



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

# FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XII • Número 01 • jan-fev/2007

## Do factóide à evidência: busca de informações para ajudar o paciente no uso racional dos medicamentos – Parte 1

Emília Vitória da Silva e Carlos C. F. Vidotti

### O contexto atual

A qualidade da informação sobre medicamentos pode variar de acordo com a sua origem, atualização, processo editorial de elaboração, interesses do provedor, entre outros, mas sempre exerce influência sobre o uso dos medicamentos.<sup>1</sup> O ideal seria que entidades que não recebem incentivos da indústria farmacêutica produzissem informação de forma independente. Contudo, seja pela escassez dessas entidades ou pela sobreposição dos interesses econômicos, o que se observa, normalmente, é que a principal fonte de informação sobre medicamentos disponível para os profissionais da saúde é aquela produzida pela indústria farmacêutica, com viés comercial e interesse de lucro.<sup>2</sup>

A indústria farmacêutica tem interesse em divulgar positivamente os produtos que comercializa, com vistas a obter retorno financeiro, finalidade principal de uma empresa de caráter comercial. Nesse sentido, lança mão de manobras de mercado e exagera nos argumentos e anúncios publicitários em favor dos seus medicamentos, o que dificulta a identificação do real valor inovador dos fármacos.<sup>3</sup> De acordo com a *International Society of Drugs Bulletins (ISDB)*, um tratamento é considerado inovação terapêutica quando beneficia o paciente, quando comparado a outras opções previamente existentes, devendo-se, para tanto, considerar eficácia, segurança e conveniência na administração (ajuda aos pacientes para o bom uso).<sup>1, a</sup>

Dentre muitas estratégias – transparentes e camufladas – que a indústria farmacêutica utiliza para divulgar e elevar a venda dos medicamentos, estão as tradicionais visitas de propagandistas (representantes) a consultórios médicos e doações de brindes variados, que podem ser desde blocos de prescrição, equipamentos de informática, patrocínio de jantares em restaurantes luxuosos e participações em congressos. Além destas, se observa algumas mais modernas e ousadas, como intensificação de ação sobre formadores de opinião, o comércio da doença – em que o médico busca convencer o doente a utilizar um fármaco como prevenção – e o uso do prescritor como agente de venda de medicamentos, pela distribuição de “cartão-fidelidade”, que garante “descontos” ao paciente em farmácia designada pelo produtor.<sup>3</sup>

Pode-se notar, ainda, jornalistas não especializados e agências de imprensa ajudando a indústria nessa estratégia, por redigir e publicar matérias em jornais e revistas com informação tendenciosa e sem independência.<sup>3</sup> A melhor evidência sobre

eficácia de medicamentos provém de ensaios clínicos randomizados (ECR) em humanos, em que se compara a eficácia e a segurança de um fármaco com placebo ou um outro fármaco usado para tratar uma determinada doença ou condição – idealmente, deve-se comparar um fármaco novo com a terapia de escolha para tratar a doença. Contudo, nem sempre a imprensa leiga se baseia nesses tipos de estudos para fundamentar suas matérias, ou, quando o faz, só divulga os aspectos positivos dos medicamentos. Até as limitações inerentes aos ensaios clínicos são usadas, pela indústria farmacêutica, para promover positivamente seus produtos.<sup>b</sup>

Diante dessa realidade, o grande desafio dos profissionais da saúde, incluindo o farmacêutico, é avaliar criticamente a literatura,<sup>4</sup> conhecer as fontes de informação independentes sobre medicamentos e saber manejá-las, para melhor orientar seus pacientes e, conseqüentemente, e auxiliá-los no uso adequado dos medicamentos.

### Reagindo e vencendo o desafio

Manter-se atualizado no aspecto científico e profissional é uma exigência importante da profissão farmacêutica.<sup>4</sup> Mas, como apresentado acima, há muitas barreiras.

Para atender a essa demanda, esta sendo ministrado, no Curso “Exercício Profissional Diante dos Desafios da Farmácia Comunitária: fisiopatologia, terapêutica e informação sobre medicamentos”, o módulo denominado “Informação para o Uso Racional dos Medicamentos”, por técnicos do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – Cebriim/CFF (Ver Boletim Farmacoterapêutica, Ano XI, Número 01, jan-fev/2006, e sítio do CFF <http://www.cff.org.br>). Este módulo é dividido em quatro partes, representadas, cada uma, por aulas expositivas e abordagem prática, descritas sumariamente a seguir:

- Primeira aula: “Avaliação crítica da informação científica”, em que se demonstra como a informação sobre medicamentos é originada, os tipos de estudos que são realizados em cada etapa do desenvolvimento do medicamento, incluindo os ensaios clínicos randomizados e suas limitações, estudos de farmacovigilância (pós-registro), e a importância em saber avaliar o que está acessível a profissionais e pacientes, inclusive notícia pseudocientífica que é veiculada em revistas e jornais não científicos.

<sup>a</sup> A ISDB promove a publicação de informação independente de boa qualidade sobre medicamentos e terapêutica para profissionais da saúde e população, em todos os países. Em 2001, um Grupo de Trabalho dessa sociedade publicou a “Declaração da ISDB sobre o avanço terapêutico no uso dos medicamentos”, documento que orienta sobre o processo de identificação de uma inovação terapêutica. A tradução integral desse documento está disponível em: Boletim Farmacoterapêutica, Ano VII, Num. 03, Jun-Jul/2002; acesso gratuito em <http://www.cff.org.br>, na Seção Cebriim/CFF.

<sup>b</sup> Por serem realizados em situações de estrito controle, excluir mulheres, idosos, crianças e pacientes com co-morbidade, avaliar reduzido número de pacientes e por curto período de tempo, em situações em que há a ação de um só medicamento, os ECR podem não reproduzir a realidade da prática da clínica médica, o que diminui sua validade externa e sua completa aplicabilidade na vida real. Mas não se deve esquecer que, apesar de suas limitações, os ECR são, hoje, fonte da melhor evidência para determinar a indicação de um fármaco.



Como o tempo reservado para falar sobre este amplo e complexo assunto é limitado, são apresentadas aos alunos sugestões de artigos para leitura e melhor entendimento do tema, todos os artigos têm acesso gratuito.

- Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev Ass Méd Bras. 45(30): 237-41. 2000. Disponível gratuitamente em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-4230200000300009&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230200000300009&lng=es&nrm=iso). Acessado em 29/01/2007.
- Lopes AC. Desenho metodológico e suas implicações na qualidade da evidência: cuidados básicos antes de ler um artigo. Psychiatry on line Brasil. 4(2). 1999. Disponível gratuitamente em <http://www.polbr.med.br/ano99/qualid.php>. Acessado em 23/02/2007.
- Lopes AC. Avaliando resultados de ensaios clínicos: noções práticas para o profissional de saúde mental. Psychiatry on line Brasil. 4(3). 1999. Disponível gratuitamente em <http://www.polbr.med.br/ano99/evba0399.php>. Acessado em 23/02/2007.
- Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, L Wannmacher, MBC Ferreira. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2004: p. 8-21.
- Justo LP, Soares BGO, Calil HM. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. J Bras Psiquiatr 2005; 54(3): 243-47. Disponível em <http://www.ipub.ufrj.br/jbp.htm>. Acessado em 23/02/2007.
- Segunda aula: “Conhecendo as fontes de informação sobre medicamentos”, em que são apresentadas referências confiáveis e de fácil acesso, impressas e eletrônicas – acessíveis pela Internet, e que podem ajudar o farmacêutico a resolver casos do seu dia a dia na assistência ao paciente.
- Terceira aula: “Avaliação de Informações sobre Saúde na Internet”, em que é mostrado o panorama atual da Internet e os riscos inerentes à busca de informações médicas na Web. São demonstradas as características que devem ser observadas em páginas da Internet que divulgam informação médica sobre saúde.
- Quarta aula: “Sistema on line de Informação sobre Medicamentos”, aula em que essa base de dados é apresentada e os alunos são instruídos em como utilizá-la, incluindo resolução de casos clínicos. Maiores informações sobre este sistema podem ser obtidas em Boletim Farmacoterapêutica, Ano XI, Número 02, mar-abr/2006, disponível em <http://www.cff.org.br>.

O conteúdo do módulo foi estruturado de modo que, após sua conclusão, o aluno tenha condições de avaliar criticamente a informação sobre medicamento e terapêutica, manusear os sítios da Internet sugeridos para pesquisa e analisar aspectos

qualitativos de outros sítios; além disso, conhecer e saber manusear o Sistema on line de Informação sobre Medicamentos.

## Cuidados ao buscar informação sobre saúde na Internet

Diversos sítios (*sites*, em inglês), de procedência variada, podem ser acessados pela *World Wide Web* (*Web*), desde centros de pesquisas e universidades muito qualificados ou revistas científicas com processo de revisão por pares (*peer review*), até comunicados não profissionais, alguns completamente anônimos, ou propagandas de produtos para saúde.<sup>6</sup> E é nessa variedade de origem que residem alguns problemas relacionados à busca de informação sobre saúde pela Internet: a qualidade e confiabilidade do conteúdo.

Portanto, cuidado especial deve ser tomado quando se deseja buscar informação sobre saúde pela *Web*, uma vez que diversos estudos demonstraram problemas com a qualidade do conteúdo disponibilizado em sítios da Internet.<sup>7, 8, 9, 10</sup>

Esse contexto, considerado por alguns autores até como um problema de saúde pública,<sup>11</sup> motivou diversas iniciativas no sentido de garantir a qualidade das informações apresentadas em sítios da Internet.<sup>12</sup>

No Brasil, o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, por meio da Resolução Nº 97, de 20 de fevereiro de 2001, publicou o “Manual de Princípios Éticos para Sites de Medicina e Saúde na Internet”. De acordo com este documento, “as organizações e os indivíduos responsáveis pela criação e manutenção de sites de Medicina e Saúde devem oferecer conteúdo fidedigno, correto e de alta qualidade, protegendo a privacidade dos cidadãos e respeitando as normas regulamentadoras do exercício ético profissional da medicina.” Para cumprir estas exigências, os sítios devem conter as seguintes características: transparência, honestidade, qualidade, consentimento livre e esclarecido, privacidade, ética médica, responsabilidade e procedência.<sup>13</sup>

No exterior, o número de iniciativas é bem maior. Existem códigos de conduta, selos de qualidade e sistemas de orientação aos usuários. Estes últimos são instrumentos que ajudam os usuários, principalmente os leigos, a verificarem alguns critérios de qualidade – aspectos que devem estar presentes em sítios que provêm informação sobre saúde, como autor do texto, referências bibliográficas, etc.<sup>12</sup> Várias instituições já elaboraram instrumentos dessa natureza, que podem ser acessados nos seguintes endereços: <http://www.quick.org.uk>, <http://www.discern.org.uk>, <http://www.chu-rouen.fr/netscorimg>, <http://www.quick.uk> ou <http://www.mc.uky.edu/Pharmacy/dic/DI%20tool.html>. Em português, não é conhecido instrumento semelhante.

Independente do instrumento escolhido para avaliar determinado sítio da Internet, é importante verificar, sempre, aspectos que denotam qualidade ao texto. No Quadro 1, apresentamos os principais aspectos que devem ser observados em uma página da Web.<sup>6, 7, 13, 14</sup>



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

**Coordenador:**  
Radif Domingos

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

**Secretária:**  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

**Elaboração:**  
Emília Vitória da Silva

**Revisão**

Carlos Cezar Flores Vidotti  
Rogério Hoefler

**FARMACOTERAPÊUTICA**

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

e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



## Quadro 1: Critérios Técnicos de Qualidade que devem estar presentes em um sítio da Internet que divulga informação sobre saúde.

- Autoria: todo texto sobre saúde deve ter um autor responsável pela sua elaboração, e este deve estar discriminado no sítio da Internet.
- Credenciais do autor: além do nome do autor, sua formação profissional e acadêmica também deve ser expressas.
- Data de elaboração do texto: a data em que o texto foi elaborado é essencial para o leitor verificar o grau de atualização.
- Referências bibliográficas: como em qualquer texto técnico, as referências devem informar de onde foram retiradas as informações apresentadas.
- Instituição responsável pela elaboração do sítio: é importante que o leitor saiba qual a instituição que divulga e chancela as informações, se tem interesse comercial ou se é independente.
- Propósito ou intenção da página: é aconselhável que se observe se o sítio tem interesse em divulgar comercialmente um produto ou não.

Fonte: Fundamentado nas referências de número 6, 7, 13 e 14.

**Na próxima edição, a continuidade desse texto.**

## Referências Bibliográficas

1. WHO Policy Perspectives on Medicines. Promoting rational use of medicines: core components: World Health Organization; 2002.
2. Barros JAC. Políticas Farmacêuticas: a Serviço dos Interesses da Saúde? Brasília: UNESCO / Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
3. Bonfim JRA. Desafios para o controle da propaganda farmacêutica. Boletim Sobravime. 2005-2006 (48-49).
4. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice: a focus on patient care. 2006:87.
5. Vidotti CCF, Silva EV, Hoefler R. Centro de informação sobre medicamentos e sua importância para o uso racional dos medicamentos. In: Gomes MJVdM, Reis AMM, editors. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. p. 311-27.
6. Risk A, Dzenowajis J. Review of Internet health information quality initiatives. J Med Internet Res. 2001;3(4):e.28.
7. Martin-Facklam M, Kostrzewa M, Schubert F, Gasse C, Haefeli W. Quality markers of drug information on the Internet: an evaluation of sites about St. John's Wort. Am J Med. 2002;113(9):735-40.
8. Griffiths KM, Christensen H. Quality of web based information on treatment of depression: cross sectional survey. British Medical Journal. 2000 16 December 2000;321:1511-5.
9. Abelhard K, Obst O. Evaluation of medical Internet sites. Methods of Information in Medicine. 1999;38:75-9.
10. Hainer M, Tsai N, Komura S, Chiu C. Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. Ann Intern Med. 2000;133(11):877-80.
11. Eysenbach G. Infodemiology: the epidemiology of (mis)information. Am J Med. 2002 15 December- 2002;113:763-65.
12. Wilson P. How to find the good and avoid the bad or ugly: a short guide to tools for rating quality of health information on the Internet. BMJ. 2002 9 March-2002;324:598-602.
13. Conselho Regional Medicina do Estado de São, Paulo. Resolução CREMESP Nº 97. D.O.E. 9/03/2001.
14. Silberg W, Lundberg G, Musacchio R. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the internet: Caveat lector et viewer-let the reader viewer beware. JAMA. 1997;277(15):1244-5.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Lei Nº 9787. D.O.U. 19/02/1999.

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>c, d</sup>

## Ibandronato de sódio em osteoporose na pós-menopausa

Bonviva® (Roche); comprimido revestido com 150 mg.<sup>1</sup>

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.<sup>e</sup>

Osteoporose é uma doença crônica e progressiva, caracterizada por diminuição da massa e força óssea, deterioração microarquitetônica, fragilidade óssea e conseqüente aumento no risco de fraturas.<sup>2</sup> A osteoporose constitui importante problema de saúde pública, pela crescente prevalência e risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais associadas, com graves repercussões clínicas e sociais.<sup>3</sup>

A doença é prevalente, principalmente, em mulheres na pós-menopausa, mas também pode ocorrer em ambos os sexos em certas condições de risco, tais como desmineralização óssea, deficiência de calciferol (vitamina D), idade avançada, pouca prática de atividade física, doenças crônicas e uso de medicamentos como corticosteróides.<sup>4</sup> Estima-se que a osteoporose

acometa cerca de 20% das mulheres brasileiras com mais de 50 anos.<sup>5</sup>

A osteoporose é eficazmente diagnosticada por densitometria óssea; entretanto, este método possui baixa sensibilidade para predição de risco de fraturas, não se justificando seu uso como ferramenta de rastreamento populacional em mulheres na menopausa.<sup>3</sup>

A importância clínica das fraturas está intimamente relacionada às complicações associadas. O tipo de fratura influencia a sobrevida. As de colo de fêmur são mais graves, associando-se a excesso de morte em 10% a 20% das mulheres pós menopáusicas no primeiro ano após a fratura. Poucas mortes podem ser atribuídas à fratura de quadril *per se*. A morbidade dessa fratura é principalmente associada à incapacidade de deambulação de forma independente. Dor nas costas, cifose e diminuição da estatura são as principais conseqüências de fraturas de vértebras.<sup>3</sup>

O tratamento tem como objetivo diminuir o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais, justificando-se, portanto, apenas intervenções terapêuticas com eficácia comprovada para esses desfechos.<sup>6</sup> O risco de fraturas pode ser reduzido por medidas não medicamentosas, incluindo manutenção de peso corporal adequado, aumento de caminhadas ou atividades que resultem

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

<sup>d</sup> Metodologia e limitações: Para a elaboração deste texto são consultados artigos científicos e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: *The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novedad Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, Rational Assessment of Drugs and Research, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®*. Anvisa, órgãos regulatórios internacionais. A qualidade dos ensaios clínicos é avaliada pelo método proposto por Jadad (*Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12*), sendo considerados apenas os artigos escritos em inglês, espanhol e português, que obtiveram pelo menos três pontos no algoritmo proposto por Jadad.

<sup>e</sup> **Classificação do medicamento**

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

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

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

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

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





em perda de peso, diminuição do uso de benzodiazepínicos de longa ação, mínima ingestão de caféina e álcool, diminuição do tabagismo e correção de disfunção visual. Também é recomendável alertar os pacientes sobre os riscos de quedas e desenvolver programas individualizados para aumentar a estabilidade física.<sup>7</sup>

O tratamento farmacológico consiste no uso de medicamentos que previnem a perda de massa óssea ou promovem seu aumento. O cálcio é importante na prevenção e tratamento da osteoporose; calciferol é essencial para a absorção intestinal de cálcio.<sup>6</sup> Combinações de calciferol e cálcio, ou análogos de calciferol (alfacalcidol ou calcitriol), isoladamente, reduzem fraturas vertebrais e não-vertebrais, embora estudos apresentem resultados conflitantes. Monoterapia com cálcio ou calciferol não é eficaz na redução de fraturas.<sup>8</sup>

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) também mostrou eficácia na redução de fraturas, causando diminuição de 30% e 50% no risco de fraturas de quadril e coluna, respectivamente.<sup>6</sup> Entretanto, TRH aumenta o risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares.<sup>8</sup>

Os bifosfonados (ex.: alendronato, pamidronato, clodronato, etidronato, risedronato) inibem a reabsorção óssea, reduzindo o recrutamento e a atividade dos osteoclastos e aumentando a apoptose.<sup>6</sup> Etidronato, ibandronato, pamidronato e clodronato podem reduzir fraturas vertebrais.<sup>8-10</sup> Alendronato e risedronato reduzem fraturas vertebrais e não-vertebrais e são considerados fármacos de escolha no tratamento de osteoporose.<sup>2,8,11</sup>

Chesnut III CH *et al.*, 2004,<sup>9,10</sup> publicaram resultados de um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, paralelo, com duração de três anos, que comparou ibandronato oral contínuo (2,5 mg/dia; n = 982) a ibandronato oral intermitente (20 mg a cada 3 meses; n = 982) e placebo (n = 982). Todas as pacientes fizeram uso de suplemento oral diário de calciferol (400 UI) e cálcio (500 mg). Os critérios de inclusão foram: mulheres com idade de 55 a 80 anos, com pelo menos cinco anos de menopausa; densidade mineral óssea de -2,0 a -5,0, em pelo menos uma vértebra lombar (L1 a L4); uma a quatro fraturas vertebrais prevalentes em T4 a L4. Foram definidas, como desfechos primários, a taxa de indivíduos com nova fratura vertebral no período de três anos e a taxa de indivíduos com novas fraturas vertebrais clínicas. As fraturas vertebrais clínicas (sintomáticas) foram significativamente reduzidas pelo ibandronato contínuo, ou intermitente, em relação ao placebo (RR<sup>f</sup> = 0,54; IC95%: 0,32-0,89; NNT<sup>g</sup> = 52); contudo, não houve redução da incidência de fraturas clínicas não-vertebrais (RR = 0,96; IC95%: 0,72-1,27). A taxa de abandono e perda de pacientes foi elevada nos três grupos: ibandronato contínuo (34%), ibandronato intermitente (33%) e placebo (36%).

A eficácia e segurança do ibandronato, em dose única mensal de 150 mg, foram demonstradas em um ensaio clínico de não-inferioridade, randomizado, duplo-cego, envolvendo 1.609 mulheres, com idade de 54 a 81 anos, que estavam em média há 18 anos em menopausa. As mulheres foram submetidas a dose única mensal de ibandronato (100 mg ou 150 mg) ou a dose diária contínua de 2,5 mg. Todas receberam suplementa-

ção diária de calciferol (400 UI) e cálcio (500 mg). O principal desfecho medido baseou-se no aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar, após um ano de tratamento. O ibandronato em dose mensal apresentou eficácia e tolerabilidade similares, comparativamente, à posologia diária.<sup>12</sup>

Há uma potencial vantagem na administração de um bifosfonado, em dose única oral mensal, para promover adesão ao tratamento; contudo, até o momento, não foi encontrado estudo que demonstre eficácia do ibandronato, nessa apresentação, para o desfecho redução de fraturas vertebrais e não-vertebrais, sendo o registro baseado em dados de eficácia para desfechos substitutos, como aumento da densidade mineral óssea. Além disso, não foi encontrado estudo comparativo do ibandronato com alendronato ou risedronato, cujas eficácias estão demonstradas para desfechos primordiais.

Finalmente, a relação custo-benefício não justifica o uso do ibandronato. O custo mensal estimado de tratamento com ibandronato oral é cerca de duas a três vezes maior que com o alendronato, este último já disponível em três produtos genéricos no Brasil.<sup>1,13</sup>

Última revisão: 29.03.2007

## Referências bibliográficas

1. HIS-PROD Medicamentos-Online - Histórico de Registro de Produtos de Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2007.
2. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency; 2003.
3. Wannmacher L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício? Uso racional de medicamentos: temas selecionados 2004;1(7):1-6.
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *et al.* Harrison's: Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
5. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos. RBGO 2003; 25(7):507-12.
6. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
7. Beers MH, Berkow R, (eds.). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Whitehouse: Merck Research Laboratories; 1999.
8. Mosekild L, Vestergaard P, Langdahl B. Musculoskeletal disorders: Fracture prevention in postmenopausal women. Clinical Evidence. BMJ Publishing Group; 2006.
9. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoi-seth A, *et al.* Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 2004; 19(8):1241-9.
10. Center for Drug Evaluation and Research: Division of Metabolic and Endocrine Drug Products (HFD-510). Clinical Review for NDA 21-455: Food and Drug Administration; 2003.
11. Mehta DK, (ed.). British National Formulary: BNF 52; 2006. Disponível em: <http://www.bnf.org/bnf>. Acessado em: 27.02.2007.
12. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, *et al.* Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1- year results from the MOBILE study. Journal of Bone and Mineral Research 2005 March 14;20(8):1315-22.
13. Listagem de Preços. Suplemento K@iros. Ano XIX, N° 219, Fevereiro 2007.

<sup>f</sup> RR = Risco Relativo.

<sup>g</sup> NNT = Número de pacientes necessário tratar para se obter um desfecho clínico (neste caso, prevenção de fratura vertebral sintomática).

**Livraria Científica ERNESTO REICHMANN**  
Desde 1936 Livros Nacionais e Importados

<p><b>Loja 1</b> R. Dom José de Barros, 158 Centro - SP Tels: (11) 3255-1342/3214-3167 Telefax: (11) 3295-7501 e-mail: loja1@tcc.com</p>	<p><b>Loja 3</b> <a href="http://www.brasilbooks.com">www.brasilbooks.com</a> e-mail: loja3@tcc.com</p>
<p><b>Loja 2</b> R. Pedro de Toledo, 597 V. Mariana - SP Tels: (11) 5575-8283/5082-5000 Telefax: (11) 5575-0037 e-mail: loja2@tcc.com</p>	<p><b>Loja 4</b> R. Martiniano de Carvalho, 1085 Paraisópolis - SP Tels: (11) 3284-0959/3285-1750 Telefax: (11) 3284-7308 e-mail: loja4@tcc.com</p>

**MICROMEDEX/DRUGDEX**  
A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.

**dot.lib**

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

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



## Farmacovigilância

### Fitoestrógenos e Hiperplasia Endometrial<sup>h</sup>

#### Em Destaque

- **Ensaios clínicos de curto período têm demonstrado que fitoestrógenos da soja possuem efeito preventivo insignificante nos fogachos. No entanto, esta observação é baseada em baixo nível de evidência.**
- **Um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo envolvendo 300 mulheres durante cinco anos demonstrou que fitoestrógenos estão associados com aumento na incidência de hiperplasia endometrial (3,8% versus 0%).**
- **Na prática, a taxa de risco-benefício dos fitoestrógenos ainda não foi avaliada adequadamente. Seus efeitos no endométrio, e os muitos riscos desconhecidos de tromboembolismo e câncer de mama, podem se sobrepor ao modesto efeito dos fitoestrógenos nos fogachos.**

Fitoestrógenos são extratos de plantas que interagem com receptores estrogênicos.<sup>1</sup> Quatro ensaios clínicos randomizados de curto-prazo, geralmente de qualidade metodológica baixa, avaliaram o efeito de altas doses de fitoestrógenos de soja (50 – 100 mg/dia de isoflavonas) versus placebo, em mulheres pós-menopáusicas. Os resultados foram conflitantes, mas tendem a sugerir efeito preventivo pequeno nos fogachos (prevenção de cerca de dois fogachos por semana).

Sabe-se pouco sobre os riscos associados com uso prolongado de altas doses de fitoestrógenos, especialmente o risco de tromboembolismo e câncer de mama e endometrial (efeitos conhecidos dos estrógenos).

**Hiperplasia endometrial.** Um ensaio clínico randomizado duplo-cego, conduzido na Itália, avaliou o impacto a longo-prazo de fitoestrógenos no endométrio.<sup>2</sup> Esse foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos, por um longo período, dos fitoestrógenos. Um

total de 376 mulheres pós-menopáusicas, sem histerectomia, foram tratadas com um produto à base de soja contendo 150mg de isoflavonas por dia ou placebo. As mulheres fizeram biópsias durante a seleção para o estudo, no 30º mês do estudo, e cinco anos após o tratamento.

319 mulheres realizaram a biópsia após cinco anos. Hiperplasia endometrial foi encontrada em 3,8% das mulheres que tomaram o produto à base de soja, mas em nenhuma das mulheres do grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Nenhuma das mulheres desenvolveu câncer de endométrio.

Hiperplasia endometrial é, geralmente, considerada como uma lesão pré-cancerosa. Hiperplasia endometrial com atipia celular é associada com o aumento do risco de progressão a adenocarcinoma.<sup>3</sup>

Em comparação, estudos epidemiológicos sugerem que o aumento no risco de câncer de endométrio é cerca de 4 casos por 100 mulheres após 10 anos da terapia combinada de estrógenos.<sup>4</sup>

**Repercussão na prática.** A relação risco-benefício dos fitoestrógenos ainda não foi avaliada adequadamente. O seu impacto no endométrio e os possíveis riscos desconhecidos relacionados a tromboembolismo e câncer de mama, devem ser analisados em comparação ao modesto efeito preventivo dos fogachos.

#### Referências bibliográficas

1. Prescrire Rédaction "Lès phytoestrogènes chez les femmes ménopausées. Peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer" *Rev Prescrire* 2003; 23 (242): 603-609.
2. Unfer V et al. "Endometrial effects of long-term t with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study" *Fertil Steril* 2004; 82 (1): 145-148 + 2005; 83 (1): 256-257.
3. "Malignant neoplasms of the endometrium". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed, The Pharmaceutical Press, London 2005: 516.
4. Prescrire Editorial Staff "Risk-benefit balance of post-menopausal hormone replacement therapy" *Prescrire Int* 2004; 13 (71): 106-109.

<sup>h</sup> Texto traduzido, na íntegra, da Revista Prescrire International, edição Vol. 15, Nº 02, Abril 2006: 62-3.

## Portarias

O Ministro da Saúde instituiu, por meio da Portaria 426, de 26 de fevereiro de 2007 (D.O.U. de 27/02/2007), o Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos, a qual tem caráter deliberativo, no âmbito do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde.

As atribuições desse Comitê são as seguintes:

I - identificar e propor estratégias e mecanismos de articulação, de monitoramento e de avaliação direcionadas à promoção do Uso Racional de Medicamentos, de acordo com os princípios e as diretrizes do Sistema Único de Saúde - SUS;

II - propor Diretrizes e Estratégias Nacionais para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos, em consonância com as Políticas Nacionais de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica e a legislação afim;

III - identificar e propor estratégias voltadas à articulação entre órgãos e entidades federais, estaduais, municipais e distritais, instituições de ensino superior, associações, entidades e organismos nacionais e internacionais, direcionadas à promoção do Uso Racional de Medicamentos;

IV - contribuir, por meio da Promoção do Uso Racional de Medicamentos, para a ampliação e a qualificação do acesso a medicamentos de qualidade, seguros e eficazes;

V - contribuir com o aprimoramento dos marcos regulatórios e

a vigilância de medicamentos e serviços farmacêuticos no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS);

VI - propor o Plano Nacional de Capacitação de Profissionais de Saúde para o Uso Racional de Medicamentos;

VII - propor, articular e apoiar ações voltadas ao Uso Racional de Medicamentos junto a gestores, profissionais de saúde, usuários e academia;

VIII - fomentar iniciativas de pesquisa e desenvolvimento científico, tecnológico e profissional relacionadas ao Uso Racional de Medicamentos;

IX - propor diretrizes e colaborar com a consolidação das ações de Farmacovigilância no âmbito da Assistência Farmacêutica e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), estimulando a notificação e a retroalimentação do sistema quanto à segurança e à eficácia dos medicamentos, em consonância com os princípios e diretrizes do SUS; e

X - fomentar o estabelecimento e articular redes colaborativas relacionadas à promoção do uso racional de medicamentos, bem como propor interfaces e cooperação com redes já existentes no País e no exterior.

Este Comitê é composto por representantes indicados por diversos órgãos, compreendendo um titular e um suplente. Maiores informações podem ser obtidas no sítio <http://www.saude.gov.br>

A Portaria Nº 426/2007 revoga a Portaria 1.956/GM, de 26 de agosto de 2006 (D.O.U. de 24/08/2006).



## Dia-a-Dia

### SI nº 018 / 2007

#### Pergunta

Gostaria de saber se os efeitos anti-histamínicos da mepiramina, contida no Engov®, podem causar alguma reação adversa no paciente que faz uso concomitante de álcool.

#### Resposta

Segundo informação da DM Indústria Farmacêutica Ltda., por meio do seu serviço de atendimento ao cliente, o Engov® tem a seguinte composição:

Maleato de mepiramina .....	15 mg
Hidróxido de alumínio .....	150 mg
Ácido acetilsalicílico .....	150 mg
Cafeína .....	50 mg
Excipiente .....	q.s.p.

Mepiramina, derivado da etilenodiamina, é um anti-histamínico com propriedades sedativas e antimuscarínicas.<sup>1</sup> Quando usada como hipnótico-sedativo durante curtos períodos, a dose da mepiramina é 50 mg, à noite.<sup>2</sup>

Os anti-histamínicos, incluindo a mepiramina, podem aumentar os efeitos sedativos de depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo **álcool**, barbitúricos, hipnóticos, analgésicos opióides, ansiolíticos sedativos e antipsicóticos.<sup>1,3</sup> Com isso, podem ocorrer sonolência intensa, comprometimento da visão e da coordenação

motora, que oferecem risco ao desempenho de certas atividades, como dirigir veículo automotor e operar máquinas.<sup>4</sup>

Os efeitos antimuscarínicos também são potencializados pelo uso concomitante com outros antimuscarínicos, como atropina e alguns antidepressivos (tríclicos e inibidores da monoaminooxidase).<sup>1</sup> O efeito mais comum é o ressecamento das mucosas oral e respiratória. Também podem ocorrer obstrução nasal, visão embaçada, retenção urinária e constipação.<sup>4</sup>

Sendo assim, o uso concomitante de Engov® com álcool pode provocar as reações acima descritas e, portanto, deve ser evitado. Além dessa interação potencial, o ácido acetilsalicílico pode aumentar os riscos de sangramento gastrointestinal quando consumido junto com álcool, notadamente em pacientes pré-disponíveis.<sup>3</sup>

#### Referências bibliográficas

- Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village. 2007. Disponível em: [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br) (acesso restrito a assinantes).
- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. 2007 Disponível em: [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br) (acesso restrito a login e senha).
- Stockley HL. Drug Interactions: a source book of adverse drug interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 5th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2000.
- Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 14 th ed. New York: Elsevier; 2000.

## Estabilidade

### SI nº 342 / 2006

#### Pergunta

O medicamento metotrexato 50 mg, injetável, é diluído para qual volume e com qual diluente?

#### Resposta

O metotrexato é um antineoplásico que age como um anti-metabólico do ácido fólico. Possui propriedades imunossupressoras.

O metotrexato liofilizado pode ser reconstituído com água estéril para injeção, Cloreto de Sódio a 0,9% ou glicose a 5%. A solução de Elliott B (\*) é o veículo preferido para sua administração intratecal. Para administração intratecal, usar uma formulação sem conservantes; a mesma deve ser utilizada dentro de 24 horas.

Após a reconstituição, a administração por via intravenosa direta (sem diluição) deve ser feita em 2-3 minutos. Se for por infusão intermitente, diluir em 50-1000 ml de dextrose 5% e administrar em 10 minutos a 24 horas<sup>4</sup>. O metotrexato deve ser infundido em concentração máxima de 2 mg/mL, em 50 mL de diluente, por no mínimo 15 minutos<sup>1</sup>.

Não há um consenso sobre um volume ideal para diluição do metotrexato, variando de acordo com sua indicação e via de administração. Sendo assim, é importante consultar fontes específicas, ou o fabricante, para determinar a concentração final da solução a ser administrada em cada caso em particular.

#### Referências bibliográficas

- Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village. Disponível em [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br), com acesso por login e senha. Acessado em 12/12/2006.
- Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 11th ed. Bethesda: ASHP; 2001.
- Borgsdorf LR, Cada DJ, Convington RT, Generali JA et.al. Drug facts and Comparisons 60th ed. St. Louis, Missouri, 2006.
- Barbarica MJ, Menéndez AM. Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citoestáticos. OPAS, 1997.
- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug information. Bethesda: ASHP; 2003.
- Dorr TD, Hoff DDV. Cancer Chemotherapy Handbook. 2th ed. Appleton & Lange, 1998.

(\*) – Solução de Elliott é constituída de 7,3 mg de NaCl; 0,3 mg de KCl; 0,2 mg de CaCl<sub>2</sub>. 2 H<sub>2</sub>O; 0,3 mg de MgSO<sub>4</sub>.7 H<sub>2</sub>O; 0,2 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.7 H<sub>2</sub>O; 0,8 mg de glicose; 1,9 mg de NaHCO<sub>3</sub> e 0,1 mcg de vermelho de fenol por mL da solução