

Artigos

3

- Ampliando espaços da medicalização
- Marcadores Tumorais

O que há de novo?

14

- Abiraterona (Zytiga[®], Janssen-Cilag) para pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração
- Vemurafenibe (Zelboraf[®], Roche) para pacientes com melanoma metastático

Segurança de Medicamentos

17

- Trimetazidina (Vastarel[®]): benefícios não superam os riscos para o tratamento de zumbidos, vertigens e distúrbios do campo visual
- Pramipexol (Mirapex[®]): revisão de segurança em curso e possível risco de insuficiência cardíaca

Dia-a-dia

20

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

Novas Publicações

23

- *World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: WHO, 2012.*
- Saúde Baseada em Evidências

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
Antonio Marco Sant'Anna
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

Editores:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino Silva
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Eliazoneth 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, Taís 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 70093-900 - 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

Ano novo geralmente nos remete a novos projetos e desafios para a vida pessoal e profissional. Contudo, na área farmacêutica, temas antigos e já conhecidos devem ser sempre retomados e rediscutidos para manter a chama do uso racional de medicamentos sempre acesa. Neste sentido, convidamos o Dr. José Augusto Cabral de Barros para discorrer sobre a “criação” de novas doenças, estratégia muito utilizada por companhias farmacêuticas para garantir lucratividade para medicamentos de utilidade clínica duvidosa ou para ampliar o uso e manter o direito patentário de fármacos antigos. Para falar em coisas novas, traduzimos artigo interessante, publicado na revista independente australiana *Australian Prescriber*, o qual discorre sobre a utilidade clínica dos marcadores tumorais, tema bastante atual e gerador de questionamentos na oncologia. Vejam ainda, na seção “O que há de novo?”, breve análise de dois novos antineoplásicos, a abiraterona e o vemurafenibe e, na seção “Segurança de Medicamentos”, alertas sobre riscos associados ao uso da trimetazidina e do pramipexol. Desejamos a todos uma ótima 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. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma carta será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, 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

Ampliando Espaços da Medicalização

José Augusto Cabral de Barros

Ex-professor dos Departamentos de Medicina Social da UFPE e de Saúde Coletiva da UFJF;
Doutor em Epidemiologia pela Universidade Autônoma de Barcelona.
josebarros@uol.com.br

Tentando compreender o processo saúde-doença

É inerente a todo ser humano, desde priscas eras, a busca da saúde e da felicidade. As estratégias para consecução das mesmas é que se ajustam, ao longo da história da humanidade, ao progresso contínuo no âmbito das diversas ciências, além das concepções de natureza filosófica ou das modificações de ordem sócio-econômica que foram ocorrendo com o passar do tempo. A trajetória das concepções a respeito das origens das doenças e das práticas decorrentes em função do retorno ao estado de saúde vai se modificando com o caminhar da história. Nessa trajetória, podem ser identificados alguns paradigmas ou modelos explicativos, que vão de uma visão de caráter mágico-religioso a uma abordagem que caracteriza o modelo biomédico ou mecanicista, hegemônico na atualidade^{1,2}. Nesse contexto, mudanças de impacto podem ser identificadas quando ocorre um desvio do foco centrado nas forças sobrenaturais ou divinas como explicação das doenças tendo início, gradativamente, o enfoque das mesmas como um fenômeno natural, passível de ser compreendido e manejado sem a predominância da religiosidade, mesmo que a mesma sobreviva, ou seja, concomitante em muitas culturas atualmente. Esse novo enfoque, que pode ser designado como *medicina empírico-racional*, teve seus primórdios no Egito (papiros com fragmentos de textos médicos datam de três mil anos antes de Cristo). No ocidente, especulações com vistas a encontrar uma explicação não sobrenatural devem muito aos primeiros esforços de alguns pioneiros que

tentam entender os fenômenos da vida e da natureza em uma nova dimensão, particularmente na Grécia clássica, iniciando-se no VI século a.C., com o nascimento da filosofia³. Os primeiros filósofos pré-socráticos perseguem uma explicação para as origens do universo. Apontam uma matéria prima (*arké*=origem, começo) por eles visualizada como sendo a água, a terra, o fogo e o ar, ideia que está subjacente à teoria dos humores de Hipócrates (460-377 a.C.). Mais adiante, serão significativas as contribuições, sempre embasadas em um enfoque *holístico*, de Galeno (início da idade média) e Paracelso (na interface da idade média e o renascimento). Ambos chamam a atenção – em alguma medida, essas ideias já se fazem presentes em Hipócrates – para alguns princípios que caracterizam uma visão holística, do processo saúde/doença realçando a importância da dieta, motivações de natureza emocional, ambiente de trabalho e, até mesmo, para a existência de predisposições em algumas pessoas para desenvolverem determinadas doenças⁴.

Com a eclosão da revolução científica, no contexto do Renascimento e a partir do século XV em diante, com a contribuição da astronomia (Copérnico, Galileu) e, em seguida, da Física, especialmente com Isaac Newton, além da Filosofia (René Descartes, John Locke, Hume), tem início o alvorecer da ciência moderna. Os avanços advindos da mecânica newtoniana possibilitaram que muitos fenômenos da vida cotidiana pudessem ser explicados e, com subsídios advindos da química e da biologia, lançaram as sementes da medicina mecanicista e do modelo biomédico a ela atrelado. Ela fornece, crescentemente, os

instrumentos para que os médicos possam lidar de forma cada vez mais satisfatória, com um número cada vez mais amplo de doenças. O equívoco do novo modelo – hiperdimensionando os componentes biológicos e pondo em plano secundário os emocionais e socioeconômicos – redundou nos espaços crescentes ocupados pela moderna tecnologia diagnóstico-terapêutica. Esta disponibiliza estratégias fundamentais – e que tentam passar a ideia de serem as únicas a fazê-lo – para o desfrute de bons níveis de saúde. Não se pode negar os ganhos provenientes de contribuições notáveis da engenharia genética e da biotecnologia, assim como das ciências da computação e, também, certamente, da indústria farmacêutica. Os interesses da lógica de mercado, no entanto, perseguindo lucros, os maiores possíveis, provocaram distorções que levam ao uso desnecessário, ou sem justificativa técnica, de exames laboratoriais – e parece que, quanto mais sofisticados, melhor – e de medicamentos. Em um verdadeiro sinergismo, ampliam-se os espaços do modelo biomédico e do complexo médico-industrial e, em decorrência, da medicalização com o emprego desarrazoado dos insumos para diagnosticar ou tratar com os efeitos danosos daí advindos, tanto de ordem sanitária, como sócioeconômica^{2,5}.

O que se entende por ‘felicidade’?

É vocação universal e inerente ao ser humano tudo fazer para alcançar a felicidade, decifrando seus segredos, com critérios, por vezes dúbios ou muito subjetivos para defini-la e, mais ainda, para perceber-se vivenciando-a, concretamente.

A felicidade, segundo a antropóloga e psicóloga Susan Andrews, dependeria do grau e frequência de afeto e emoções positivas

com bem-estar subjetivo, satisfação de vida ao longo do tempo, com contentamento interior e ausência de emoções negativas como depressão. O tema vem merecendo a atenção crescente de cientistas, tendo, inclusive, surgido uma nova disciplina, a “ciência de hedônica” (“hedônica” é um vocábulo sugerido pelo psicólogo Daniel Kahneman). De acordo com estudos feitos sobre as fontes da felicidade humana, até um determinado nível de riqueza, o sucesso material implica o desfrute de mais felicidade. No entanto, como resalta Andrews⁶, *“após certo ponto, mais bens materiais não trazem mais satisfação. O que importa, a essa altura, são os chamados ‘fatores não materiais’, tais como companheirismo, famílias harmoniosas, relacionamentos amorosos, e uma sensação de se viver uma vida significativa. Nós, enquanto seres humanos, temos fome não apenas por alimento para o corpo, mas também para a alma”*⁽ⁱ⁾.

Segundo o psicólogo Pierre Weill, *“a felicidade não pode ser nem caminho de busca, nem ponto de chegada, quem procura a felicidade nunca vai achar. Ela está aqui e agora nesta nossa conversa, neste sorriso; ela está brotando a todo o momento. Se a gente procura ter um objetivo de ter felicidade um dia, cria uma tensão em torno de um objetivo em uma realidade que a gente não está vivendo, porque a gente está pensando no futuro, então felicidade é aqui e agora: se vive a todo instante ou então não tem”*⁽ⁱⁱ⁾. Já para o psicólogo americano Martin Seligman, a felicidade seria um somatório de ‘prazer’ (sensação agradável que costuma tomar nossos corpos e que se manifesta por um sorriso e por olhos brilhantes), ‘engajamento’ (a profundidade de envolvimento entre a pessoa e sua vida) e ‘significado’ (sensação de que nossa vida faz parte de algo maior)⁽ⁱⁱⁱ⁾.

(i) Além do site do Instituto Visão Futuro (<http://www.visaofuturo.org.br/inicio.html>), que desenvolve interessante experiência no Brasil, tendo institucionalizado o Parque Ecológico Visão Futuro, utilizando os princípios do FIB (Felicidade Interna Bruta), vale a pena conferir as ideias do psicólogo da Universidade de Pensilvânia, Martin Seligman, que desenvolveu a corrente da Psicologia Positiva e tenta introduzir uma nova teoria do bem-estar (<http://www.authentic happiness.sas.upenn.edu/Default.aspx>).

(ii) É oportuno conhecer as ideias de Pierre Weill (<http://www.pierreweill.pro.br/Brazil.htm>, acessado em 31.01.13) psicólogo Francês que viveu a maior parte de sua vida no Brasil, sendo o criador da Universidade Internacional da Paz (www.unipaz.org.br)

(iii) Já movimentos concretos no Brasil na tentativa de aplicar na prática os conceitos do FIB, como é o caso da cidade de Angatuba, no interior de São Paulo, tendo ocorrido uma conferência nacional sobre o tema em 2008 (para mais informações, consulte a respeito o site <http://felicidadeinternabruta.blogspot.com.br/> e conheça o trabalho do Instituto Visão Futuro, através do site www.visaofuturo.org.br)

Diversas iniciativas foram feitas para criar instrumentos (indicadores) para mensurar o nível ou a qualidade de vida ou de saúde, com patrocínio de organismos internacionais como a ONU e a OMS. Um indicador dos mais utilizados na atualidade é o IDH (Índice de Desenvolvimento Humano), que apresenta valores que vão de 0 a 1, sendo a qualidade de vida melhor quanto mais próximo de 1 for o valor alcançado pelo país considerado. O índice foi desenvolvido em 1990 pelos economistas Amartya Sen e Mahbub ul Haq, e vem sendo usado desde 1993 pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) no seu relatório anual. Ele reúne dados relativos à 'longevidade' (expectativa de vida ao nascer), 'níveis de ensino' (percentual da população com acesso ao conhecimento, alfabetizados com mais de 15 anos, percentual de matriculados nos 3 níveis de ensino) e 'renda nacional bruta' (PIB per capita). Os países são classificados como de "desenvolvimento elevado" (> 0,800), "médio" (0,500 a 0,799) e "baixo" (até 0,499). Conforme dados divulgados em novembro de 2011 pela ONU, o Brasil apresenta IDH de 0,718, ocupando a 84ª posição no ranking de 185 países.

Na tentativa de superar as limitações de outros indicadores, sobretudo do PIB (Produto Interno Bruto)^(iv), com o apoio do PNUD, surge no Butão, em 1972, o FIB (Felicidade Interna Bruta), com a intenção de medir o "desenvolvimento da sociedade", tomando como parâmetros, 'qualidade de vida', 'cultura', 'padrão de vida', 'educação' e 'saúde'. Toma por base, os seguintes parâmetros: 'bom padrão econômico', 'boa governança', 'educação de qualidade', 'saúde', 'vitalidade comunitária', 'proteção ambiental', 'diversidade cultural', 'uso equilibrado do tempo' e 'bem-estar psicológico e espiritual'.

As estratégias adotadas para ser saudável seriam as mais adequadas?

Os gastos para convencer a todos sobre os aspectos positivos do uso dos medicamentos – escamoteando, obviamente, seus riscos e potencial de provocar danos – ultrapassam, de longe, o que a indústria farmacêutica destina à pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Há intentos de fazer crer que todos são, em alguma medida, enfermos, buscando-se, aliás, uma pílula para todo e qualquer problema, incluindo os imaginários ou fictícios. A venda de ansiolíticos e antidepressivos é crescente e o consumo se amplia, deliberadamente, com estratégias promocionais dos fabricantes de fármacos psicoativos, à medida que condições do dia a dia, como a tristeza, ansiedade, e até mesmo estados fisiológicos como a menstruação são rotulados como problemas mentais. Impõem-se, ademais, sobretudo juntos aos jovens, de ambos os sexos, um padrão de beleza ou de desfrute de um "corpo sarado" que amplia o consumo de inibidores do apetite (recentemente, medidas restritivas para esses fármacos, foram tomadas pela Anvisa), por um lado, e de anabolizantes, por outro. Chegou-se a princípios ativos que atuam na disfunção erétil, descuidando que, como costuma acontecer em qualquer distúrbio da vida e, com particular interferência no campo da sexualidade, há a participação de componentes psicológicos. Moynihan assinala haver interesse dos produtores de medicamentos na massificação do consumo, para o que vem adotando estratégias de "criação" de novas doenças ou designação com nova nomenclatura de enfermidades pré-existentes. Tanto é assim que "problemas menores" são descritos como problemas graves, de tal modo que a timidez torna-se um "problema de ansiedade social" e a tensão pré-menstrual uma doença

(iv) Para os críticos do PIB, este careceria de medidas da distribuição de renda, de julgamento ético sobre o valor da atividade executada (como o lucro obtido com as guerras e desmatamento), de medidas de sustentabilidade, além de apresentar uma omissão de atividades não remuneradas ou fora do mercado e de medidas para avaliar a qualidade de vida.

mental denominada “transtorno disfórico pré-menstrual”. O simples fato de ser um indivíduo ‘predisposto’, considerado capaz de desenvolver uma doença, torna-se motivo para reforçar a existência de um novo doente e de uma doença em si”⁷. Concluem, ainda, esses autores, que vai ficando cada vez mais tênue a linha que separa o “sadio” e o “doente”, ampliando-se a abrangência da definição de certas doenças. Em outro texto, publicado em parceria com Allan Cassels, Moynihan apresenta uma profusão de exemplos no contexto de estratégias dos produtores para “vender doenças”, ao fim e cabo, tentando transformar todos em pacientes, para que consumam fármacos⁸.

A tentativa de ampliar categorias diagnósticas ficou patente, mais recentemente, quando da revisão do manual da Associação Americana de Psiquiatria, de amplo uso, sobretudo por pesquisadores e estudiosos das doenças mentais. Em crônica recente⁹, Contardo Calligaris confirma denúncias feitas por entidades americanas, ao apontar que em vários casos a nova versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders - DSM 5*) que entra em vigor, brevemente, “baixa o limiar do que pertence à doença, designando como transtornos - passíveis de cuidado médico e psicológico - afetos, pensamentos e humores que, até hoje, eram considerados parte da experiência humana normal”. Prossegue o autor: “Em outras palavras, somos cada vez mais considerados como ‘doentes’ (e convidados a procurar tratamento) por uma psicologia e uma psiquiatria que não param de definir nossa ‘normalidade’ - com as melhores intenções”. Constatou-se, ademais, conflito de interesses evidente na medida da existência de vínculos pregressos com empresas farmacêuticas, de amplo número de membros do *staff* responsável pela preparação da 5ª versão do DSM. Divulgou-se que foram propostos, nessa nova versão, dois novos diagnósticos que finalmente não tiveram o aval das evidências científicas: a *síndrome da psicose atenuada* (para identificar as pessoas sob risco de desenvolver psicoses) e o *trans-*

torno misto ansioso depressivo (um híbrido de ambos os problemas).

Em seguida, reproduzimos algumas das múltiplas denúncias a respeito do comportamento motivado pela ânsia de crescente lucratividade do setor farmacêutico nos Estados Unidos, feitas por Carl Elliot¹⁰. Com respeito, por exemplo, aos ensaios clínicos, até 1991, 80% dos ensaios patrocinados pela indústria eram realizados em centros acadêmicos. Com o incremento da complexidade dos ensaios, associado à pressão comercial para lançamentos em prazo curto e a burocracia acadêmica, levaram a indústria à preferência pelo setor privado, onde se realizam 70% dos ensaios, em 2004 (*CRO - Contract Research Organizations*). De acordo com Angell¹¹, em 2001, essas entidades já eram mais de mil, estendendo-se a outros países, com faturamento estimado em sete milhões de dólares. Cabe concordar, nesse contexto, com o questionamento de Collier¹², quando da publicação dos resultados de ensaios patrocinados pelas empresas.

A seleção dos participantes dos ensaios clínicos, muitas vezes feita em comunidades de imigrantes ilegais ou não, muitos deles desempregados, representa um desrespeito aos mais mezinhos princípios éticos que devem nortear as pesquisas envolvendo seres humanos. Por outro lado, as atividades de educação médica continuada, anteriormente sob a responsabilidade da Universidade e de associações dos profissionais médicos (financiadas com taxas de inscrição dos participantes), passaram a ter patrocínio das empresas farmacêuticas. Simpósios satélites em conferências e encontros variados realizados entre 1998 e 2006 tiveram apoio comercial quadruplicado, alcançando US\$ 1,2 bilhão¹⁰.

O autor aponta a criação de entidade - *International Society for Medical Publication Professionals* - que congrega médicos cujo trabalho é elaborar artigos financiados pelas empresas e que são publicados como se fossem de autoria de pesquisadores renomados. São os chamados *ghost-writers* que recebem US\$ 1.000 a US\$ 2.500 por artigo. Estudo da entidade acima mencionada demonstra que, em média, em 2006, um autor “freelance” fa-

turou US\$ 120.000 (possuindo apenas a graduação) e US\$ 150.000 (com mestrado)^(v). Outro texto com denúncias de práticas abusivas de parte da indústria farmacêutica é o de Marcia Angell, ex-editora do *New England Journal of Medicine*. Ela aponta, por exemplo, o contrato de lobistas junto ao Parlamento ou à FDA (neste último caso, com vistas à prorrogação do prazo da vigência das patentes) com o propósito de retardar a concorrência possível quando da entrada dos genéricos no mercado¹¹.

E assim se ampliam os descaminhos que intensificam a busca de alternativas mágicas que, aparentemente, vão produzir a tão almejada condição de saúde e felicidade. Poucos se dão conta de que ser feliz e saudável não é uma questão, propriamente, de acesso a tecnologias ou ao consumo desenfreado de bens e produtos, como quer fazer crer a sociedade de consumo. Nesta, a obsolescência das mercadorias é uma constante (o 'produto mais recente' é sinônimo de 'melhor', mesmo que com alterações superficiais, sem modificar a essência do produto imediatamente anterior). Na verdade, a felicidade pessoal está atrelada, inexoravelmente, à do coletivo, possível apenas quando do predomínio de valores solidários e dela, fazendo parte a vivência da 'saúde' dependente de amplos condicionantes que extrapolam o mero acesso aos serviços médico-assistenciais. Já está há muito tempo comprovada a dependência para a existência de bons níveis de saúde, da adesão a hábitos de vida orientados, por exemplo, para a prática de desportos ou atividade física, além de preocupação com a dieta e minimização das fontes de estresse. É preciso se contrapor à ideologia de consumo que dissemina, fortemente, a ideia de que, quanto mais "consumo", de bens e serviços os mais diversos, mais "felizes seremos". Daí a ampliação de fenômenos como a automedicação, gastos supérfluos em exames e medicamentos, com

o conseqüente aumento dos seus efeitos indesejáveis. Apesar dessa corrida incessante na busca dos alvos equivocados ou por isso mesmo, nos deparamos com a persistência da "infelicidade", frustração e empenho para alcançar metas que, se atingidas, impõem novos esforços de ajuste e subordinação aos ditames do mercado. Isto sem falar da ditadura da moda que impõe padrões estéticos a que todos têm de subordinar-se, com dispêndios crescentes – a depender do nível de renda, naturalmente – com os mais variados bens, incluindo cirurgias plásticas e cosméticos. A respeito do setor de cosméticos, dados recentes divulgados pelo Instituto Euromonitor são bastante ilustrativos. No Brasil, o setor faturou em 2011 mais de US\$ 43 bilhões (preço ao consumidor), tendo tido um aumento da ordem de 18,9%, o maior entre os 10 maiores mercados do setor. O país (com 10,1% do mercado mundial) ocupa o terceiro lugar, com os Estados Unidos à frente (14,8% do mercado), seguindo-se o Japão (11,1%).

Além disso, o crescimento desse ramo industrial nos últimos dezesseis anos foi de 360%, apresentando um incremento médio de 10% ao ano, valor muito superior ao crescimento do PIB e da indústria em geral, que foi de 3,6% e 2,5%, respectivamente^(vi).

Conclusão

Todas as evidências apontam para o fato de que, por mais impactantes e imprescindíveis que sejam, os insumos advindos da tecnologia médico-farmacêutica, nem tão pouco o acesso a produtos e serviços amplamente disponibilizados pelo mercado, seriam os responsáveis pelo gozo de níveis satisfatórios de saúde e bem-estar. Este é dependente em grande medida de fatores de natureza sócio-econômica.

Muitas são as iniciativas de parte de ONGs ou entidades oficiais para se contrapor ou sus-

(v) O *New England Journal of Medicine* vendeu 929.400 cópias do estudo VIGOR do MERCK (rofecoxibe/Vioxx que o laboratório usou como instrumento para ampliar as vendas. Reconhecidos os problemas com esse estudo pela revista, não a fez perder os US\$ 697.000 que lhe foram pagos pela empresa.

(vi) Dados divulgados no Canal Executivo, acessado em 24.01.13 no site em <http://www2.uol.com.br/canalexecutivo/notasemp12/emp28062012In.htm>

tar o processo de medicalização e o uso irracional de medicamentos. No primeiro caso, podemos citar o Fórum sobre Medicalização e Educação da Sociedade (<http://www.medicalizacao.org.br>), a HAI (Health Action International (www.haiweb.org)), a AIS (Acción Internacional para la Salud) (www.aislac.org), a SOBRAVIME (Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (www.sobravime.org.br)), o GPUIM (Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos) (www.gpuim.ufc.br/). Quanto a entidades oficiais, têm tido um papel relevante a OMS e os Comitês de Promoção do Uso Racional de Medicamentos, criados em diferentes países – no caso brasileiro, http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1141, atuando desde 2007, com um conjunto amplo de atividades. A conquista da saúde e da felicidade é uma tarefa de responsabilidade, em essência, individual, dependente das escolhas que se faz, dos espaços que se conquista, no dia a dia. É preciso aprender a viver a cada momento, sem ficar prisioneiro do passado ou do futuro. E, sobretudo, cabe incorporar a ideia de que a saúde, o bem-estar e a felicidade dependem de um complexo conjunto de fatores, entre os quais uma parte apenas tem a ver com as tecnologias médicas e não existirão pensando, sobretudo, em uma dimensão coletiva sem uma sociedade embasada em valores de solidariedade e de justiça social.

Referências

1. Barros JAC Pensando o processo saúde e doença: A quem serve o modelo biomédico? *Rev.Saúde e Sociedade*, 2002;11(1):67-84.
2. Taylor R. Medicine out of control – The anatomy of a malignant technology. Melbourne: Sun books, 1979.
3. Chauí M. Convite à filosofia. 14ª edição. São Paulo: Editora Ática, 2010.
4. Entralgo LP. Historia de la Medicina. Barcelona: Masson, 1978.
5. Barros JAC. Nuevas tendencias de la medicalización. *Ciência & Saúde Coletiva*, número temático Medicamentos no Brasil, v.13, Suplemento, 2008a.
6. Andrews S. A nova ciência de Hedônica. <http://felicidadeinternabruta.blogspot.com.br/2008/11/dra-susan-andrews-nova-ciencia-de.html>, acessado em 30.01.2013.
7. Moynihan R, Wasmes A. Vendedores de doença: estratégias da indústria farmacêutica para multiplicar lucros. In PELIZZOLI, M. (Org.). *Bioética como novo paradigma: por um novo modelo bioético e biotecnológico*. Petrópolis: Vozes, 2007, p. 151-156.
8. Moynihan R, Cassels A. *Selling sickness: how drug companies are turning us all into patients*. Crows Nest: Allen & Unwin, 2005.
9. Calligaris C. Loucos e adolescentes suicidas. Folha de S.Paulo, São Paulo, 17 jan.2013. Caderno Ilustrada.
10. Elliot C. *White coat Black hat – Adventures on the dark side of medicine*. Boston: Beacon Press, 2010.
11. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Rio de Janeiro: Record; 2007.
12. Collier J, Ihienacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *The Lancet* 2002; 360(9143): 1405-1409.

Marcadores Tumorais

Texto traduzido e reproduzido com permissão da Australian Prescriber.

Faulkner D, Meldrum C. Abnormal laboratory results: Tumour markers. Aust Prescr 2012;35:125-8.

Traduzido por: Rogério Hoefler

Versão original, em Inglês, disponível em: www.australianprescriber.com/magazine/35/4/125/8

Resumo

Os médicos são cada vez mais confrontados com uma multiplicidade de marcadores tumorais, biomarcadores, marcadores tissulares e marcadores genéticos.

Alguns marcadores levarão anos de desenvolvimento para serem avaliados em ensaios clínicos e, por fim, alcançarem eventual uso clínico. A maioria, contudo, nunca passará da fase de desenvolvimento.

Os médicos precisam estar conscientes do uso clínico de marcadores tumorais, mas ao mesmo tempo devem perceber suas limitações e as implicações do uso impróprio.

Introdução

Os marcadores tumorais são definidos como “substâncias, usualmente proteínas, que são produzidas pelo organismo em resposta ao crescimento de um câncer ou pelo próprio tecido canceroso”¹. De fato, um tumor pode não gerar elevação de marcadores, particularmente em seus estádios iniciais. Por outro lado, os marcadores podem estar aumentados em condições não oncológicas, como é o caso do antígeno CA-125 em endometriose, cirrose e diabetes.

As triagens para câncer com marcadores tumorais têm aplicações muito limitadas. Em pacientes com sintomas vagos, ou quando a probabilidade de câncer na população é baixa, os marcadores tumorais não deveriam ser usados no diagnóstico inicial. Dessa forma, raramente os marcadores tumorais são úteis para diagnóstico em razão das baixas sensibilidade e especificidade. A maioria dos marcadores

tumorais estabelecidos é útil em prognóstico e acompanhamento pós-tratamento. Eles deveriam ser mensurados apenas nos casos em que o conhecimento do marcador tumoral beneficiasse o paciente, tendo em mente que os resultados podem ser falsamente tranquilizadores ou indevidamente alarmantes.

Triagem em populações assintomáticas

Há tempos que o desenvolvimento de testes de triagem capazes de detectar doença em uma população assintomática é alvo de cientistas e médicos em todo o mundo. Todavia, na prática, o sucesso alcançado ainda é muito limitado. Por exemplo, um estudo recente realizado na Europa, que avaliou triagem para o antígeno prostático específico (PSA), não demonstrou benefício no índice de mortalidade²; em outro estudo, realizado nos EUA, concluiu-se que para prevenir uma morte em período de 10 anos, teria que ser realizada triagem em 1.410 homens e 48 deles deveriam ser tratados de câncer de próstata³. A pesquisa de câncer de intestino (colorretal) é recomendada pelo Conselho de Câncer da Austrália, onde o Programa Nacional de Investigação de Câncer de Intestino envia um teste imunoquímico de sangue oculto nas fezes para pessoas com base na sua idade. Contudo, a evidência disponível é insuficiente para apoiar qualquer outro programa de detecção de tumor com base em triagem⁴. Testes de marcadores tumorais recém-desenvolvidos estão comercialmente disponíveis para pacientes e profissionais da saúde. Os médicos deveriam estar cientes de que seus pacientes bem informados podem tomar iniciativa de buscar um teste em ser-

viço privado, provavelmente não validado em ensaio clínico prospectivo nem disponível em laboratório de patologia local.

Marcadores tumorais em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento

Há diversos métodos para teste laboratorial de marcadores tumorais e amostras analisadas em diferentes laboratórios podem produzir resultados distintos. Essas discrepâncias podem ser minimizadas pelo uso do mesmo laboratório em diferentes doseamentos.

A Academia Nacional de Bioquímica Clínica - *The National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), nos EUA, publica diretrizes para o uso de marcadores tumorais em algumas neoplasias (Quadro 1)^{5,6}. Apesar da proposição de inúmeros marcadores tumorais em desenvolvimento, somente os marcadores “tradicio-

nais” são usados em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. Por exemplo, para câncer de bexiga há pelo menos seis *kits* de marcadores tumorais na urina aprovados nos EUA pela *Food and Drug Administration* - FDA, porém, ainda não há dados prospectivos de ensaio clínico que estabeleçam aumento no tempo de sobrevivência, melhora na qualidade de vida ou redução do custo de tratamento para qualquer dos testes. Por outro lado, para câncer de testículo, os doseamentos do hormônio gonadotropina coriônica humana - fração beta (Beta-HCG) e da alfafetoproteína foram validados e estão bem estabelecidos para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. De forma similar, o antígeno de CA 15-3 em câncer de mama, antígeno CA-125 em câncer de ovário e antígeno carcinoembrionário em câncer colorretal são recomendados para prognóstico e acompanhamento. O PSA é usado

Quadro 1 Recomendações para testes de marcadores tumorais em neoplasias comuns

Neoplasia*	Amostra	Marcador tumoral		
		Triagem	Auxílio diagnóstico	Informação sobre prognóstico, monitoramento e vigilância
Fígado	Soro	Alfafetoproteína (somente em grupos de alto risco, ex. pacientes com hepatite viral crônica)	Alfafetoproteína	Alfafetoproteína
Bexiga	Soro	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Cervical	Soro	Nenhum	Nenhum	Nenhum
Estômago	Soro	Nenhum	Nenhum	Nenhum. Embora CEA e CA 19-9 possam ser úteis, faltam dados de ensaios clínicos
Testículo	Soro	Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH**	Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH	Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH
Próstata	Soro	Nenhum	PSA	PSA
Intestino (colorretal)	Fezes	FOBT	Nenhum	CEA
Mama	Soro	Nenhum	Nenhum	CA 15-3, mas o valor clínico é incerto
Ovário	Soro	Nenhum***	CA 125, para diagnóstico diferencial de massa pélvica suspeita	CA 125
Célula B proliferativa (ex.: mieloma múltiplo)	Soro e urina	Paraproteína no soro e na urina	Paraproteína no soro e na urina	Paraproteína no soro e na urina, sFLC

* um tumor pode não elevar os níveis, ao menos nos estágios iniciais, e os níveis também podem ser elevados em doenças benignas

** elevações em LDH também podem ser devidas a fatores confundidores incluindo hemólise e doença hepática, muscular ou cardíaca

*** CA 125, juntamente com ultrassonografia transvaginal, é recomendada para detecção precoce em mulheres com síndromes hereditárias

Beta-HCG - hormônio gonadotropina coriônica humana - fração beta

CA - antígeno de câncer

LDH - lactato desidrogenase

PSA - antígeno prostático específico

FOBT - teste de sangue oculto nas fezes

CEA - antígeno carcinoembrionário

sFLC - cadeia leve livre sérica

para monitorar homens tratados de câncer de próstata (Aust Prescr 2011;34:186-8).

Os pacientes com suspeita de mieloma múltiplo deveriam ser submetidos a testes de triagem eletroforética urinária e sérica, além dos testes de rotina bioquímica e hematológica. Se for detectada a paraproteína, tornam-se necessários o raio-X esquelético, a análise de medula óssea e outros testes especializados. O teste sérico de cadeia leve livre (componente M) é um marcador tumoral recente que pode tornar-se útil em triagem de mieloma múltiplo como auxiliar à eletroforese sérica e urinária⁷. No caso raro de mieloma múltiplo não secretório, os testes podem detectar pequenos aumentos nas cadeias leves livres. Atualmente, não há diretrizes de seu uso para esta finalidade, embora seja aceito para acompanhamento de pacientes previamente diagnosticados.

Marcadores tumorais menos solicitados e suas funções

Existem muitos outros marcadores tumorais que são usados em circunstâncias clínicas específicas. Contudo, questiona-se se quaisquer dos seguintes marcadores poderiam ser prescritos fora de clínica especializada:

- beta-HCG, para diagnóstico e acompanhamento de neoplasia trofoblástica gestacional;
- tireoglobulina, para acompanhamento de câncer de tireoide folicular ou papilar;
- calcitonina para acompanhamento de câncer de tireoide medular;
- antígeno CA 19-9, para acompanhamento de câncer de pâncreas;
- cromogranina A, para acompanhamento de tumor carcinoide e feocromocitoma;
- beta 2 microglobulina, para acompanhamento de mieloma múltiplo;
- enolase neurônio específica (NSE), para acompanhamento de tumores neuroendócrinos secretores;
- catecolaminas e metanefrinas no plasma e na urina de 24 horas, para detecção de feocromocitoma;

- 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético) na urina de 24 horas, para detecção de tumor carcinoide;
- hormônio paratireoide, para adenoma de paratireoide.

Biomarcadores moleculares tumorais

Diversos marcadores moleculares genéticos têm se tornado disponíveis para prever a resposta de pacientes à terapia alvo. Desses, os mais comumente usados são as mutações genéticas do gene KRAS (homólogo ao oncogene do vírus do sarcoma de ratos Kirsten), as quais são indicativas de falta de resposta à terapia com anticorpos de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). De forma similar, as mutações genéticas de EGFR predizem sensibilidade ou resistência aos inibidores da tirosina cinase de EGFR, e mutações genéticas de BRAF (proto-oncogene B-Raf) predizem resposta aos inibidores de BRAF.

Câncer de pulmão

Diversos grupos de consensos internacionais recomendam o teste de mutações de EGFR em câncer de pulmão de células não pequenas como pré-requisito para tratamento com inibidores da tirosina cinase de EGFR, tais como gefitinibe ou erlotinibe. Mais de 80% das mutações de EGFR são uma simples substituição de nucleotídeo no exon 21 (p.Leu858Arg:L858R) ou pequenas deleções no exon 19⁸. Estas mutações são denominadas mutações ativadoras clássicas, porque ambas ativam o receptor tirosina cinase e respondem aos inibidores de EGFR gefitinibe e erlotinibe. Nem todas as mutações genéticas de EGFR predizem sensibilidade ao tratamento. Resistência primária e secundária foram observadas em carcinoma de pulmão de células não pequenas e uma simples mutação no exon 20 do gene de EGFR (p.Thr790Met:T790M) é responsável por cerca de 50% da resistência adquirida à terapia anti-EGFR⁹. A amplificação do oncogene MET é outro mecanismo comum de resistência adquirida e está associada com prognóstico ruim¹⁰. De forma

significativa, elevados índices de resposta ao gefitinibe e ao erlotinibe podem ser alcançados em populações apropriadas de câncer de pulmão de células não pequenas, com base na estratificação pelo estado de mutação do gene EGFR comparado ao tratamento de populações não selecionadas com estes inibidores.

Câncer colorretal

Anticorpos monoclonais anti-EGFR são cada vez mais usados em tratamento de primeira e de segunda linha de câncer colorretal¹¹. Contudo, mutações em genes próximos ao EGFR na via da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) podem predizer falha dessas terapias. Geralmente, terapia anti-EGFR com cetuximabe ou panitumumabe não é indicada se o tumor carrega uma mutação no exon 2 do gene KRAS. Estas mutações ocorrem comumente nos códons 12 e 13. Todavia, dados recentes sugerem que nem todas mutações KRAS nestes códons são iguais em sua predição de resposta ao cetuximabe¹².

Melanoma

Mutações genéticas no BRAF são identificadas em mais de 40% dos melanomas, e inibidores específicos de uma forma mutante da proteína BRAF (BRAF V600E) têm produzido resposta clínica em estudos de fase III (Aust Prescr 2012;35:134-5)¹³. A mutação mais prevalente é uma simples substituição de nucleotídeo (c.1799T>A) que resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na proteína BRAF. De forma similar ao KRAS, outras mutações de BRAF podem resultar em respostas variadas ao tratamento.

Enquanto melanomas cutâneos comumente carregam mutações no gene BRAF, melanomas que surgem em superfícies acrais (extremidades) e mucosas tendem a carrear mutações no gene KIT (8% dos tumores), o que prediz resposta a outro inibidor da tirosina cinase, o imatinibe.

As mutações de BRAF também podem ser úteis na patogênese, diagnóstico e terapia dirigida de outras doenças além de melanoma. Em um recente relato, todos os pacien-

tes com leucemia de célula pilosa, de um grupo de 40, carregavam a mutação de BRAF p.Val600Glu(V600E)¹⁴.

Conclusão

Apesar da considerável pesquisa científica dedicada ao desenvolvimento e validação de marcadores tumorais para triar pacientes assintomáticos, em geral, tal objetivo ainda não foi alcançado. Contudo, diversos marcadores tumorais são recomendados em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. Testes para marcadores tumorais deveriam ser realizados apenas nos casos em que os resultados beneficiassem o paciente. É importante ter consciência de que condições benignas podem causar falsas elevações. Para assegurar continuidade nos resultados, o mesmo laboratório de patologia deveria ser usado em cada momento para determinado paciente. Biomarcadores moleculares são cada vez mais usados para predizer sensibilidade a uma terapia específica e podem ajudar a identificar pacientes que tenham maior probabilidade de responder.

Referências

1. American Association for Clinical Chemistry; Australasian Association of Clinical Biochemists; Association for Clinical Biochemistry; The Royal College of Pathologists of Australasia. Tumour markers. 2012. www.labtestsonline.org.au/understanding/analytes/tumour-markers [cited 2012 Jul 6]
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-8.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9.
4. Cancer Council Australia; Western Australian Clinical Oncology Group. Recommendations for screening and surveillance for specific cancers: guidelines for general practitioners. www.cancer.org.au/File/HealthProfessionals/CCA-Screening-Card-for-GPs.pdf [cited 2012 Jul 6]
5. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
6. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofman BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideli-

nes for use of tumor markers in liver, bladder, cervical and gastric cancers. *Clin Chem* 2010; 56:e1-48.

7. Firkin F. Screening for multiple myeloma. *Aust Prescr* 2009; 32:92-4.

8. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-74.

9. Harris TJ, McCormick F. The molecular pathology of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:251-65.

10. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale G, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20932-7.

11. Cripps C, Gill S, Ahmed S, Colwell B, Dowden S, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the use of anti-egfr therapies in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2010;17:39-45.

12. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS

p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304:1812-20.

13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.

14. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15.

Leitura complementar

- Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ* 2009;339:b3527.
- Canil CM, Tannock IF. Doctor's dilemma: incorporating tumour markers into clinical decision-making. *Semin Oncol* 2002;29:286-93.
- Kilpatrick ES, Lind MJ. Appropriate requesting of serum tumour markers. *BMJ* 2009;339:b3111.

O que há de novo?

Abiraterona (Zytiga[®], Janssen-Cilag) para pacientes com câncer da próstata metastático resistente à castração

O câncer da próstata é o segundo mais incidente entre os homens brasileiros, sendo superado apenas pelos tumores de pele não-melanoma. No Brasil, estimou-se em 60.180 o número de novos casos para o ano de 2012. A sobrevida aproximada é cerca de 80%¹.

O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer da próstata é a idade. Aproximadamente 62% dos casos de câncer da próstata diagnosticados no mundo acometem homens com 65 anos ou mais. Outros fatores de risco associados ao câncer da próstata incluem: etnia negra, obesidade e dietas à base de gordura animal, carne vermelha, enlatados e cálcio¹.

Dentre os objetivos do tratamento para homens com câncer da próstata avançado, incluem-se: prolongamento da sobrevida, prevenção ou retardo de sintomas associados à progressão da doença, melhora e manutenção da qualidade de vida e redução da morbidade associada ao tratamento².

A triagem para câncer da próstata não reduz de forma significativa a taxa de mortalidade específica para esta doença. Por outro lado, está associada a excesso de diagnóstico, bem como de perigos relacionados à própria triagem e aos tratamentos³.

Em homens com câncer da próstata metastático avançado, a terapia hormonal é quase universalmente aceita como conduta inicial de escolha e produz boas respostas na maioria dos pacientes. Contudo, muitos apresentam recidiva e se tornam resistentes à hormonioterapia adicional. Em muitos pacientes, a doença se estende para os ossos, o que se associa com forte dor. Nestes casos, as terapias de escolha incluem a quimioterapia, os bisfosfonatos, a radioterapia paliativa e o emprego

de radioisótopos. Atualmente, docetaxel é o quimioterápico de escolha para tais pacientes, pois produz aumento da sobrevida, alívio de dor e melhora da qualidade de vida⁴.

A supressão androgênica em homens com câncer da próstata avançado pode incluir o uso de fármaco antiandrogênico não esteroide (ex.: flutamida, nilutamida, bicalutamida) em adição à castração (orquiectomia ou uso de agonista de gonadorrelina) ou um antiandrogênico esteroide (ciproterona). Contudo, a castração farmacológica ou cirúrgica elimina apenas 90% a 95% da produção diária de testosterona, pois os 5% a 10% restantes são produzidos pelas glândulas adrenais⁵.

Segundo revisão Cochrane (20 estudos; n = 6.320 pacientes)⁵, o bloqueio androgênico máximo produz modesto aumento na taxa de sobrevida após cinco anos em pacientes com câncer da próstata (NNT 20,8; IC95% 50,0 – 12,9). Por outro lado, está associado com aumento da ocorrência de eventos adversos e redução da qualidade de vida.

Abiraterona é fármaco que reduz as concentrações de testosterona e de outros androgênios no organismo por inibir a enzima envolvida na síntese desses hormônios (citocromo P450 – CYP17). Isoladamente, a abiraterona causa hiperaldosteronismo secundário. A prednisona (ou prednisolona) deve ser administrada concomitantemente para contrabalançar tal efeito⁶.

Em estudo fase III (n = 1.195)⁷, a abiraterona, 1,0 g/dia (via oral), foi comparada com placebo no tratamento de homens com câncer da próstata avançado, previamente tratados com docetaxel. Em ambos os grupos, os pacientes receberam prednisona (10 mg/dia). O desfecho primário avaliado foi sobrevida

global. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem anormalidades nas aminotransferases, hepatite viral ou crônica, hipertensão descontrolada, disfunção pituitária ou adrenal, doença cardíaca clinicamente relevante ou terapia prévia com cetoconazol. O tempo mediano de seguimento foi de 12,8 meses. A sobrevida global foi de 14,8 meses para os indivíduos tratados com abiraterona versus 10,9 meses com placebo [razão de risco (HR - hazard ratio) 0,65; IC95% 0,54 - 0,77; $p < 0,001$]. Os principais efeitos adversos da abiraterona foram retenção de fluido e edema, hipopotassemia e infecção do trato urinário. A abiraterona pode elevar as concentrações de enzimas hepáticas, portanto, a função hepática deve ser monitorada frequentemente. Alterações significativas destas enzimas podem justificar a interrupção do tratamento. Se a prednisona for interrompida abruptamente, há risco de ocorrência de insuficiência adrenocortical. A abiraterona inibe as isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6, havendo, por isso, potencial para interação com fármacos biotransformados por elas, o que inclui codeína, oxicodeona e tramadol. Apenas 5% do fármaco são excretados na urina e não há recomendação para redução de dose em pacientes com doença renal. A abiraterona não deve ser tomada com refeições, pois alimentos alteram sua absorção⁶.

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 19 Dez 2012]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012111.pdf>.
2. Wilt TJ, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003506. DOI: 10.1002/14651858.CD003506.pub1.
3. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
4. Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD005247. DOI: 10.1002/14651858.CD005247.pub4.
5. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001526. DOI: 10.1002/14651858.CD001526.pub2.
6. Anônimo. New Drugs: Abiraterone acetate. Australian Prescriber Aust Prescr 2012;35:128-35. [acesso em 19 Dez 2012]. Disponível em: http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/new_drugs/976.pdf.
7. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21):1995-2005.

Vemurafenibe (Zelboraf[®], Roche) para pacientes com melanoma metastático

Existem dois grupos distintos de câncer da pele: os não-melanoma, mais frequentes e menos agressivos; e os melanomas, mais agressivos, porém muito menos incidentes¹. A incidência dos melanomas é baixa, tendo sido estimada em 6.230 novos casos, no Brasil, em 2012¹.

Se detectados em estádios iniciais, os melanomas são curáveis e o prognóstico é considerado bom. História pessoal ou familiar está associada a aumento do risco de melanoma. Outros fatores de risco para todos os tipos de câncer da pele incluem sensibilidade da pele ao sol, doenças imunossupressoras e exposição ocupacional¹.

Ações de prevenção primária que estimulem a proteção contra a luz solar são efetivas e de baixo custo para evitar o câncer da pele, inclusive os melanomas. A educação em saúde é outra estratégia internacionalmente aceita. As pessoas devem procurar um dermatologista ao observar qualquer mancha ou sinal novo na pele, ou mudanças nas características desses, reconhecendo assim possíveis alterações precoces sugestivas de malignidade¹.

Metástases cerebrais estão presentes em cerca de 20% dos pacientes recém-diagnosticados que apresentam estágio IV do melanoma. É a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes, representando até 95% das mortes. Em geral, a mediana de sobrevida após diagnóstico de metástase cerebral é inferior a seis meses².

A mutação genética mais prevalente no melanoma é a substituição simples de nucleotídeo (c.1799T>A) que resulta na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina na proteína BRAF (proto-oncogene B-Raf). Outras mutações no gene BRAF podem resultar em variadas respostas ao tratamento³.

As opções de tratamento para melanoma não ressecável ou metastático são limitadas. Dacarbazina é geralmente usada, mas não tem demonstrado aumento na sobrevida. Doses elevadas de interleucina-2 produziram respostas, inclusive algumas duradouras, mas seu uso é limitado por grave toxicidade. O ipilimumabe, anticorpo monoclonal recombinante, adicionado à dacarbazina, aumentou a sobrevida global, mas pode causar reações imunológicas graves e até fatais⁴.

Enquanto os melanomas cutâneos comumente apresentam mutações no gene BRAF, aqueles que surgem nas superfícies acrais (extremidades) e mucosas tendem a apresentar mutações no gene KIT (8% dos tumores), que predizem resposta a um inibidor da tirosina cinase, o imatinibe³.

Vemurafenibe é um inibidor da tirosina cinase alternativo para pacientes com melanoma que carrega a mutação BRAF V600, que representa 40% a 60% dos melanomas. A proteína cinase do BRAF anormal estimula a proliferação e sobrevivência celular. O vemurafenibe bloqueia o gene BRAF e retarda o crescimento tumoral⁵.

Um estudo fase III comparou vemurafenibe à dacarbazina⁶, como tratamento inicial, em 672 pacientes com melanoma. Cerca de 92% dos participantes do estudo apresentavam a mutação BRAF V600E. Os 8% restantes apresentavam principalmente a mutação BRAF V600K. Pacientes com metástases cerebrais não tratados foram excluídos desta pesquisa. O índice de sobrevida em seis meses foi maior para o grupo tratado com vemurafenibe (84%) do que com dacarbazina (64%). Após análise intermediária, no decorrer do estudo, recomendou-se que os pacientes tratados com dacarbazina passassem a receber vemurafenibe, em razão do resultado positivo. A mediana de sobrevida global foi maior com o uso de vemurafenibe (13,2 meses) do que com dacarbazina (9,6 meses); contudo, ainda não se sabe se o novo antineoplásico é eficaz contra melanomas que tenham mutações BRAF V600 não-E⁵.

Como os pacientes com metástase cerebral foram excluídos do estudo, permanece incerto o benefício do vemurafenibe nesses casos, cujo prognóstico é crítico^{2,6}.

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 19 Dez 2012]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012111.pdf>.
2. Rochet NM, Dronca RS, Kottschade LA, Chavan RN, Gorman B, Gilbertson JR, Markovic SN. Melanoma Brain Metastases and Vemurafenib: Need for Further Investigation. *Mayo Clin Proc* 2012 Oct; 87(10): 976-981.
3. Faulkner D, Meldrum C. Abnormal laboratory results: Tumour markers. *Australian Prescriber* 2012; 35(4):125-128. [acesso em 07.01.2013]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/125/8>
4. Anonymous. Vemurafenib (Zelboraf) for Metastatic Melanoma. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2011 Oct; 53(1374): 77-78.
5. Anonymous. New Drugs: Vemurafenib. *Australian Prescriber* 2012; 35(4): 1-2. [acesso em 07.01.2013]. Disponível em: http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/new_drugs/976.pdf
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.

Segurança de Medicamentos

Trimetazidina (Vastarel®): benefícios não superam os riscos para o tratamento de zumbidos, vertigens e distúrbios do campo visual

Em 21 de junho de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) concluiu a avaliação de segurança e eficácia da trimetazidina, após o surgimento de dúvidas em relação a sua eficácia e de notificações de distúrbios de movimento, tais como sintomas de Parkinson, decorrentes do uso desse medicamento¹.

A trimetazidina é um fármaco com propriedades cardioprotetoras e anti-isquêmicas que difere quimicamente e farmacologicamente dos agentes beta-bloqueadores, nitratos e antagonistas do cálcio. Essas propriedades parecem ocorrer no nível celular e incluem: ação antioxidante (evita a produção de radicais livres do oxigênio); efeitos diretos sobre o metabolismo de energia, reduzindo a acidose intracelular; prevenção da diminuição da adenosina trifosfato (ATP) intracelular e da fosfocreatina; correção de problemas relacionados às trocas de íons transmembranares que levam à sobrecarga de cálcio; inibição da filtração de neutrófilos e reação anti-inflamatória, e ainda possui atividade enzimática².

O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*), órgão da EMA, concluiu que os benefícios continuam a superar os riscos no tratamento de pacientes com angina de peito, mas que o uso deve ser restrito como adjuvante para aqueles que não alcancem controle adequado da doença ou que forem intolerantes aos outros medicamentos utilizados¹.

Para o tratamento sintomático de zumbido, vertigem e distúrbios do campo visual, o CHMP concluiu que os benefícios não superam os riscos e que esses usos não devem ser autorizados. Além disso, o Comitê recomendou novas contraindicações e advertências

para reduzir e gerenciar o risco possível de distúrbios do movimento, associados ao uso deste medicamento¹.

Os médicos foram aconselhados a não prescrever a trimetazidina para pacientes portadores de doença de Parkinson, sintomas de Parkinson, tremores, síndrome das pernas inquietas ou outros distúrbios relacionados ao movimento e também para pacientes com insuficiência renal grave¹.

A trimetazidina é utilizada para prevenir ataques de angina, que podem se manifestar com dores repentinas no peito, maxilar e costas, provocadas por esforço físico devido à redução do fluxo sanguíneo para o coração¹. A angina é comumente associada a um estreitamento das artérias coronárias.

No Brasil, o dicloridrato de trimetazidina é comercializado pelo nome de marca Vastarel®, fabricado pelo Laboratório Servier do Brasil Ltda³, e possui indicação terapêutica aprovada para o tratamento de pacientes com insuficiência coronariana, vertigens de origem vascular, e em oftalmologia, para doenças coriorretinianas vasculares⁴.

Os medicamentos contendo trimetazidina estão disponíveis no mercado internacional desde os anos 70 e, atualmente, são comercializados na Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia e Espanha. Eles são comercializados sob o nome de fantasia Vastarel® e outros nomes comerciais¹.

Referências

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines [Internet]. 2012 [citado 17 de

dezembro de 2012]. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_ph_detail_000063.jsp&mid=WC0b01ac058001d126.

2. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Recuperado de: <http://www.thomsonhc.com/>.

3. Portal I-Helps 3.0. HIS-PROD Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Recuperado de: <http://www.i-helps.com>.

4. VASTAREL [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2013]. Recuperado de: <http://www.bulas.med.br/bula/5082/vastarel.htm>.

Pramipexol (Mirapex®): revisão de segurança em curso por possível risco de insuficiência cardíaca

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) lançou um alerta sobre um possível aumento no risco de insuficiência cardíaca relacionado ao pramipexol (Mirapex®), medicamento utilizado para o tratamento da doença de Parkinson e da síndrome das pernas inquietas. Resultados de estudos recentes sugerem um potencial risco de insuficiência cardíaca, porém há necessidade de revisão desses estudos¹.

No Brasil, o pramipexol é comercializado sob o nome de fantasia Sifrol®, também fabricado pela Boehringer Ingelheim.

Dicloridrato de pramipexol é um agonista da dopamina não derivado da ergotamina, cujo exato mecanismo de ação para o tratamento da doença de Parkinson e da síndrome das pernas inquietas é desconhecido. No entanto, acredita-se que sua ação possa estar relacionada à propriedade de estimular os receptores da dopamina no corpo estriado. Pramipexol tem atividade intrínseca completa na subfamília de receptores D₂ da dopamina e tem maior afinidade com os receptores D₃ do que com D₂ ou D₄².

Um conjunto de ensaios clínicos do pramipexol, de fases 2 e 3, aleatórios, controlados e comparados a placebo, foi submetido primeiramente pelo fabricante à FDA em 2008 e novamente em 2010. Nesses estudos, foi identificada maior incidência de insuficiência cardíaca de diagnóstico recente

entre pacientes que utilizaram o pramipexol (n=12/4.157) do que naqueles submetidos a placebo (n=4/2.820). Foi observado aumento numérico no índice de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca (7,5 versus 4,0 por 1.000 pacientes/ano; razão de incidências [RI] 1,67, IC 95% 0,73-3,81); no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significante¹.

Nos EUA, a bula do medicamento dicloridrato de pramipexol (Mirapex®), aprovada pela FDA³, contém informação sobre os eventos adversos (distúrbios cardíacos) associados ao fármaco, tais como: angina *pectoris*, arritmia supraventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, dentre outros. Já a bula brasileira deste medicamento (Sifrol®), embora do mesmo fabricante, não apresenta as mesmas informações sobre os riscos cardíacos mencionados na bula norte-americana⁴.

Para avaliar a possível relação do pramipexol com a insuficiência cardíaca, o fabricante patrocinou⁵ um estudo epidemiológico utilizando a base de dados de pesquisa da clínica geral do Reino Unido (*United Kingdom General Practice Research Database - GPRD*). Foi feito um estudo caso-controle em uma coorte de usuários de medicamentos anti-parkinsonianos, com idade entre 40 e 89 anos. Setecentos e oitenta e três casos de insuficiência cardíaca foram combinadas a 7.454 controles.

Os resultados mostraram que o uso corrente de algum agonista da dopamina, *versus* não usuários de agonistas da dopamina, foi associado com aumento estatisticamente significativo no risco de insuficiência cardíaca (Risco Relativo [RR] 1,58; IC 95% 1,26-1,96). Entre os agonistas de dopamina, foi encontrada uma associação estatisticamente significativa para o Mirapex® (RR 1,86; IC 95% 1,21-2,85) e carbegolina (RR 2,07; IC 95% 1,39-3,07), comparado ao não uso desses medicamentos.

Os resultados de um segundo estudo epidemiológico¹ que investigou o risco de insuficiência cardíaca associada com o uso de agonistas da dopamina foi recentemente publicado. Este estudo foi um caso-controle aninhado a uma coorte de pacientes com doença de Parkinson, que eram novos usuários de agonistas da dopamina ou usuários de levodopa. Os pesquisadores utilizaram informações de quatro bases de dados de população europeias. Um total de 518 novos casos de insuficiência cardíaca foi combinado a 38.641 controles. Os achados deste estudo não sugerem que o uso de agonistas da dopamina derivados da ergotamina ou de agonistas da dopamina não derivados da ergotamina estejam associados com o aumento do risco de insuficiência cardíaca, quando comparados ao uso de levodopa. Contudo, individualmente, entre os agonistas da dopamina não derivados da ergotamina, somente o uso do Mirapex® foi associado com aumento do risco de insuficiência cardíaca, quando comparado à levodopa (Razão de Chances [RC]=1,61, IC 95% 1,09-2,38). O aumento do risco de insuficiência cardíaca esteve presente dentro do primeiro trimestre da terapia (RC= 3,30; IC

95% 1,62-7,13) e em pacientes com idade a partir de 80 anos. O aumento do risco de insuficiência cardíaca não foi significativo entre os pacientes que utilizaram Mirapex® por mais de três meses¹.

A etiologia da insuficiência cardíaca em pacientes idosos com doença de Parkinson pode estar relacionada a uma disfunção do sistema nervoso autonômico, como uma denervação cardíaca simpática, que é mais prevalente em pacientes com doença de Parkinson. Também pode resultar da regurgitação valvular associada a certos agonistas da dopamina⁵.

A FDA continua a trabalhar junto com o fabricante com o objetivo de esclarecer melhor o risco de insuficiência cardíaca com o uso do pramipexol e irá atualizar o público quando dispuser de mais informações¹.

Referências

1. U. S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability – FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Parkinson’s drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure [Internet]. [citado 17 de dezembro de 2012]. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm>.
2. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Recuperado de: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. MIRAPEX® (pramipexole dihydrochloride) [Internet]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020667s027lbl.pdf.
4. Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Dicloridrato de Pramipexol/Sifrol [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2013]. Recuperado de: <http://www.boehringer-ingelheim.com.br/arquivos/SifrolER.pdf>.
5. Renoux C, Dell’Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiology and drug safety* [Internet]. 2012 [citado 4 de janeiro de 2013]; Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2267/full>.

1 Em relação a este segundo estudo epidemiológico (Mokhles MM, Trifirò G, Dieleman JP, Haag MD, van Soest EM, Verhamme KM, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson’s disease, *Pharmacol Res.* 2012;65:358-64), não conseguimos obter o texto na íntegra. Portanto, segue como referência o comunicado sobre segurança elaborado pela FDA e que cita este artigo.

Dia-a-dia

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

Farmacêutico comunitário pergunta se há diferença farmacológica e terapêutica entre prednisona e prednisolona. Estes fármacos são intercambiáveis entre si?

Prednisona é corticosteroide farmacologicamente inerte que requer biotransformação hepática para produzir prednisolona, sua forma terapêuticamente ativa¹; dessa forma, administrando-se um ou outro fármaco, a ação farmacológica será exercida pela prednisolona.

Prednisona e prednisolona têm as mesmas indicações e posologias¹.

Embora a troca de prednisona por prednisolona seja terapêuticamente adequada, como tais medicamentos não são bioequivalentes e intercambiáveis (como ocorre entre medicamentos de referência e os respectivos genéricos), tal conduta requer prescrição de médico ou odontólogo.

As principais indicações terapêuticas da prednisona e da prednisolona são listadas a seguir:²

- Adjuvante em processos inflamatórios do sistema músculo-esquelético;
- Processos alérgicos e adjuvante em anafilaxia;
- Adjuvante no tratamento da hanseníase;
- Adjuvante no tratamento de pneumonia pneumocística moderada ou grave;
- Adjuvante no tratamento com antineoplásico;
- Imunossupressão em doença autoimune;
- Asma grave persistente e asma aguda grave.

Referências

1. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village,

Colorado, USA. [acesso em 21 Set 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.

Farmacêutica hospitalar questiona sobre viabilidade da administração intravenosa de diclofenaco sódico 75 mg, diluído em água destilada, prescrito por médico para paciente mulher, 50 anos de idade, com problema ortopédico. Quais os riscos do procedimento?

Diclofenaco é anti-inflamatório não-esteróide (AINE), com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética^{1,2}. Se justificado, o período máximo recomendado para uso de diclofenaco parenteral em um paciente é de dois dias¹.

O uso de diclofenaco intravenoso é contraindicado em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, hipovolemia ou desidratação; também não deveria ser administrado por via intravenosa a pacientes com história de diátese hemorrágica, hemorragia cerebrovascular (incluindo suspeita), ou asma, nem a pacientes submetidos à cirurgia com risco elevado de hemorragia¹.

Em um estudo cujos pacientes receberam diclofenaco sódico intravenoso, foi relatada elevada incidência de trombose venosa local indolor, das veias das mãos e braços; as incidências foram de 85% (mãos) e 58% (braços). No estudo, dois grupos de pacientes (n = 149) receberam, por via intravenosa, a formulação destinada à via intramuscular; em um grupo, os pacientes receberam solução

concentrada de diclofenaco sódico (25 mg/mL) e, no outro, receberam o diclofenaco sódico diluído (5 mg/mL) em cloreto de sódio 0,9%. O diclofenaco foi administrado na dose de 1,0 mg/kg em 10 minutos. A trombose foi reduzida de forma significativa com a solução diluída, em comparação à solução concentrada de diclofenaco³.

Há citação do uso de diclofenaco sódico, por infusão intravenosa contínua ou intermitente, diluído em solução aquosa de glicose 5% ou cloreto de sódio 0,9% (ambos previamente tamponados com bicarbonato de sódio), ou administrado em bolo intravenoso. Para o tratamento de dor pós-operatória, dose de 75 mg é administrada em 30 a 120 minutos ou em bolo. A dose pode ser repetida uma vez mais, após quatro a seis horas, se necessário¹.

Para prevenir dor pós-operatória, infunde-se dose inicial de 25 mg a 50 mg de diclofenaco sódico após cirurgia, em 15 a 60 minutos, seguido por 5 mg/hora, até um máximo de 150 mg/dia. Alternativamente, a dose inicial pode ser administrada em bolo, em cinco a sessenta segundos, e repetida após quatro a seis horas, se necessário, sem ultrapassar a dose máxima diária total de 150 mg¹.

Contudo, é importante salientar que no Brasil, conforme bula do medicamento de referência (Voltaren®; Novartis), o diclofenaco sódico injetável se destina apenas à administração intramuscular⁴.

Portanto, antes de prescrever diclofenaco sódico para administração por via intravenosa, o prescritor deveria avaliar com cautela a relação risco-benefício do procedimento, pois o mesmo oferece risco de efeitos adversos importantes e, além disso, não é prática recomendada pelo próprio fabricante (uso *off label*).

O diclofenaco sódico não deve ser administrado por via intravenosa a pacientes que já estejam recebendo outros AINEs ou anticoagulantes, incluindo heparina.

Referências

1. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.
3. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.

4. Novartis Biociências. Bula do medicamento Voltaren®. Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em 02 Jan 2013]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26188-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26188-1-0].PDF).

O diclofenaco sódico, comprimido de 50 mg, e o diclofenaco potássico, comprimido de 50 mg podem ser intercambiáveis?

O diclofenaco é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE) com atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética¹⁻³.

O diclofenaco potássico e o diclofenaco sódico não apresentam diferenças farmacodinâmicas (mecanismo de ação), nem farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação) significantes. Ambos são administrados em doses similares e absorvidos na forma ácida (diclofenaco). Ademais, a porção ativa da molécula é o diclofenaco.

Em razão das opções das formas farmacêuticas disponíveis, os produtos comercializados podem diferir quanto ao tempo de início e duração da ação, o que interfere no esquema posológico a ser indicado para cada um deles. Porém, isto não resulta exclusivamente do fato de serem sais diferentes (um sódico e outro potássico).^{1,2}

Dessa forma, as diferentes indicações das formas sódica e potássica do diclofenaco se devem quase que exclusivamente à formulação empregada (forma de liberação do fármaco):¹⁻³

a) forma de liberação imediata: é empregada principalmente como analgésico, pois o comprimido sofre desintegração e dissolução do fármaco no estômago, produzindo início de ação mais rápido e maior pico de concentração plasmática;

b) forma de liberação retardada ou prolongada: é empregada, principalmente, em processos inflamatórios e em situações clínicas que requeiram uso prolongado do medicamento, pois o comprimido libera o fármaco de forma mais lenta, produzindo ação estendida e menor pico da concentração plasmática.

O pico da concentração plasmática é de cerca de 1 hora (média de 0,3-3 horas) para o diclofenaco potássico e cerca de 2 horas (média de 1-4 horas) para a forma sódica.

Com relação à intercambiabilidade, legalmente, o medicamento de referência somente poderá ser substituído pelo seu genérico

correspondente, por farmacêutico, sem necessidade de nova prescrição^{4,5}. Ou seja, embora sejam terapêuticamente equivalentes, as formas sódica e potássica não são intercambiáveis entre si.

Referências

1. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 16 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.
3. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 16 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 16/2007 - Dispõe sobre o Medicamento Genérico. Publicada no DOU em 05.03.2007. [acesso em 30 Jul 2012]. Disponível em: http://www.sivs.org/images/stories/RDC_16_de_2007.pdf.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC Nº 51/2007 - Altera Regras para Prescrição e Dispensação de Medicamentos Genéricos, Referência e Similar. Publicada no DOU em 16.08.2007. [acesso em 30 Jul 2012]. Disponível em: <http://osfarmas.com.br/legislacao/124-rdc-5107-altera-regras-para-prescricao-e-dispensacao-demedicamentos-genericosreferencia-e-similares.html>.

Farmacêutico comunitário pergunta: Há diferença terapêutica entre o Depakote® e o Depakene®?

Os medicamentos Depakene® e Depakote® contêm, como princípio ativo, respectivamente, o valproato de sódio e o divalproato de sódio¹.

O valproato de sódio ou ácido valproico é considerado como primeira escolha para pacientes portadores de epilepsia com crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis².

Uma explicação bem detalhada sobre estas duas substâncias consta em um parecer disponível na publicação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), de 2008. Abaixo, transcrevemos o parecer³:

O ácido valproico está disponível, além da forma de ácido, como os derivados valproato de sódio e divalproato de sódio, este último, composto estável de partes iguais de ácido valproico e valproato de sódio. As três substâncias se convertem *in vivo* na mesma forma ativa (ânion valproato) e compartilham o mesmo mecanismo de ação e tolerabilidade, embora o tipo de formulação influencie

a incidência de efeitos adversos gastrointestinais. As reações adversas mais frequentes ao uso do ácido valproico são o aumento de peso, sintomas gastrointestinais, alopecia e tremor; sedação, declínio cognitivo leve, pancreatite e hepatotoxicidade (casos fatais são relatados) também podem ocorrer. Observa-se que o uso de divalproato de sódio em formulações de liberação retardada reduz os efeitos sobre o trato gastrointestinal, em alguns pacientes, mas o risco não é de todo eliminado. Esses efeitos podem ser minimizados com a administração do valproato de sódio junto às refeições ou por meio do início da terapia com a menor dose possível, aumentando-a muito gradativamente. Não há ensaios clínicos que avaliem as diferenças clinicamente relevantes, no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade, entre divalproato de sódio, ácido valproico e valproato de sódio. No Brasil, as preparações contendo valproato de sódio estão disponíveis na forma de comprimidos revestidos e xaropes; as com ácido valproico como comprimidos revestidos, xaropes e cápsulas gelatinosas; e o divalproato de sódio como comprimidos de liberação retardada.

Portanto, não foi encontrada evidência científica que confirmasse diferença terapêutica relevante entre o Depakote® e o Depakene®.

Referências

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Opti-online; 2013. Disponível em: <http://www1.i-helps.com/iHelps.aspx>. Acesso em: 10.01.2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
3. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em <http://www.saude.gov.br>

Farmacêutica comunitária pergunta se o uso de paracetamol como antipirético em pacientes com dengue pode agravar o quadro clínico.

A dengue é uma doença febril aguda, cujo agente etiológico é um vírus da família Fla-

viviridae. A transmissão se dá por vetores artrópodes do gênero *Aedes*. Geralmente, a doença tem evolução benigna¹.

Não se faz necessária confirmação etiológica no diagnóstico da dengue para se iniciar o tratamento. Caso não seja estabelecido um programa terapêutico, o paciente poderá evoluir para o óbito em cerca de 24 horas em razão da acidose metabólica e da coagulação intravascular disseminada¹.

Não existe terapêutica específica para a dengue. Nos casos benignos de febre indiferenciada e febre da dengue clássica, o tratamento é sintomático, evitando-se o uso de salicilatos¹.

O Ministério da Saúde recomenda tratamento sintomático, com analgésicos e antipiréticos, sendo indicada hidratação oral ou parenteral, dependendo da caracterização do paciente².

Um estudo de coorte prospectiva mostrou que a administração precoce de dipirona em pacientes com dengue se associou a mais baixa contagem de plaquetas e a risco aumentado de desenvolvimento de dengue hemorrágica³.

Paracetamol é indicado para dor leve a moderada, febre e enxaqueca^{4,5}.

Paracetamol é contraindicado em casos de doença hepática ativa e grave, insuficiência hepática grave e hipersensibilidade ao paracetamol ou a outros componentes da fórmula^{4,5}.

Paracetamol deve ser utilizado com precaução em casos de^{4,5}:

- Alcoolismo, devido ao risco aumentado de dano hepático;
- Reações de anafilaxia e hipersensibilidade. Há alguns relatos de casos de risco de morte;
- Em casos de insuficiência ou doença hepática, pode haver aumento do risco de dano ao fígado e a redução da dose será necessária;
- Com doses superiores às recomendadas,

há risco de lesão hepática incluindo hepatotoxicidade grave e morte;

- Hipovolemia, por exemplo, devido à desidratação ou perda de sangue. Há aumento do risco de lesão hepática;
- Má alimentação crônica, pois aumenta o risco de lesão hepática;
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 30 mL/min ou menos), pois aumenta o risco de dano hepático. Redução da dose pode ser necessária.

Não encontramos relato de agravo a pacientes com dengue pelo uso de paracetamol. Contudo, recomendamos que seja avaliado o risco/benefício do uso de paracetamol nos casos em que houver comprometimento hepático.

Referências

1. Hinrichsen SL. DIP Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Guia de bolso 8ª edição revista. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/doen_infecciosas_guia_bolso_8ed.pdf. Acesso em: 02.04.2013.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso Racional de Medicamentos Temas Seleccionados. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF, 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_seleccionados.pdf. Acesso em: 02.04.2013.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf. Acesso em: 01.04.2013.
5. Klasco RK (Ed): Drugdex System. Thomson MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>. Acesso em: 01.04.2013

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

Novas Publicações

World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: WHO, 2012.

Reações adversas aos medicamentos (RAMs) podem levar à interrupção de um tratamento contra a tuberculose (TB) e contribuir para a falha do regime antibacteriano, a morbidade, a perda na qualidade de vida ou a morte. As RAMs relacionadas aos antituberculosos são bem conhecidas, mas a contribuição global desses fármacos para a carga de doença e a mortalidade dos pacientes é pouco estudada. Muitos programas nacionais contra a TB têm longa tradição no monitoramento dos cuidados aos pacientes, mas a vigilância dos problemas relacionados aos medicamentos, ou a farmacovigilância, não é sistemática.

Por que os programas contra a TB deveriam hoje considerar o fortalecimento da farma-

covigilância? O uso mundialmente crescente de regimes mais extensivos contra a TB resistente, o uso concomitante de terapia antirretroviral em pacientes com TB associada ao HIV, e o iminente lançamento de novas classes de medicamentos para tratar pacientes com TB tornam ainda mais importante a farmacovigilância.

Este manual fornece ao profissional uma abordagem passo-a-passo das diferentes metodologias disponíveis para incluir as atividades da farmacovigilância como um padrão de cuidado aos pacientes com TB.

O manual está disponível para acesso livre em:

http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_web_v3.pdf

Saúde Baseada em Evidências

Criado pelo Ministério da Saúde em parceria com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes/MEC), o *Portal Saúde Baseada em Evidências* reitera o compromisso do governo brasileiro de fornecer subsídios para o aprimoramento do exercício profissional dos trabalhadores da saúde. Esta nova proposta democratiza as condições de acesso à informação, nas suas áreas de atuação, sempre com conteúdos cientificamente fundamentados e na perspectiva de melhor atender à população.

O objetivo do portal é fornecer acesso rápido ao conhecimento científico por meio de publicações atuais e sistematicamente revistas. As informações, fundamentadas em evidências científicas, são utilizadas tanto

para apoiar a prática clínica quanto para a tomada de decisão em gestão em saúde; dessa forma, auxiliam os profissionais da saúde e contribuem para a qualificação do cuidado.

Os conteúdos estão disponíveis aos profissionais inscritos no respectivo Conselho Profissional das áreas: Biologia, Biomedicina, Educação Física, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia, Medicina, Medicina Veterinária, Nutrição, Odontologia, Psicologia e Serviço Social.

O endereço do portal é: <periodicos.saude.gov.br>. Os profissionais podem solicitar informações pelo e-mail <periodicos@capes.gov.br> ou pelo Disque Saúde 136 (ligação gratuita).