = 2.322)⁴, teve como objetivo demonstrar a não-inferioridade do fosaprepitanto (em dose única de 150 mg, no dia 1, por via intravenosa) em relação ao aprepitanto (125 mg no dia 1 e 80 mg nos dias 2 e 3, por via oral) em pacientes submetidos à primeira seção de quimioterapia contendo cisplatina (≥70 mg/m²). Em ambos os grupos, os pacientes receberam ondansetrona (32 mg, no dia 1, por via intravenosa). A dexametasona foi administrada por via oral, para ambos os grupos, sob os seguintes esquemas: 12 mg (dia 1), 8 mg (dia 2) e 8 mg a cada 12 horas (dias 3 e 4), no grupo tratado com o fosaprepitanto; 12 mg (dia 1) e 8 mg (dias 2, 3 e 4) no grupo tratado com o aprepitanto. A maioria dos pacientes incluídos eram homens (63,3%), com idade acima de 55 anos (58,4%) e brancos (56,1%). Os pacientes foram orientados a registrar, em um diário, os episódios de vômito

ou de ânsia de vômito, o uso de terapia resgate e náusea, por um período de cinco dias após o início da quimioterapia. O desfecho primário foi a não ocorrência de episódio de vômito ou de ânsia de vômito sem o uso de terapia resgate. A não-inferioridade do fosaprepitanto em relação ao aprepitanto seria confirmada se o limite inferior do intervalo de confiança (IC 95%) para a diferença nas taxas de resposta dos dois regimes fosse ≥ -7 pontos percentuais. O índice de eficácia apresentado no estudo foi de 71,9% para o fosaprepitanto *versus* 72,3% para o aprepitanto, com diferença de -0,4 pontos percentuais entre os grupos (IC 95%: - 4,1 - 3,3). Daí, concluiu-se que o fosaprepitanto não é inferior ao aprepitanto, em combinação com ondansetrona e dexametasona, em profilaxia antiemética para pacientes com câncer submetidos à quimioterapia contendo cisplatina. No entanto, cabe ressaltar que a dose de dexametasona utilizada pelo grupo que recebeu fosaprepitanto foi maior, podendo ter superestimado o seu efeito, que na verdade pode ser um pouco inferior ao de aprepitanto.

Os efeitos adversos mais frequentes com o uso do fosaprepitanto e do aprepitanto são: constipação, astenia, diarreia, vômito, anorexia, náusea e soluços. Os efeitos adversos de maior interesse associados à administração intravenosa do fosaprepitanto são dor intensa no local da infusão e tromboflebite⁴.

O fosaprepitanto pode ser uma alternativa aos pacientes que necessitem de profilaxia antiemética tripla e que sejam intolerantes ao aprepitanto oral³.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. [acesso em 16 Abr 2013]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
2. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, Lima JPSN. Neurokinin-1 Receptor Antagonists for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1280-1292. DOI:10.1093/fncildjs335.
3. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-4198.

4. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-1501.

Retigabina (Trobalt[®], GlaxoSmithKline) como tratamento auxiliar de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia

Epilepsia é um transtorno cerebral recorrente que afeta pessoas de todas as idades. Cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia, quase 80% delas estão nas regiões em desenvolvimento. Medo, má compreensão, discriminação e estigma social acompanham a epilepsia por séculos. Atualmente, em muitos países, a epilepsia ainda pode impactar a qualidade de vida das pessoas acometidas e suas famílias. Para as pessoas com epilepsia, o risco de morte prematura é maior, de duas a três vezes, que na população geral¹.

A epilepsia é caracterizada por convulsões recorrentes, que são breves episódios de agitação involuntária envolvendo uma parte do corpo (parciais) ou o corpo inteiro (generalizadas); por vezes, é acompanhada de perda da consciência e do controle dos esfíncteres do intestino ou da bexiga. Os episódios resultam de descargas elétricas excessivas em um grupo de células, em diferentes partes do cérebro. As convulsões podem variar de breves lapsos de atenção ou tremores musculares, a graves e prolongadas. As convulsões também podem variar em frequência, de menos de uma ao ano até muitas ao dia¹. Uma convulsão isolada não é evidência suficiente de epilepsia, pois até 10% das pessoas no mundo têm uma convulsão ao longo da vida; epilepsia é definida por duas ou mais convulsões não provocadas¹.

As características das convulsões variam e dependem da localização em que o transtorno se inicia no cérebro e o quanto ele se espalha. Podem ocorrer sintomas temporários, tais como perda da consciência, distúrbios do movimento, sensoriais (incluindo visão, audição e paladar), humor ou função mental¹.

Pessoas com convulsões tendem a ter mais problemas físicos (tais como fraturas e hematomas), além de maior propensão a outras doenças ou questões psicossociais e condições como ansiedade e depressão¹.

A prevalência estimada de epilepsia ativa (convulsões contínuas ou a necessidade de tratamento) na população geral, em países em desenvolvimento, é entre 6 e 10 por 1.000. Em tais regiões, a incidência da doença é quase o dobro da observada nos países desenvolvidos, em razão do maior risco de experimentar condições que podem levar à lesão cerebral permanente¹.

O tipo mais comum de epilepsia, que atinge seis em cada dez pessoas com o transtorno, é chamado epilepsia idiopática, a qual não tem causa identificável. Em muitos casos, tem origem genética¹.

Epilepsia com uma causa conhecida é chamada de epilepsia secundária, ou epilepsia sintomática. Suas principais causas são¹:

- dano cerebral por lesão pré-natal ou perinatal (perda de oxigênio ou trauma durante o nascimento, baixo peso ao nascer);
- anormalidades congênitas ou condições genéticas associadas a malformações cerebrais;
- traumatismo craniano;
- acidente vascular cerebral (AVC), com interrupção da oxigenação do cérebro;
- infecção no cérebro, como meningite, encefalite, neurocisticercose;
- tumor no cérebro.

Estima-se que até 70% das crianças com diagnóstico recente e adultos com epilepsia podem ser tratados com sucesso (completo controle das convulsões) com fármacos antiepilépticos. Após dois a cinco anos de tratamento bem sucedido, os fármacos podem

ser retirados em cerca de 70% das crianças e 60% dos adultos, sem recidiva. Tratamento cirúrgico pode ser benéfico para pacientes refratários a tratamentos farmacológicos¹.

Embora não seja possível prevenir a epilepsia idiopática, as causas conhecidas da epilepsia secundária podem ser prevenidas. A prevenção de traumatismo craniano é a forma mais efetiva para se evitar epilepsia pós-traumática. Adequado cuidado perinatal pode reduzir novos casos de epilepsia causada por lesão no nascimento. Considerando-se que infecções no sistema nervoso central são causas comuns de epilepsia em áreas tropicais, a eliminação de parasitas nesses ambientes e educação sobre como evitar infecções podem ser efetivas para reduzir a incidência de epilepsia no mundo, por exemplo, aquela associada à neurocisticercose¹.

O principal objetivo do tratamento é reduzir o impacto da condição sobre os pacientes e suas famílias. Isto inclui reduzida qualidade de vida e diminuídas oportunidades para conduzir veículos e participar de atividades sociais².

O tratamento da epilepsia deveria ser iniciado com um único fármaco, aumentando a dose gradualmente, até que haja controle das convulsões ou que ocorram efeitos adversos intoleráveis. Se as convulsões persistirem, deve-se prescrever um fármaco alternativo de segunda linha, como monoterapia, antes de considerar o uso de dois fármacos em associação. Quando empregados para o tipo adequado de convulsão, os antiepilépticos são equivalentes em eficácia. A escolha do fármaco é usualmente fundamentada em fatores como a facilidade de uso, efeitos adversos, interações com outros fármacos, presença de comorbidades e custo³.

Atualmente, há diversos fármacos antiepilépticos disponíveis para o tratamento de convulsões de início parcial e cerca de 60% das pessoas necessitam apenas de monoterapia. O restante requer terapia auxiliar com a combinação de antiepilépticos².

Retigabina (chamada de ezogabina nos EUA) é um ativador dos canais de potássio. O fármaco reduz o grau de despolarização necessário para abrir o canal. Como resultado, o canal abre mais rápido e permanece

aberto por mais tempo⁴. Isto estabiliza o potencial de repouso da membrana e controla a excitabilidade elétrica nos neurônios².

Foram encontrados dois ensaios clínicos controlados fase III, RESTORE 1⁵ (n = 306) e RESTORE 2⁶ (n = 539), que avaliaram a eficácia e a segurança da retigabina *versus* placebo. As pessoas recrutadas nos estudos tinham idade média de cerca de 37 anos e história de epilepsia de cerca de 22 anos, a maioria deles tomava dois ou mais antiepilépticos na ocasião do recrutamento. Em ambos os estudos, foram adotados dois desfechos primários, para atender exigências de duas agências regulatórias: i. porcentagem de mudança da frequência total de convulsões parciais em 28 dias, do início do estudo até o final da fase de manutenção (*Food and Drug Administration - FDA*, EUA); ii. índice de resposta - definido como a proporção de pacientes que experimentaram pelo menos 50% de redução da frequência total de convulsões parciais em 28 dias, do início do estudo até o final da fase de manutenção (*European Medicines Agency - EMA*, União Europeia). Um dos desfechos secundários foi a proporção de pacientes livres de convulsão. No RESTORE 1, comparou-se retigabina 1.200 mg (400 mg, três vezes ao dia) com placebo. A etapa duplo-cego do estudo teve duração de 18 semanas, dividida em duas fases: fase de titulação da dose (6 semanas) e fase de manutenção (12 semanas). Houve maior proporção de pacientes do grupo retigabina do que do grupo placebo que alcançou o índice de resposta 44,4% *versus* 17,8%; $p < 0,001$; NNT 3 (6 - 3). Houve maior perda e abandono no grupo retigabina (37%) do que no grupo placebo (16%)⁵.

No RESTORE 2, comparou-se retigabina 600 mg (200 mg, três vezes ao dia) e 900 mg (300 mg, três vezes ao dia) com placebo. A etapa duplo-cego do estudo teve duração de 16 semanas: fase de titulação da dose (4 semanas) e fase de manutenção (12 semanas). Houve maior proporção de pacientes dos grupos tratados com retigabina do que do grupo placebo que alcançou o índice de resposta [33,7%, NNT 6 (14 - 4); 39,1%, NNT 4 (8 - 3) e 17,3%, respectivamente, $p < 0,001$]. Houve maior perda e abandono nos grupos

tratados com retigabina (25% e 32%, respectivamente) do que no grupo placebo (15%)⁶. Em ambos os estudos, a diferença entre os grupos quanto à proporção de pacientes livres de convulsões não obteve significância estatística quando consideradas as fases de titulação e manutenção^{5,6}.

Quanto aos efeitos adversos, considerando os estudos RESTORE 1, RESTORE 2 e um estudo fase IIb⁷ (n total = 1.240), as taxas de efeitos adversos sérios foram de 5,9% no grupo placebo e 8,2%, 6,6% e 11,2%, nos grupos da retigabina 600, 900 e 1.200 mg/dia, respectivamente. Os efeitos adversos mais comuns e dependentes da dose, observados durante o tratamento com retigabina, foram: tontura (23%), sonolência (22%), estado de confusão (9%), tremor (8%), coordenação anormal (7%), perda de memória (6%), transtorno da fala (5%), visão borrada (5%), transtorno da marcha (4%), afasia (4%), distúrbio de equilíbrio (4%) e constipação (3%). Tontura foi a razão mais comum para descontinuação da retigabina².

Nos estudos considerados neste texto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre retigabina e placebo para os desfechos de qualidade de vida (considerados como secundários nos estudos); portanto, este benefício permanece incerto. Além disso, a titulação usualmente mais lenta na prática clínica, comparada com a titulação forçada usada nos ensaios clínicos, implica que os resultados obtidos nesses estudos não necessariamente representam os desfechos que seriam observados na prática clínica. Também não foi alcançado o índice de resposta exigido pela EMA².

Com base nas evidências disponíveis, sugere-se que a retigabina seja reservada aos pacientes que já tenham tentado carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio e topiramato, sem obter benefício².

Referências

1. World Health Organization. Media Centre: Epilepsy. Fact sheet N° 999, October 2012. [citado em 16.04.2013]. Disponível em: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs999/en/>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. Issue date: July 2011. [citado em 19.04.2013]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13516/55426/55426.pdf>
3. Treatment Guidelines from The Medical Letter®: Drugs for Epilepsy. The Medical Letter 2013 February; 11(126): 9-18.
4. Ezogabine (*Potiga*) for Epilepsy. The Medical Letter 2012 August; 54(1397): 65-67.
5. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EMT, Shin P, Hall S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555-1563.
6. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817-1824.
7. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68: 1197-1204.

Segurança de Medicamentos

Medicamentos contendo zolpidem: comunicação de segurança do medicamento - FDA recomenda diminuição das doses

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) está notificando o público sobre nova informação acerca do zolpidem, largamente prescrito como medicamento para a insônia. A FDA recomenda que a dose ao deitar seja diminuída por causa de novo dado que mostrou que os níveis sanguíneos em alguns pacientes podem ser altos o suficiente pela manhã após o uso, e prejudicarem atividades que requeiram estado de alerta, incluindo dirigir. Esta notificação serve para os medicamentos à base de zolpidem aprovados para o uso ao deitar, que são o de referência e os genéricos sob os nomes comerciais Ambien®, Ambien CR®, Edluar® and Zolpimist¹.

No Brasil, o zolpidem possui como medicamento de referência Stilnox®, fabricado pela indústria Sanofi-Aventis. Os laboratórios Teuto, Zydus, SEM, Germed, Legrand, Nova Química e Wyeth fabricam os genéricos à base de hemitartrato de zolpidem².

Zolpidem é um agente hipnótico não relacionado aos benzodiazepínicos ou barbituratos. O zolpidem se liga à subunidade do receptor benzodiazepínico (BZ) do complexo receptor GABA-A, o qual é hipoteticamente responsável pelas propriedades sedativas, anticonvulsivantes, miorrelaxantes e ansiolíticas. A ligação preferencial do zolpidem pelo receptor BZ1 pode explicar a relativa ausência de efeitos miorrelaxantes e anticonvulsivantes, bem como a preservação da profundidade do sono (fases 3 e 4) em doses de zolpidem como hipnótico³.

A FDA está também lembrando ao consumidor que todos os medicamentos usados para o tratamento da insônia podem prejudicar a condução de veículos ou outras atividades

que requeiram estado de alerta na manhã seguinte ao uso. Sonolência já é um efeito colateral listado como comum nas bulas dos medicamentos contra a insônia, com alertas sobre o fato de que os pacientes podem se sentir sonolentos na manhã seguinte após o uso desses produtos. Pacientes que utilizam medicamentos para a insônia podem experimentar prejuízo de seu estado de alerta mental na manhã após o uso, ainda que eles se sintam completamente acordados¹.

Para os medicamentos à base de zolpidem, dados mostram que o risco de prejuízo na manhã seguinte ao uso é maior para os pacientes que utilizam as formas farmacêuticas de liberação prolongada destes medicamentos (Ambien CR® e genéricos). As mulheres são aparentemente mais susceptíveis aos riscos porque a eliminação de zolpidem de seus corpos é mais lenta do que nos homens¹.

Pelo fato de que a redução da dose de zolpidem resulta em menores níveis sanguíneos do medicamento pela manhã, a FDA está solicitando aos fabricantes do Ambien®, Ambien CR®, Edluar® e Zolpimist® a informação sobre a diminuição da dose¹.

Referências

1. Commissioner O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses [Internet]. [citado 15 de abril de 2013]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm334738.htm>
2. Anvisa. Lista de medicamentos genéricos registrados. Última atualização em 30/01/2013. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/8ca559804e5f54a09761dfd762e8a5ec/Registrados_por_ordem_alfabetica_DCB.pdf?MOD=AJPERES
3. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>

Segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tradicionais: conclusão da revisão dos últimos estudos publicados

Texto traduzido e adaptado da Nota Informativa da AEMPS⁽¹⁾ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios): Seguridad Cardiovascular De Los Aine Tradicionales: Conclusiones De La Revisión De Los Últimos Estudios Publicados. Publicação na página da AEMPS em 22.10.2012.

A segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais (AINEs-t) foi revisada em 2006, na União Europeia. Nesta revisão, se concluiu que o balanço entre benefício e risco desses medicamentos se mantinha favorável, ainda que seu uso pudesse associar-se, em diferentes proporções, a um aumento do risco cardiovascular do tipo aterotrombótico¹.

Posteriormente a esta revisão, foram publicados diversos estudos com o objetivo de esclarecer o risco cardiovascular dos diferentes AINEs disponíveis. O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comitê científico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), constituído por representantes de todas as agências nacionais europeias, finalizou recentemente a revisão desses estudos.

Estudos revisados e conclusões para os AINEs-t

As informações analisadas nesta revisão procedem de metanálise de ensaios clínicos e estudos observacionais, assim como de diversos estudos observacionais recentemente publicados. Há também informações oriundas do projeto de investigação independente *Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS)*. Os AINEs-t incluídos nesses estudos são fundamentalmente os mais utilizados: diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.

Ibuprofeno

Para o ibuprofeno, existem certas inconsistências entre os estudos no que diz respeito

ao risco de ictus¹. De modo geral, os resultados dos estudos observacionais mostram que ibuprofeno se associa a um ligeiro aumento de risco cardiovascular quando se compara com naproxeno, sendo este, inferior ao observado para o diclofenaco e coxibes. Ainda que os dados tenham certas limitações, novamente mostram que a administração de doses diárias de ibuprofeno de até 1.200 mg, parecem mais seguras que o uso de doses superiores.

Naproxeno

Para naproxeno, os resultados são consistentes com as conclusões estabelecidas em 2006. Recentes metanálises de ensaios clínicos mostraram risco mais baixo do naproxeno em comparação aos AINEs inibidores da COX-2 (coxibes) e risco similar em relação ao placebo. Ainda que os resultados de metanálises de estudos observacionais mostrem um ligeiro aumento do risco, naproxeno seria o AINE-t com menor risco de efeito cardiovascular do tipo aterotrombótico. Esses resultados se confirmam em estudos individuais. Por outro lado, deve-se levar em conta que em estudos epidemiológicos, naproxeno está relacionado com maior risco de reação adversa gastrointestinal do que o diclofenaco e o ibuprofeno.

Diclofenaco

Em relação ao diclofenaco, estudos recentes apontam para um maior risco cardiovascular quando comparado a outros AINE-t, e,

1 Ictus é uma convulsão, acidente vascular cerebral, pancada ou ataque súbito².

similar ao observado com os coxibes. Meta-análises de ensaios clínicos indicam um risco similar ao obtido para os coxibes como grupo ou para o etoricoxibe. As metanálises de estudos observacionais mostram um risco superior para o diclofenaco quando comparado ao celecoxibe e a outros AINEs-t (7-9). Estes resultados foram também observados em estudos epidemiológicos individuais. No que tange ao efeito da dose de diclofenaco sobre o risco cardiovascular, a informação, ainda que limitada, parece indicar que o risco cardiovascular aumenta com doses superiores a 100 mg/dia. Por outro lado, deve-se levar em conta que, ainda que o perfil de risco cardiovascular possa ser mais desfavorável para diclofenaco quando comparado com naproxeno ou ibuprofeno, o aumento do risco observado é moderado. Para outros AINEs-t, os dados disponíveis procedentes de estudos recentes ainda são insuficientes para concluir sobre o risco aterotrombótico, porém, não se pode excluir um aumento do risco associado ao seu uso.

Conclusões da Revisão

A evidência científica procedente dos estudos recentes confirmam as conclusões estabelecidas em 2006, as quais indicam um ligeiro aumento do risco cardiovascular do tipo aterotrombótico associado aos AINEs-t, em particular quando se utilizam doses elevadas, durante períodos de tempo prolongados. Para ibuprofeno e naproxeno, os dados recentemente publicados estão de acordo com a informação da bula espanhola. No Brasil, uma das apresentações que contém o ibuprofeno (Advil®, Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda), por exemplo, contém na bula a seguinte informação: “o uso contínuo pode aumentar o risco de ataque cardíaco ou derrame cerebral”. Há também, na bula brasileira, um alerta de que os efeitos adversos podem ser minimizados administrando-se o medicamento sob a menor dose e pelo menor tempo necessários³. Já para o diclofenaco, o Comitê de Avaliação de Riscos de Farmacovigilância europeu (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) deverá avaliar a informação

disponível, procedente de dados publicados e não publicados, com o objetivo de avaliar se são necessárias medidas regulatórias ou de prevenção de riscos adicionais, aos já estabelecidos atualmente.

Recomendações da AEMPS:

- O balanço risco/benefício dos AINEs continua sendo positivo, quando utilizados de acordo com as condições autorizadas.
- Os AINEs devem ser utilizados sob as mínimas doses eficazes e durante o menor tempo possível para controlar os sintomas, de acordo com o objetivo terapêutico estabelecido.
- A prescrição e seleção de um AINE devem ser fundamentadas nos perfis globais de segurança de cada um dos medicamentos e em função dos fatores de risco cardiovascular e gastrointestinal de cada paciente.

Finalmente, recorda-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas às unidades de farmacovigilância.

Referências

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2012 - Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados [Internet]. [citado 26 de junho de 2013]. Disponível em: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_15-2012.htm
2. Dicionário Médico Ilustrado Dorland. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda; 1999.
3. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento Advil®. [acesso em 28.06.2013] Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26723-1-0%5D.PDF>

Dia-a-dia

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

Pergunta 1

Por gentileza, gostaria de obter informações sobre o uso de fenitoína por jejunostomia. Faço parte de uma equipe de terapia nutricional e temos um paciente portador de paralisia cerebral (rapaz de 16 anos) que faz uso de vários medicamentos e entre eles a fenitoína. Está prevista uma jejunostomia para ele porque vem apresentando vômitos recorrentes. A minha preocupação é quanto à absorção deste fármaco pelo jejuno, se é muito baixa.

Resposta

Fenitoína é um anticonvulsivante, derivado da hidantoína, que exibe propriedades antiarrítmicas similares às da lidocaína¹.

Fenitoína é eficaz no tratamento de crises parciais simples e complexas, com ou sem generalização secundária, e de crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Em estado de mal epilético é administrada em sequência a diazepam. O risco de bloqueio atrioventricular (A-V) e de outras arritmias contraindica seu uso em pacientes cardiopatas e em idosos com estado de mal epilético. É necessário monitorar as concentrações plasmáticas para ajuste de doses e detecção de efeitos tóxicos².

Fenitoína e seu sal sódico são administrados por via oral. O sal sódico de fenitoína também pode ser administrado por injeção intravenosa (IV) direta (bolo) para o tratamento inicial do estado epilético e como profilaxia para convulsões durante neurocirurgia. A injeção IV de fenitoína sódica deve ser feita preferencialmente dentro de uma grande

veia, por meio de agulha de grande calibre ou cateter IV. Geralmente, não é recomendado o uso de fenitoína por infusão IV, por causa da possibilidade de ocorrer precipitação. No entanto, alguns clínicos sugerem que a infusão IV é possível, desde que as precauções apropriadas sejam tomadas, como, por exemplo, a utilização de fluido adequado para infusão (ex.: cloreto de sódio a 0,9%) e o uso de solução suficientemente diluída (ex.: menos de 6,7 mg/mL). A infusão deve ser iniciada imediatamente após a preparação e deve ser administrada completamente, dentro de um período relativamente curto, usando um filtro de linha de 0,22 µm e observando a mistura cuidadosamente.

Alternativamente, fosfenitoína sódica (Ce-rebyx® Pfizer), um pró-fármaco de fenitoína, pode ser administrado por infusão IV³.

A via intramuscular não é recomendada. Ainda que a absorção intramuscular após a administração seja provavelmente completa, ela é errática, devido à precipitação de fenitoína no local da injeção (no músculo)¹.

Estudos utilizando o Dilantin® mostram que, usualmente, fenitoína e seu sal sódico são completamente absorvidos pelo trato gastrointestinal³.

Fenitoína é um ácido fraco, pouco solúvel em água e com absorção lenta; o pico da concentração plasmática demora várias horas, a partir da administração por via oral¹.

O alcance do pico da concentração plasmática é dependente do produto (forma farmacêutica) e da dose. A solução e os comprimidos mastigáveis são mais rapidamente absorvidos do que as cápsulas. No entanto, cápsulas de fenitoína genérica são absorvidas mais rapidamente que Dilantin® Kap-

seals. Por exemplo, dose única de Dilantin® Kapseals de 400 mg, 800 mg e 1.600 mg alcança concentração plasmática máxima em aproximadamente 8, 13 e 30 horas após a administração, respectivamente¹.

Fenitoína sódica possui pK_a entre 8,03 e 8,33⁴.

Como os fármacos, em sua maioria, são ácidos fracos ou bases fracas, estarão mais ou menos ionizados no meio biológico, dependendo da constante de acidez (K_a) e do pH do meio em que se encontram. Considerando-se que a forma não ionizada de um fármaco é mais lipossolúvel do que a forma ionizada, o K_a da substância e o pH do meio são dois parâmetros que influem diretamente na passagem do mesmo através das membranas biológicas e, portanto, estes dois parâmetros são determinantes nos processos de absorção, transporte e excreção do mesmo⁵. É possível prever, qualitativamente, apenas com base na reação do fármaco com a água, em que pH a relação das concentrações de formas não ionizadas e ionizadas será maior e, dessa forma, avaliar, por exemplo, em que parte do trato gastrointestinal será mais efetiva sua absorção⁵.

Para cada fármaco, há um valor de pH do meio em que 50% estão em forma ionizada. Esse valor corresponde à constante de dissociação (pK_a). Qualquer pH diferente desse origina proporções diversas das formas ionizadas e não ionizadas. Assim, em um meio rico em íons hidrogênio (como o suco gástrico), os ácidos fracos (doadores de prótons) se dissociam pouco, permanecendo predominantemente em forma apolar, mais lipossolúvel e com melhor capacidade de difusão⁶.

A solubilidade dos fármacos é uma propriedade importante para sua absorção. Fármacos pouco solúveis em água não são absorvidos adequadamente, não atingindo concentrações plasmáticas ideais. Por sua vez, fármacos muito hidrossolúveis não atravessam as membranas plasmáticas por difusão passiva, que é o principal processo de absorção⁷.

A absorção depende também da lipossolubilidade do fármaco, uma vez que esta propriedade está relacionada com a passagem

através das membranas lipídicas. Para as moléculas ácidas ou básicas, sua lipossolubilidade também será influenciada pelo grau de ionização, este, determinado pela constante de dissociação (pK_a) e pelo pH do meio. A maioria dos fármacos é constituída por ácidos fracos ou bases fracas, razão pela qual seus valores de pK_a e o pH dos compartimentos onde se encontram serão muito importantes para saber sobre a sua absorção. Os principais compartimentos do trato gastrointestinal onde ocorre a absorção são o estômago (menor proporção) e o intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo). Os valores de pH desses compartimentos são:

- estômago [1 a 3,5 (noite: 1,3)];
- duodeno (5 a 7);
- jejuno/ íleo (7 a 8).

Normalmente, a maioria dos fármacos é absorvida no intestino. No entanto, os ácidos fracos e as substâncias neutras podem ser absorvidos, em determinada proporção, no estômago⁷.

Conclusão

Diante das informações acima, podemos supor algumas questões em relação à absorção da fenitoína a partir do jejuno. Sendo a fenitoína um ácido fraco, pode ser absorvida em determinada proporção a partir do estômago. O pK_a da fenitoína está entre 8,03 e 8,33 e o pH do jejuno está entre 7 e 8. Em pH 8, cerca de 50% da fenitoína se encontram sob forma ionizada. Sendo assim, no valor de pH encontrado no jejuno (que é similar ao valor da constante de dissociação da fenitoína), pode-se dizer que haverá menor absorção do que se o medicamento fosse administrado a partir do estômago, ainda que não seja possível determinar em porcentagem, o quanto do medicamento será de fato absorvido.

Não foi encontrado, em base de dados de registro de medicamentos no Brasil, fosfenitoína sódica, o qual poderia ser administrado por infusão IV, sem a ocorrência de problemas em relação à precipitação do fármaco. Para a administração de fenitoína por infusão IV, muitas são as precauções requeridas devido à possibilidade de precipitação do fármaco durante o procedimento.

Não havendo outra possibilidade, orientamos que a administração de fenitoína a partir do jejuno seja acompanhada do monitoramento da concentração plasmática do fármaco, a fim de se certificar quanto ao alcance da dose terapêutica. Por outro lado, pode-se lançar mão da administração IV do medicamento, desde que realizada por equipe especializada e com todas as precauções já mencionadas.

Referências

1. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics: pocket reference. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1993.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência,

Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. 2010. [Internet]. 02 ed. Brasília:Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf

3. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda, Maryland, USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.
4. Trissel LA. Trissel's: Stability of Compounded Formulations. 4ª ed. Washington: American Pharmacists Association; 2009.
5. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
6. Fuchs F, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2010.
7. Trindade ACLB. Propriedades Físico-Químicas e Ação dos Fármacos. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: http://people.ufpr.br/~qmf/index_arquivos/propriedadesficioquimicas.pdf

Pergunta 2

Farmacêutico de uma Secretaria de Estado da Saúde solicita parecer sobre o tempo de validade das insulinas NPH e regular, após primeiro uso, em ambiente domiciliar.

Resposta

Diabetes *mellitus* é uma alteração metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e alterações do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, resultantes de defeitos na secreção ou ação de insulina ou ambos¹. As diversas formas de insulina são empregadas no tratamento de diabetes mellitus, tipo I e tipo II. A insulina isófana é também conhecida como insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)¹. Em relação aos termos *prazo de validade* e *prazo de uso*, é importante a apresentação de seus conceitos:

Prazo de validade é o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos². É o período de tempo no qual a preparação permanece estável quando armazenada sob as condições recomendadas³. O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indicar mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia desse mês. As condições

em relação ao armazenamento e transporte, especificadas pelo fabricante, devem ser mantidas². Segundo a RDC Anvisa 67/2007, prazo de validade é o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade, na embalagem adotada e estocado nas condições recomendadas no rótulo⁴.

Prazo de uso refere-se ao período após a abertura da embalagem primária, no qual o medicamento será usado. Ao abrir a embalagem do medicamento para uso (especialmente a embalagem primária), este adquire a característica extemporânea. Isso é devido ao fato de que as condições de exposição, manuseio, utilização e de armazenamento, pelo usuário, podem envolver fatores de risco que não foram avaliados previamente nos estudos de estabilidade². Após a abertura, o medicamento passará a ter uma data limite para uso, ou *prazo de uso*, que poderá variar de horas, dias, até meses, dependendo do fármaco, dos componentes da formulação, do tipo de forma farmacêutica (se sólida, líquida ou semissólida), do processo de manipulação, da embalagem, das condições ambientais e de armazenamento, entre outros. Por essas razões, não é possível generalizar uma data limite de uso para todos os produtos².

O que se recomenda é, pois, recorrer às informações do fabricante acerca da validade

e estabilidade do medicamento após a abertura de sua embalagem primária.

Segundo monografia sobre insulina humana NPH e insulina humana regular, que consta no Formulário Terapêutico Nacional⁵, estas insulinas devem ser armazenadas sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C, mantendo-se o frasco fechado e ao abrigo de ar e da luz. Após aberto, o frasco pode ser mantido à temperatura ambiente, entre 15 °C e 30 °C, ou sob refrigeração, atentando para aquecer entre as mãos antes de administrar.

Ao se analisar a bula da insulina isófana (NPH) da marca Biohulin® (Biobrás), o fabricante informa o seguinte em relação às condições de armazenagem e o seu prazo de uso: deverá ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C), mas nunca no congelador. Não utilizar o produto caso tenha sido congelado. Quando *em uso*, o frasco pode ser mantido fora da geladeira, em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C) e ao abrigo da luz solar. Nestas condições, o frasco pode ser mantido por até seis semanas. Recomenda-se o uso contínuo do frasco⁶.

O mesmo pode ser observado na bula da insulina regular Humulin®R (Lilly): deve-se guardar o frasco de Humulin®R em um refrigerador (2°C a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições, o *prazo de validade* é de 36 meses. Não use Humulin®R se tiver sido congelado. Se não for possível a refrigeração, você pode manter o frasco de Humulin®R que *está sendo usado* em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz solar direta. Após um período de 28 dias, deve-se jogar fora o frasco, mesmo se este ainda contiver insulina. Após aberto, válido por 28 dias⁷.

Conclusão

Considerando-se que as insulinas oferecidas por esta Secretaria não necessariamente serão das marcas apresentadas nestes dois exemplos, e pela impossibilidade de se generalizar ou prever os prazos de uso dos medicamentos em geral, recomendamos que sejam sempre consultados os fabricantes dos medicamentos em questão para dirimir este tipo de dúvida.

Referências

1. Fuchs F, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2010.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão de Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
3. Gennaro A, Marderosian A, Hanson G, Medwick T, Popovich N, Schnaare R, et. al. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC 67 out 8, 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias [Internet]. Disponível em: http://www.farmacopia.ufg.br/uploads/130/original_RDC_67_de_2007.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. 2010. [Internet]. 02 ed. Brasília:Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
6. Biobrás. Bula Biohulin® [Internet]. Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/media/bulas/bio-N10ml.pdf>.
7. Eli Lilly do Brasil. Bula Humulin R [Internet]. disponível em: https://www.lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula_HumulinR_Frasco_Pac_CDS10ABR08_20set11_v6.0.pdf

Novas Publicações

Diretrizes para a elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

A revisão sistemática (RS) é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Por se tratar de método explícito e sistemático para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são tipos de estudos produzidos por meio de uma metodologia confiável, rigorosa e auditável. Os métodos estatísticos – metanálises, normalmente são inseridos na análise e síntese dos resultados, permitindo aumentar a amostra e a precisão dos desfechos avaliados.

O objetivo deste documento é apresentar os principais conceitos, utilizando uma linguagem mais simples e acessível para profissionais da área da saúde, que estejam ou não

familiarizados com a metodologia de revisões sistemáticas e de metanálises.

A diretriz aborda as quatro fases da revisão sistemática: planejamento, condução, interpretação e relato. Ela ainda detalha alguns conceitos fundamentais necessários à condução da revisão sistemática, na forma de apêndices.

A importância da publicação de diretrizes está em orientar e padronizar a elaboração e condução de uma revisão sistemática de qualidade, principalmente devido à lacuna que encontramos na literatura nacional em relação a este tipo de estudo.

Esta publicação está disponível para acesso livre em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf

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