



## Partição de comprimidos: considerações sobre o uso apropriado

Marcela de Andrade Conti, Camila Carvalho Adelino,  
Lucinda Braz Leite e Sabina Bicalho Vasconcelos

### Introdução

As apresentações de comprimidos disponíveis nem sempre estão em doses apropriadas à prática clínica, sendo um estímulo à partição dos mesmos. Por exemplo, a hidroclorotiazida é disponível em comprimidos de 25 mg e 50 mg, mesmo que estudos tenham demonstrado que esse fármaco apresenta eficácia e menor risco de reações adversas na dose de 12,5 mg.<sup>1</sup> Por isso, mesmo não havendo disponibilidade no mercado, a apresentação de 12,5 mg foi incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2006.<sup>2</sup>

Em 1998, as autoridades reguladoras européias iniciaram uma política desencorajando a partição de comprimidos. Uma possível justificativa é o grande número de relatos de mau funcionamento das fendas nos comprimidos.<sup>3</sup> Partição de comprimidos é prática habitual em instituições de cuidado em saúde, por orientação profissional ou por decisão própria dos usuários.<sup>4,5</sup> Apresenta vantagens, como flexibilização de dose, facilidade de deglutição e redução de gastos com medicamentos, e desvantagens, como dificuldade de partição, divisão em partes desiguais e perda do produto.<sup>5</sup>

**Partição x trituração:** partição consiste na divisão de um comprimido em duas ou mais partes iguais, enquanto trituração é sua redução a pó por atrito contínuo.<sup>22</sup>

### Vantagens

Dentre os fatores que estimulam a partição de comprimidos, o mais comum é a flexibilização de dose. Sua utilidade pode ser relevante, principalmente, para tratamento de crianças e idosos, cujas posologias geralmente não estão contempladas pelas apresentações comerciais disponíveis.<sup>5</sup> Pode ser interessante, também, por permitir início do tratamento com a mínima dose efetiva, implicando em diminuição da ocorrência de reações adversas.<sup>6</sup>

A facilidade de deglutição é a segunda vantagem mais importante da partição de comprimidos, principalmente em idosos, crianças ou quando os comprimidos são grandes.<sup>5</sup>

Reduzir gastos com medicamentos é o terceiro estímulo mais freqüente para se partirem comprimidos. Algumas indústrias farmacêuticas propõem preços semelhantes para diferentes apresentações de um determinado medicamen-

to, possibilitando que um comprimido de maior dose custe menos do que dois equivalentes à mesma dose.<sup>7</sup>

### Desvantagens

Dentre as desvantagens, a dificuldade de partição é um dos problemas mais freqüentemente relatados, principalmente por pessoas idosas e para comprimidos pequenos.<sup>5</sup>

A preocupação mais comumente citada, no entanto, é a desigualdade entre as partes quando há divisão do comprimido, inclusive com o uso de partidores específicos. Essa desigualdade pode resultar em variação de dose, tornando-a maior ou menor do que o necessário. McDevitt *et al.* (1998) realizaram um estudo com subdivisão de comprimidos, mostrando que 41% das partes apresentaram desvios de mais de 10% do peso esperado, e 12% tiveram desvios maiores que 20%. A diferença no tamanho das partes pode ainda ser interpretada pelo paciente como um desvio de qualidade, interferindo na credibilidade do produto.<sup>8</sup>

Outra desvantagem é a perda do produto, que se deve à fragmentação resultante da partição. Conseqüentemente, há perda de fármaco e risco de contaminação de outras pessoas. Alguns estudos mostram que a perda pode ser considerável. Biron *et al.* (1999) relataram perdas maiores que 14% ao se partirem comprimidos ao meio, e maiores que 27% ao dividi-los em quatro partes.<sup>9</sup>

### Aspectos técnicos

Geralmente, a divisão resulta em variação do peso entre as partes do comprimido, podendo alterar o resultado terapêutico, dificultando a determinação da resposta ao tratamento.<sup>4,10</sup>

Nos Estados Unidos, embora não exista padrão estabelecido para partição de comprimidos, a Farmacopéia

### NESTE NÚMERO

- **Partição de comprimidos:** considerações sobre o uso apropriado;
- **Evidência Farmacoterapêutica:** tartarato de vareniclina;
- **Farmacovigilância:** rimonabanto; veraliprida;
- **Novas publicações:** Promoting safety of medicines for children.



Americana (*United States Pharmacopeia – USP*) estabelece critérios para comprimidos inteiros, determinando que a variação de peso ou uniformidade<sup>a</sup> (homogeneidade) de conteúdo de cada comprimido deve estar entre 85 a 115% do declarado.<sup>11</sup> Esses critérios são estendidos para avaliar tais parâmetros em partes de comprimidos partidos.<sup>5</sup> Contudo, a homogeneidade dos comprimidos durante sua produção resulta em melhor consistência do comprimido após a partição.<sup>12</sup>

Em março de 2001, a Farmacopéia Européia foi a primeira a incluir o teste de homogeneidade de conteúdo ou de massa para partes subdivididas de comprimidos sulcados.<sup>5</sup>

Usualmente, a partição é realizada com as mãos, faca ou partidores de comprimidos. Esses últimos são úteis por facilitarem o procedimento e promoverem maior segurança.<sup>5</sup> Entretanto, apesar de aumentarem a precisão do corte, exigem certo grau de destreza manual para posicionar o comprimido.<sup>6</sup> Carr Lopez *et al.* (1995) estudaram a aceitação dos partidores pelos pacientes. A maioria relatou facilidade de uso, não desperdício do medicamento e melhora de adesão ao tratamento. No entanto, 6% não aprovaram essa técnica e sentiram-se desmotivados para o tratamento, sendo que a desigualdade entre as partes foi a justificativa mais freqüente.<sup>13</sup>

Desvios de qualidade importantes são as imperfeições dos sulcos, pois sua forma e profundidade facilitam a divisão manual e reduzem a variação do peso entre as partes.<sup>5,15</sup> Normalmente, comprimidos sulcados são considerados, pelos fabricantes, apropriados para partição e essa condição, realmente, aplica-se à sua maioria. Entretanto, recomenda-se que alguns tipos de comprimido não sejam partidos, conforme a Tabela 1.<sup>6</sup>

**Tabela 1: Tipos de comprimidos cuja partição não é recomendada.**

Tipos de comprimidos	Exemplos
Comprimidos não sulcados	tramadol (Tramadol®)
Comprimidos espessos ou de formato estranho	alendronato sódico (Fosamax D®)
Comprimidos revestidos	nifedipina (Adalat®)
Comprimidos de liberação entérica	pantoprazol (Pantozol®)
Comprimidos de liberação controlada ou prolongada	cefaclor AF (Ceclor AF®)
Comprimidos de estabilidade incerta após a partição <sup>b</sup>	acarbose (Glucobay®)

Fonte: Adaptado de Marriot JL, Nation RL. Splitting Tablets. *Australian Prescriber*. 2002;25 (6):133-5.

Outro problema, identificado por Rodenhuis *et al.* (2004), é a prescrição de partes de comprimidos sem fenda, indicando uma lacuna no conhecimento dos prescritores sobre a ausência de sulcos ou dificuldade de divisão dos comprimidos. Partição por iniciativa do paciente ocorre em 30% dos casos: 13% para facilitar a deglutição e 17% para diminuir a dose.<sup>3</sup>

A orientação aos pacientes é essencial para o sucesso do tratamento. Em um estudo, realizado por Wilson *et al.*

(1996), comparou-se a partição de comprimidos realizada por dois grupos de diabéticos acima de 70 anos. Um grupo recebeu instruções verbais e escritas sobre a partição e o outro não. A uniformidade das partes para o primeiro grupo foi aproximadamente três vezes maior do que no segundo, e a facilidade de execução do procedimento, duas vezes melhor no grupo instruído.<sup>14</sup>

Alguns pacientes, principalmente idosos, apresentam dificuldade em realizar a partição de comprimidos, devendo ser considerada a condição do usuário em relação a esse procedimento ou a necessidade de auxílio.<sup>6</sup>

O armazenamento das partes dos comprimidos também pode interferir em sua qualidade, uma vez que ficam suscetíveis a problemas de estabilidade, como maior friabilidade e fragmentação, adsorção higroscópica e alteração do prazo de validade.<sup>5</sup> Dependendo do fármaco, recomenda-se o descarte da parte não utilizada imediatamente após a partição.<sup>6</sup>

## Estudos sobre partição

Rashed *et al.* (2003)<sup>4</sup> e Nolly *et al.* (2005)<sup>10</sup> avaliaram a partição de três medicamentos: Paxil® (paroxetina 20 mg e 40 mg), Risperdal® (risperidona 2 mg e 4 mg) e Zoloft® (sertralina 100 mg). O critério para avaliação foi o método da Farmacopéia Americana (USP) para determinação da homogeneidade do conteúdo. Os comprimidos foram partidos por técnicos treinados, utilizando-se partidores. No estudo de 2003, obteve-se homogeneidade apenas para Paxil® 20 mg. No outro estudo, todos os medicamentos apresentaram resultados dentro do critério da USP, permitindo sua partição. Os autores atribuíram a melhora do resultado ao modelo do partidor utilizado, com hastes que ajudam no posicionamento do medicamento, e minimizam o movimento durante a divisão.<sup>4,10</sup> Apesar desses resultados, em 1997, o fabricante do Zoloft®, havia publicado uma carta em que não recomendava a divisão do produto para obtenção de doses intermediárias.<sup>16</sup>

Avaliação do impacto da partição na absorção de comprimidos de mononitrato de isossorbida de liberação controlada foi realizada por Stockis *et al.* (2002). Compararam-se eficácia e ocorrência de reação adversa em três grupos: comprimidos de 20 mg três vezes ao dia, 60 mg de liberação controlada uma vez ao dia e 60 mg de liberação controlada dividido em três partes três vezes ao dia. Os resultados demonstraram não haver diferença no padrão de absorção do fármaco entre os grupos com três administrações diárias, ressaltando a importância da qualidade dos sulcos para possibilidade de partição. O estudo não deixou claro se os resultados foram influenciados pela tecnologia utilizada para o revestimento.<sup>17</sup>

Parra *et al.* (2005)<sup>18</sup> demonstraram eficácia, segurança e redução nos gastos com a partição de comprimidos de sinvastatina em metades de várias doses: 5 mg, 10 mg, 20 mg, ou 40 mg.

Alguns estudos apresentam dados que representam exceção em relação aos resultados obtidos em outros, talvez por característica ou tecnologia de produção do medicamento em questão. Por exemplo, Cook *et al.* (2004) estudaram a partição de comprimidos de ciclobenzaprina, dispo-

<sup>a</sup> Uniformidade: característica dos medicamentos em que sua consistência, cor, forma, tamanho, massa, conteúdo de fármaco e outras propriedades não variam de uma dose para outra. Em certas farmacopéias, essa característica denomina-se homogeneidade.<sup>21</sup>

<sup>b</sup> Nota da autora: útil para ajuste de dose, mas não para economia, pois a metade não utilizada deve ser imediatamente descartada.



nível em apresentações de 5 mg e 10 mg do medicamento de referência, e comprimidos genéricos não-sulcados de 10 mg. Os resultados sugeriram melhor resposta terapêutica de comprimidos inteiros de 5 mg, mas o estudo não considerou a recomendação geral de não se partirem comprimidos que não sejam sulcados. Esse estudo apresenta conflito de interesse por ter sido financiado pelo fabricante do medicamento de referência.<sup>19</sup>

Outro estudo<sup>20</sup> comparou a partição de comprimidos de sertralina com um partidor e com as mãos, concluindo que a perda do fármaco é menor quando se utilizam as mãos: 49,3 mg *versus* 39,3 mg, respectivamente. Esses dados não representam os resultados comumente obtidos.

Outros estudos são necessários para avaliar a partição de medicamentos que também possuam relação dose-resposta favorável e janela terapêutica adequada, devendo-se avaliar a aceitação do paciente à partição de comprimidos.

## Recomendações

Dentre os vários fatores que interferem no sucesso do tratamento que inclui a partição de comprimidos, destacam-se os métodos utilizados e a orientação aos pacientes, observando-se a dificuldade de execução e a uniformidade das partes obtidas.<sup>5</sup>

Para partição, é recomendável que o comprimido seja sulcado, apresente baixa toxicidade, janela terapêutica larga, meia-vida relativamente longa, seja custo-efetivo para partição e não tenha revestimento de liberação entérica ou formulação de liberação prolongada.<sup>10,19</sup> Sendo necessária a partição, recomenda-se que seja apenas pela metade, considerando-se que há perda de fármaco proporcionalmente ao número de vezes em que o comprimido é partido.<sup>5</sup>

Decidir pela partição de comprimidos exige cautela, devendo-se avaliar os vários aspectos que envolvem o sucesso desse procedimento, devendo-se observar as seguintes orientações:<sup>6</sup>

- Verifique as informações do produto antes de recomendar a partição de comprimidos;
- Em geral, apenas comprimidos sulcados podem ser partidos;
- Avalie a habilidade do usuário para entender e aderir aos esquemas terapêuticos envolvendo comprimidos partidos;
- Partidores de comprimidos podem ser usados para melhorar a precisão do corte, mas os pacientes devem receber instruções para seu uso correto;
- Pacientes devem ser orientados sobre o armazenamento apropriado de comprimidos partidos.

## Referências

1. HIS-pROD Medicamentos-online - Histórico de Registros de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2007.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
3. Rodenhuis N, Smet PAGMD, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004;21:305-8.
4. Rashed SM, Nolly RJ, Robinson L, Thoma L. Weight variability of scored and unscored split psychotropic drug tablets. *Hospital Pharmacy*. 2003;38(10):930-4.
5. vanSanten E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002;53:139-45.
6. Marriot JL, Nation RL. Splitting Tablets. *Australian Prescriber*. 2002;25(6):133-5.
7. Matuschka PR, Graves JB. Mean dose after splitting sertraline tablets. *Journal Clinical Psychiatry*. 2001;62(10):826.
8. McDevitt AH, Gurst YC. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy*. 1998;18:193-197.
9. Biron C *et al.* Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. *Haemost*. 1999; 82: 1201.
10. Nolly RJ, Rodrigues P, Thoma L. Weight variability of scored and unscored psychotropic drug tablets split by a uniquely designed tablet splitting device. *Hospital Pharmacy*. 2005;40(4):321-5.
11. USP National Formulary: The Official Compendia of Standards. Rockville: U. S. Pharmacopeia. 2003.
12. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer mg, Morreale AP, Plowman BK. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *Am J Health-syst Pharm*. 2004;61:1482-3.
13. Carr-lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am. J. Health-syst. Pharm*. 1995; 52:2707-2708.
14. Wilson MM, Kaiser FE, Morley JE. Tablet breaking ability of older diabetic persons. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1996; 44:106.
15. Rodenhuis N, Smet PAGMD, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing. *Pharm World Sci*. 2003;25(4):173-6.
16. Lawrie MM. Letter to the editor: Splitting tablets. *Australian Prescriber*. 1998;21:7.
17. Stockis A, Bruyn SD, Deroubaix X, Jeanbaptiste B, Jr EL, Nolleaux F, *et al.* Pharmacokinetic profile of a new controlled-release isosorbide-5-mononitrate 60 mg scored tablet (Monoket Multitab®). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002;53:49-56.
18. Parra D, Beckey NP, Raval HS, Schnancky KR, Calabrese V, Coakley RW, *et al.* Effect of splitting simvastatin tablets for control of low-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95:1481-3.
19. Cook TJ, Edwards S, Gyemah C, Shah M, Shah I, Fox T. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprime 10 mg tablets. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2004;44(5):583-6.
20. Matuschka PR, Graves JB. Letter to the editor: Mean dose after splitting sertraline tablets. *Journal Clinical Psychiatry*. 2001;62(10):826.
21. Arias TD. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS. 1999; 223.
22. Anderson DM. Dicionário médico ilustrado Dorland. 28ª ed. São Paulo: Ed. Manole; 1999.



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>





## Evidência Farmacoterapêutica<sup>cd</sup>

### Tartarato de vareniclina como auxiliar na cessação do tabagismo

Champix® (Laboratórios Pfizer Ltda); embalagens contendo comprimidos revestidos com 1,0 mg ou 0,5 mg e 1,0 mg.<sup>1</sup>

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

A exposição ativa ou passiva à fumaça, produzida pela combustão do tabaco, resulta em grandes danos à saúde humana e ao meio ambiente.<sup>2</sup> Diversos e amplos estudos demonstraram a relação entre tabagismo e mortalidade por diversas neoplasias, doenças respiratórias, cardiovasculares, acidente vascular encefálico, entre outras.<sup>2</sup>

No Brasil, estima-se que cerca de 200.000 mortes/ano são decorrentes do tabagismo.<sup>3</sup> Dados epidemiológicos estimam que um adulto jovem que fume por cerca de 10 anos diminui em 5 anos, em média, a sua expectativa de vida, sendo mais de 8 anos de vida perdidos quando o tempo de exposição é superior a 20 anos.<sup>2</sup>

Durante a combustão do cigarro, mais de 4.000 substâncias são liberadas, entre elas a nicotina, principal componente responsável pelo vício.<sup>2</sup>

No mundo, o câncer de pulmão é o que acomete o maior número de pessoas,<sup>4</sup> e cerca de 80% a 90% dos casos estão associados ao tabagismo.<sup>5</sup>

O hábito de fumar aumenta o risco de câncer pulmonar em 20 a 30 vezes em tabagistas de longa data; em fumantes passivos, o risco é aumentado em 30% a 50%.<sup>4</sup>

Não existe quantidade de cigarro considerada segura para o consumo. A taxa de incidência do câncer de pulmão está associada ao consumo de cigarros em um determinado país.<sup>4</sup>

O tabagismo também é um fator de risco para neoplasias de laringe, boca, esôfago, bexiga, pâncreas, rim, cérvix uterina, mortalidade neonatal, nascimento prematuro, diminuição de peso do concepto, doença periodontal, alteração da cor dos dentes, perda de tato e olfato.<sup>2</sup>

Inúmeras substâncias liberadas pelo cigarro proporcionam potenciais interações farmacológicas. Os hidrocarbonetos policíclicos presentes no alcatrão, em especial o benzopireno, induzem biotransformação hepática com consequente diminuição da ação terapêutica de teofina, propranolol, antidepressivos tricíclicos e heparina. Quando associado a anticoncepcionais orais, o cigarro aumenta

consideravelmente o risco de doenças aterotrombóticas, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade.<sup>2</sup>

A suspensão do fumo, em usuários de grandes quantidades, pode induzir síndrome de abstinência, caracterizada por irritabilidade, ansiedade, insônia, inquietude, dificuldade de concentração, cefaléia, aumento do apetite, queixas gastrointestinais e grande desejo de fumar.<sup>2</sup>

Há diversas intervenções não-farmacológicas e farmacológicas disponíveis para promover o abandono do tabagismo. Entre as medidas não-farmacológicas, incluem-se aconselhamento por profissionais de saúde e medidas de restrição social ao consumo de cigarros.<sup>2</sup> Entre as medidas farmacológicas, estão: nicotina, bupropiona, nortriptilina<sup>2</sup> e clonidina.<sup>6</sup>

Nicotina, disponível sob várias formulações, é considerada o fármaco com melhor relação risco-benefício<sup>7</sup> e promove redução dos sintomas fisiológicos e psicomotores da síndrome de abstinência.<sup>8</sup> Contudo, há pouca evidência sobre o seu papel em indivíduos que fumam menos de 10 a 15 cigarros por dia.<sup>8</sup>

Todas as formas comerciais de nicotina são efetivas como suporte na promoção ao abandono do tabagismo.<sup>2,8</sup> Entretanto, somente cerca de 16% dos pacientes tratados com nicotina permanecem abstinentes após um ano, comparado com cerca de 10% daqueles tratados com placebo.<sup>7</sup>

Muitos fatores limitam o uso da goma de mascar de nicotina em alguns fumantes, incluindo efeitos adversos gástricos e orais, comprometimento da absorção quando associada a café ou bebidas ácidas, utilização inadequada, além do risco de transferência da dependência do cigarro para a goma de mascar.<sup>8</sup> O objetivo primário do tratamento com nicotina é o abandono definitivo do tabagismo e não o uso crônico do medicamento.<sup>7</sup>

Os antidepressivos bupropiona e nortriptilina apresentam benefício no abandono do tabagismo, com eficácia superior a placebo.<sup>2,9</sup> Embora a clonidina também apresente algum benefício, seus efeitos adversos limitam o uso.<sup>6</sup>

Para promover abandono do tabagismo, o uso de um agonista parcial do receptor de acetilcolina é lógico se o mesmo apresentar benefício similar a um agonista total (nicotina), mas com menos efeitos adversos. Vareniclina é o primeiro agonista parcial do receptor de acetilcolina com esta indicação.<sup>7</sup>

Duas revisões sistemáticas<sup>10,11</sup> com meta-análise avaliaram a eficácia de diferentes terapias farmacológicas para cessação do tabagismo, incluindo a vareniclina. Em ambas

<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.

<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 ensaios clínicos randomizados, escritos em inglês, espanhol ou português, que alcançam 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.

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

<sup>g</sup> NNT = Número de pacientes necessário tratar para se obter um desfecho clínico (neste caso, abstinência ao cigarro um ano após tratamento).



revisões foram incluídos três ensaios clínicos comparando vareniclina a bupropiona e a placebo.<sup>12-14</sup> Para o desfecho primário avaliado, taxa de abstinência um ano após tratamento, a vareniclina apresentou-se marginalmente superior à bupropiona [RR<sup>f</sup> = 0,92 (IC 95%: 0,88-0,96); NNT<sup>g</sup> = 14 (IC 95%: 9-28)]. Os efeitos adversos mais frequentes para o tratamento com vareniclina foram náusea, flatulência e constipação.<sup>10,11</sup> Também são relatados insônia, distúrbios do sono e cefaléia.<sup>11</sup>

É importante salientar que os ensaios clínicos disponíveis comparam vareniclina a placebo e a bupropiona. A bupropiona apresenta relação risco-benefício desfavorável na cessação do tabagismo, por isso, o controle mais adequado seria a nicotina, considerada primeira escolha para este fim.<sup>7</sup>

Nos estudos analisados, observou-se diminuição de eficácia da vareniclina em relação à bupropiona nas últimas semanas de acompanhamento, o que poderia ser melhor analisado em novos estudos.

A retirada abrupta de vareniclina aumenta a irritabilidade e distúrbios do sono, sugerindo que o novo fármaco possa produzir dependência física em alguns pacientes.<sup>7</sup> O uso simultâneo de vareniclina e nicotina agrava os efeitos adversos da nicotina.<sup>7</sup> A segurança da vareniclina a longo prazo é desconhecida.<sup>15</sup>

O custo estimado de tratamento diário com a vareniclina é cerca de duas vezes maior que com a nicotina na forma de adesivo transdérmico, mas custa cerca de 30% menos que o tratamento diário com nicotina em goma de mascar.<sup>16</sup>

Última revisão: 30.10.2007

## Referências Bibliográficas

- HIS-pROD Medicamentos Online - Histórico de Registro de Produtos de Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2007. Disponível em <http://www1.i-helps.com/iHelps.aspx> Acesso mediante assinatura. Acessado em: 29.03.2007.
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Tabagismo no Brasil. In: Tabagismo: dados e números. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=dadosnum&link=Brasil.htm>. Acessado em: 29.10.2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em: 30.03.2007.
- Neville A. Respiratory disorders (chronic): Lung cancer. In: Clinical Evidence 2006;15:1-3. BMJ Publishing Group Ltd 2006. Search date September 2005. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com>. Acesso mediante assinatura. Acessado em: 29.03.2007.
- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
- Anonymous. Varenicline: Smoking cessation: no better than nicotine. Prescrire International December 2006; 15(86): 210-2.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
- Ping Wu, Kumanan Wilson, Popey Dimoulas e Edward J. Mills. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health December 2006; 6:300.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library November (Issue 2) 2007. Oxford: Update Software.
- González D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. JAMA July 2006; 296(1): 47-55.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE et al. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. JAMA July 2006; 296(1): 56-63.
- Nides M, Oncken C, González D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R et al. Smoking Cessation with Varenicline, a Selective  $\alpha 4\beta$  Nicotinic Receptor Partial Agonist. Arch Intern Med. 2006; 166: 1561-8.
- Anonymous. Varenicline (Chantix) for Tobacco Dependence. The Medical Letter August 2006; 48 (1241-1242): 66-8.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria Executiva – CMED, Lista de preços de fábrica e máximos ao consumidor. Data de Atualização: 10/09/2007. [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/06\\_04\\_anexo1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/06_04_anexo1.pdf). Acessado em 01.10.2007

## Farmacovigilância

### 1 Rimonabanto

(Acomplia® - Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.)

**Contra-indicado em pacientes com depressão maior**

**Europa.** A *The European Medicines Agency* (EMA) anunciou que o rimonabanto (Acomplia®) é contra-indicado em pacientes com depressão maior ou que são tratados com antidepressivos, devido ao risco de efeitos adversos psiquiátricos. O rimonabanto é um antagonista dos receptores canabinóides aprovado em alguns países como adjuvante a dieta e exercício físico no tratamento de adultos obesos ou com sobrepeso. A EMA comunicou, previamente, aos médicos na União Européia sobre o risco de efeitos adversos psiquiátricos com rimonabanto. O *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), da EMA, revisou toda a

informação disponível recebida da Sanofi-Aventis (fabricante do Acomplia®) sobre efeitos adversos psiquiátricos com o medicamento e concluiu que:

- Os benefícios do uso de rimonabanto superam os riscos, exceto em pacientes com depressão maior ou que estão tomando antidepressivos. O CHMP recomenda a adição de um aviso, à bula do medicamento, sobre a interrupção do uso do medicamento em caso de desenvolvimento de depressão;
- O risco de depressão é aproximadamente duplicado em pacientes, obesos ou com sobrepeso, recebendo rimonabanto em comparação aos que não recebem o fármaco, o que pode levar a pensamentos suicidas ou até mesmo a tentativas de suicídio, na minoria dos casos.



O CHMP recomenda ênfase, das informações sobre os efeitos psiquiátricos, na bula do produto e a adição de um alerta sobre a interrupção do fármaco em pacientes que desenvolverem depressão.

#### Referência:

Press Release. EMEA, 18 July 2007-10-16 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).

#### Nota:

O rimonabanto (Acomplia®) é registrado, no Brasil, pela Sanofi-Aventis e consta na lista C1, da Portaria nº 344/1998 (Outras substâncias sujeitas a controle especial – Uso sob prescrição com retenção de receita – receita de controle especial).

Não foi encontrado nenhum documento ou comunicado da Agência Nacional de Vigilância de Medicamentos (Anvisa) referente à restrições de uso do rimonabanto<sup>1</sup>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em: 25.10.2007.

## 2 Veraliprida

(Agreal® - Sanofi Synthelabo Farmacêutica)

**Mais riscos que benefícios: retirada do mercado de todas as apresentações.**

Fonte: WHO. Alerta número 116: Veralipride. World Health Organization. Jul-2007.

A *The European Medicines Agency* (EMA) publicou uma nota recomendando a retirada da autorização para

comercialização de todos os produtos farmacêuticos contendo veraliprida. A Agência fez essa recomendação sob orientação do *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de que os riscos do tratamento de fogachos associados à menopausa, com veraliprida, são maiores que seus benefícios.

O CHMP avaliou todas as informações sobre segurança e eficácia da veraliprida e concluiu que, além de mostrar eficácia limitada, a veraliprida está associada a efeitos adversos, incluindo depressão, ansiedade e discinesia tardia (comprometimento do movimento voluntário que pode ter longa duração ou ser irreversível) durante e depois do tratamento. O Comitê realizou essa análise depois do pedido da *European Commission* em setembro de 2006, quando a veraliprida foi retirada do mercado espanhol devido a relatos de sérios distúrbios sobre o sistema nervoso.

A EMA comunica que pacientes que estão tomando veraliprida como terapia de fogachos devem consultar seus médicos para discutir outras opções de tratamento, se necessário; o tratamento com veraliprida não deve ser interrompido abruptamente, as doses devem ser diminuídas gradualmente.

Este Alerta da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi liberado para comunicação da decisão do EMEA de retirar a veraliprida do mercado e para dar suporte a qualquer decisão apropriada dos países fora da Europa.

#### Referência:

Press Release, European Medicines Agency Press Office, 19 July 2007 ([www.emea.europa.eu/whatsnew](http://www.emea.europa.eu/whatsnew))

Os dois textos da seção Farmacovigilância foram traduzidos do inglês por Juliana Penso da Silveira, estagiária do Cebrim/CFE.

## Novas Publicações

### World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. World Health Organization. Geneva, 2007.

O monitoramento da segurança do uso de medicamentos em crianças é de extrema importância visto que, durante o desenvolvimento clínico de fármacos, as informações obtidas sobre este tema são limitadas. O uso de medicamentos fora das especificações descritas na licença (em termos de formulação, indicações, contra-indicações ou idade) constitui o uso *off-label* ou *off-license* e essas são áreas que geram grande preocupação.

Essa publicação apresenta as diretrizes com o objetivo de alertar todos aqueles que têm interesse na segurança de medicamentos em crianças e populações pediátricas. O documento será de interesse de todos os profissionais de saúde, agências reguladoras de medicamentos, centros de farmacovigilância, acadêmicos, indústria farmacêutica e legisladores.

A publicação tem acesso gratuito para *download* no endereço:

[http://www.who.int/medicines/publications/essential\\_medicines/promotion\\_safe\\_med\\_childrens.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/promotion_safe_med_childrens.pdf)



**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) 3255-7501 e-mail: loja1@lcer.com</p>	<p><b>Loja 3</b> <a href="http://www.brasilbooks.com">www.brasilbooks.com</a> e-mail: loja3@lcer.com</p>
<p><b>Loja 2</b> R. Pedro de Toledo, 597 V. Mariana - SP Tels: (11) 5575-8283/5082-5060 Telefax: (11) 5575-9037 e-mail: loja2@lcer.com</p>	<p><b>Loja 4</b> R. Martiniano de Carvalho, 1085 Paraisópolis - SP Tels: (11) 3284-0858/3285-1750 Telefax: (11) 3284-7308 e-mail: loja4@lcer.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)  
[luz.mauro@dotlib.com.br](mailto:luz.mauro@dotlib.com.br) (RJ)