

Artigos

3

- Perfil dos farmacêuticos usuários de Centros de Informação sobre Medicamentos
- Cefaleia por uso excessivo de medicamento

O que há de novo?

16

- Tafluprostá (Saflutan®, Merck Sharp & Dohme) para pacientes com glaucoma de ângulo aberto
- Apixabana (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb) e rivaroxabana (Xarelto®, Bayer): novos anticoagulantes para profilaxia de trombose venosa profunda após artroplastia de joelho ou de quadril

Segurança de Medicamentos

19

- Diarreia associada com *Clostridium difficile* pode estar relacionada aos medicamentos contra acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons)
- Rivaroxabana: notificações de eventos adversos tromboembólicos

Dia-a-dia

21

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

Novas Publicações

24

World Health Organization. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public. Geneva: WHO, 2012

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 Moraes Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel, José Gildo da Silva,
Karla Regina Lopes Elias, José Jeová Freitas Marques,
Mario Martinelli Júnior, Lúcia de Fátima Sales Costa,
Marília Coelho Cunha, Gedayas Medeiros Pedro,
Jaldo de Souza Santos, Mary Jane Limeira de Oliveira,
Luciano Rena, Edson Chigueru Taki, Ricardo Ferreira Nantes,
Walter da Silva Jorge João, João Samuel de Moraes Meira,
Carlos Eduardo de Queiroz Lima, José Vilmore Silva Lopes Júnior,
Valmir de Santi, Ana Paula de Almeida Queiroz,
Lenira da Silva Costa, Josué Schostack,
Lérica Maria dos Santos Vieira, Erlandson Uchôa Lacerda,
Paulo Roberto Boff, Marcelo Polacow Bisson,
Vanilda Oliveira de Aguiar Santana, Amílson Álvares

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

Editora:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro,
Elizoneth Campos Delorto Sessa, Gabriela Bittencourt
Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz,
Isabela Heineck, 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, Sílvio Barberato Filho,
Taís Freire Galvão, Tarcísio 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

Nesta edição, publicamos um texto com os resultados de uma enquête realizada pelo Cebrim/CFF (n = 1.272 respondentes), que subsidiou decisões deste Conselho Editorial na retomada do boletim Farmacoterapêutica. Também revisamos o tema cefaleia por uso excessivo de medicamento, motivo de preocupação com relação à automedicação com analgésicos e medicamentos contra enxaqueca.

Na seção *Segurança de Medicamentos*, é discutida a possível relação entre o uso de inibidores da bomba de prótons e o risco de diarreia associada à *Clostridium difficile*; embora as provas não sejam tão robustas, subsidiaram recomendação de cautela por parte da agência regulatória nos EUA (FDA). Incluímos, ainda, um alerta sobre risco de eventos tromboembólicos associados à rivaroxabana, cuja indicação é prevenir tais eventos; este fármaco também é discutido, juntamente com apixabana (outro anticoagulante oral) e tafuprostá (antiglaucomatoso), na seção *O que há de novo?*. Em *Dia-a-dia*, respondemos três questões: i. sobre a validade de medicamentos depois de abertos; ii. uso de nootrópicos e; iii. associação entre derrame pleural e o uso de fenitoína. A notificação espontânea de eventos adversos a medicamentos, por consumidores, ganha cada vez mais importância nos sistemas de farmacovigilância internacional, motivo pelo qual divulgamos um manual sobre este tema, publicado pela Organização Mundial da Saúde.

Ficamos felizes em receber o primeiro comentário escrito, que está na seção *Cartas do Leitor*. Aguardamos novos comentários, com críticas e sugestões, para que aperfeiçoemos cada vez mais esta publicação. Boa leitura!

SEÇÃO “CARTAS DO LEITOR”:

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para publicação de cartas dirigidas ao Conselho Editorial. 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.

CARTAS/E-MAILS (EDIÇÃO JUL/AGO/SET 2012):

Olá,

Gostaria de parabenizar toda a equipe responsável pela edição do Boletim Farmacoterapêutica, pelo alto nível das matérias abordadas, bem como por tratar de temas do dia-a-dia da profissão de modo conciso e cientificamente bem respaldado.

Atenciosamente,
Andréa Adams (recebido por e-mail)

Artigos

Perfil dos farmacêuticos usuários de Centros de Informação sobre Medicamentos

Alessandra Russo
de Freitas

Marcus Tolentino Silva

Introdução

O Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim) do Conselho Federal de Farmácia (CFF) foi criado em 1992. O objetivo nuclear de um Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM) é o de responder perguntas (informação passiva) acerca de dúvidas que recebe dos usuários¹ sobre a farmacoterapia. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) os CIMs também constituem importante estratégia para o uso racional dos medicamentos².

Para escrever este artigo, foram utilizados os dados obtidos a partir de duas enquetes elaboradas para conhecer a satisfação do leitor em relação ao boletim independente sobre medicamentos do Cebrim/CFF, o Farmacoterapêutica, que é publicado desde 1996.

Uma das questões contidas nesta pesquisa de opinião indagava ao respondente onde este procurava informação sobre medicamentos. A partir do achado de que cerca de um quarto consultava um CIM, entendeu-se então que seria oportuno conhecer o perfil destes farmacêuticos e de outros profissionais da saúde que tinham por hábito utilizar os serviços do Cebrim/CFF.

Por meio de estratégia de recorte temático, onde a variável estudada foi a frequência de utilização de um Centro de Informação, este artigo teve como objetivo estimar o perfil dos profissionais da saúde que têm o hábito de consultar um CIM.

Métodos

Os dados foram obtidos de enquetes com âmbito nacional e que tiveram como propó-

sito conhecer o nível de satisfação do leitor em relação ao boletim independente sobre medicamentos do Cebrim/CFF, o Farmacoterapêutica. O primeiro modelo de questionário foi aplicado por meio da *newsletter* do CFF e dirigida aos assinantes desta. Um segundo modelo da enquete foi enviada aos usuários cadastrados no Sistema de Informação Farmacoterapêutica (Sifar) do Cebrim/CFF, por meio de e-mail institucional. As enquetes foram desenvolvidas e aplicadas pelo Cebrim/CFF, no período de março a maio de 2012.

As enquetes consideraram as peculiaridades do público alvo: um formado predominantemente por farmacêuticos e o outro, por farmacêuticos e profissionais da saúde em geral. Por esta razão, foram elaborados dois instrumentos distintos para coleta de dados. A elaboração da enquete foi uma adaptação do questionário contido no manual³ elaborado pela *International Society of Drug Bulletins* (ISDB) em parceria com a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*) em 2005: *Starting or Strengthening a Drug Bulletins*. A intenção foi alcançar o maior número possível de farmacêuticos, principal público-alvo do boletim Farmacoterapêutica. Sendo assim, optou-se por veicular a enquete aos farmacêuticos por meio da *newsletter* institucional. Esta é rotineiramente enviada a 67.000 endereços eletrônicos cadastrados. Ainda em relação a este informativo do CFF, qualquer leitor da página eletrônica desta instituição pode se cadastrar para recebê-lo. Porém, estima-se que a maior parte dos assinantes seja composta por farmacêuticos. Dados da coordenação de comunicação social do CFF dão conta de que cerca de 12.000 e-mails contendo a *newsletter* são efetiva-

mente abertos (não se podendo afirmar se de fato são lidos).

A outra enquête elaborada foi dirigida aos usuários cadastrados no Sifar. O Sifar é um banco de dados que recepciona as solicitações de informação (SI) que chegam ao CIM por meio de página eletrônica *online* disponível em: www.cff.org.br/cebrim/usuario/. Uma vez acessado o sítio do Sifar na internet, o usuário do serviço deverá cadastrar-se e preencher um formulário *online* com a descrição da respectiva SI. Neste banco de dados, estão cadastrados farmacêuticos (em sua totalidade), acadêmicos de cursos de Farmácia, outros profissionais da área da saúde (médicos, enfermeiros, dentistas, nutricionistas, fisioterapeutas, etc.) e usuários de medicamentos em geral.

Quando do envio deste segundo modelo de enquête, foram retirados da lista de contatos os endereços eletrônicos de usuários de medicamentos e estudantes de cursos de Farmácia. A mesma foi então, enviada por meio do endereço eletrônico institucional, para 1.400 usuários do Cebrim/CFF cadastrados no Sifar. Estes usuários foram selecionados em meio aos cadastros ativos dos anos de 2010 a 2012. Os quadros abaixo revelam as perguntas que orientaram a coleta de dados:

Utilizou-se a plataforma *Google Docs* para elaboração da enquête e coleta das informações. *Google Docs* é um *software* livre e permite a elaboração de questionários para resposta *online*. À medida que as enquetes vão sendo respondidas, o *software* insere os da-

Quadro 1. Enquete enviada por meio da *newsletter* do CFF aos seus assinantes

1. Em que área você exerce sua profissão?
2. Em que unidade da federação você exerce sua profissão?
3. Qual a sua faixa etária?
4. Você conhece o boletim Farmacoterapêutica?
5. Em sua opinião, o boletim Farmacoterapêutica apresenta: (qualidade, etc)
6. O boletim Farmacoterapêutica costuma ser útil para você: (prática clínica, etc)
7. Quando precisa de informação sobre medicamentos, onde você procura?
8. Que tipo de informação sobre medicamentos você tem mais dificuldade em obter?
9. Como você descobre qual o melhor tratamento, na atualidade, para uma doença?
10. Você geralmente obtém informação imparcial e independente* sobre medicamentos?
11. Você acha importante o acesso à informação imparcial e independente* sobre medicamentos?
12. De que forma você gostaria de obter esta informação imparcial e independente* sobre medicamentos?
13. Qual tipo de informação você julga mais relevante em um boletim?

*Informação imparcial e independente sobre medicamentos: isenta de conflitos de interesse com a indústria farmacêutica e financiado de forma independente.

Quadro 2. Enquete enviada por e-mail institucional aos usuários do Cebrim/CFF cadastrados no Sifar

1. Qual a sua profissão?
2. Se você é farmacêutico, em que área exerce sua profissão?
3. Se você é médico, em que área exerce sua profissão?
4. Se você é outro profissional da saúde, em que área exerce sua profissão?
5. Em que unidade da federação você exerce sua profissão?
6. Qual a sua faixa etária?
7. Você conhece o Boletim Farmacoterapêutica?
8. Em sua opinião, o boletim Farmacoterapêutica apresenta: (qualidade, etc)
9. O boletim Farmacoterapêutica costuma ser útil para você: (prática clínica, etc)
10. Quando precisa de informação sobre medicamentos, onde você procura?
11. Que tipo de informação sobre medicamentos você tem mais dificuldade em obter?
12. Como você descobre qual o melhor tratamento, na atualidade, para uma doença?
13. Você geralmente obtém informação imparcial e independente* sobre medicamentos?
14. Você acha importante o acesso à informação imparcial e independente* sobre medicamentos?
15. De que forma você gostaria de obter esta informação imparcial e independente sobre medicamentos?
16. Qual tipo de informação você julga mais relevante em um boletim?
17. Sugira um tema para a próxima edição do boletim:

*Informação imparcial e independente sobre medicamentos: isenta de conflitos de interesse com a indústria farmacêutica e financiado de forma independente.

dos obtidos em planilha e elabora os respectivos gráficos. A plataforma *Google Docs* (que atualmente denomina-se *Google Drive*) pode ser acessada em drive.google.com.

As enquetes estiveram acessíveis para serem respondidas, cada uma, por cinco dias úteis. Atualmente podem ser visualizadas nos seguintes endereços eletrônicos:

Enquete enviada prioritariamente aos farmacêuticos por meio da *newsletter* do CFF:

<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dDjKv3BDcDJEMTITV29aS3BST3Fob2c6MQ#gid=0>

Enquete enviada por e-mail institucional aos usuários do CIM cadastrados no Sifar: <https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?pli=1&formkey=dE9YU3ZHeG9FNDVfUIJZMbTUIONnc6MQ#gid=0>

Para a finalidade deste estudo, a variável dependente considerada foi o hábito de consultar o CIM, quando se necessita de informação sobre medicamentos. Para descrição das características dos participantes da enquete, calculou-se uma proporção simples a partir da totalidade de respondedores. Obteve-se a razão de prevalência (RP), acompanhada do intervalo de confiança (IC) de 95%, para análise das variáveis da enquete associadas ao hábito de consultar o CIM.

Para ajuste estatístico, foi empregada a regressão de Poisson com variância robusta⁴, seguindo um modelo hierarquizado, constituído por três blocos: (1) variáveis basais (área de atuação; região do País; e faixa-etária); (2) variáveis com respeito ao boletim (conhece; qualidades; utilidade; e conteúdo); e (3) variáveis relacionadas à busca por informação sobre medicamentos (onde procura; que tipo de informação; acesso; importância; preferência de leitura; e usuários cadastrados no Sifar). Cada bloco compôs uma etapa de análise. As variáveis foram mantidas nas etapas seguintes conforme tenham tido significância estatística ($p < 0,1$) e não foram removidas posteriormente. Utilizou-se o software STATA versão 10.1 para execução de todos os cálculos. Como as enquetes objetivaram inicialmente subsidiar uma atividade interna (conhecer o nível de satisfação do usuário para retomar a publicação do boletim *Farmacoterapêutica*) do Cebrim/CFF, as mesmas não foram sub-

metidas ao Comitê de Ética em Pesquisa. O artigo em questão surgiu como um subproduto da análise dos dados obtidos a partir destas enquetes. Apenas um segmento de dados foi recortado para uma análise mais detalhada. Para a elaboração do estudo sobre a variável “frequência de consulta a um CIM”, os resultados obtidos foram codificados, de modo a garantir a confidencialidade dos respondedores.

Resultados

As enquetes inicialmente enviadas para 68.400 usuários (67.000 assinantes da *newsletter* do CFF e 1.400 usuários do Sifar) tiveram 1.272 respondentes. Todos os 1.272 questionários respondidos estavam completamente preenchidos. Pelo fato de a maioria dos usuários do Sifar ser constituída de farmacêuticos e, presumivelmente, a maior parte dos assinantes da *newsletter* do CFF, também, é possível que a enquete tenha sido enviada repetidamente para alguns desses profissionais. Esta questão não foi aferida de maneira que se possa afirmar não ter havido duplicidade de resposta às pesquisas. A Figura 1 ilustra o fluxo seguido até o quantitativo total dos respondedores.

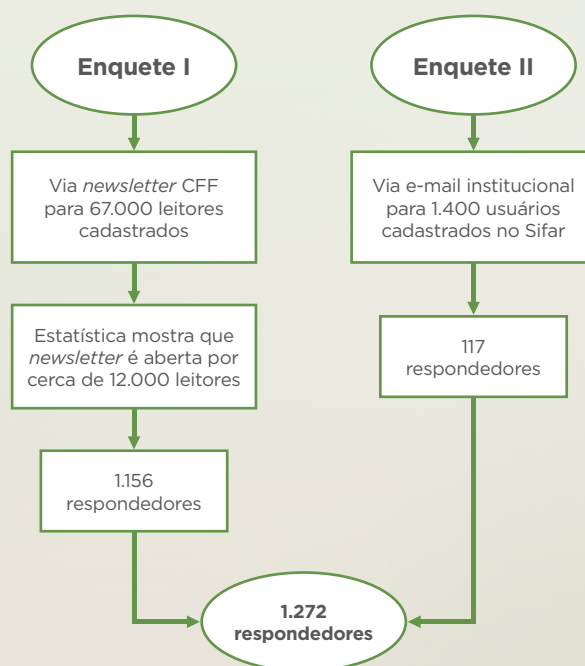


Figura 1. Fluxo seguido até o quantitativo total dos respondedores

A Tabela 1 mostra as principais características dos participantes da enquête.

Em relação a estas características gerais, 43,1% dos respondedores eram farmacêuticos que exercem a profissão em farmácias sem manipulação de medicamentos e em drogarias. Responderam à enquête, também, 28,2% de profissionais que trabalham em hospitais públicos e privados. Em relação à faixa etária, 72% dos respondedores estão abaixo dos 40 anos. Outro fato digno de nota foi a constatação de que 49,3% dos respondedores utilizam o

Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) ou publicação similar, quando precisam de alguma informação sobre medicamentos.

Em relação aos achados de interesse para este artigo e que motivaram a escrita do mesmo, 25,9% [IC 95% (23,5-28,3%)] procuram algum CIM quando precisam de informação sobre medicamentos. Observou-se variação na procura dos CIMs quando o dado foi classificado pelas regiões do país (Tabela 2). A Tabela 3 aponta as variáveis da enquête associadas ao hábito de consultar um CIM.

Tabela 1. Características gerais dos participantes da enquête

Características	População n = 1.272
Exercício da profissão	
Drogaria	43,1%
Hospital público	19,6%
Hospital privado	8,6%
Farmácia com manipulação	6,9%
Região de exercício da profissão	
Norte	7,1%
Nordeste	16,0%
Centro-Oeste	16,2%
Sudeste	39,1%
Sul	21,6%
Faixa etária	
20-30 anos	39,0%
31-40 anos	33,0%
41-50 anos	16,3%
51-60 anos	9,0%
Mais de 60 anos	2,7%
Usuários cadastrados no Sistema de Informação Farmacoterapêutica (Sifar)	9,1%
Fontes de informação sobre medicamentos	
Órgãos oficiais	81,5%
Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) ou similares	49,3%
Centro de Informação sobre Medicamentos	25,9%
Dificuldade em obter informação	
Medicamentos novos	55,7%
Interações farmacológicas	62,3%
Fontes sobre o melhor tratamento para uma doença na atualidade	
Órgãos oficiais	66,1%
Revistas científicas	57,8%
Sobre a informação imparcial e independente	
Geralmente obtêm	68,1%
Acha importante o acesso	96,9%
Gostaria de obter em boletins impressos	53,6%
Gostaria de obter pela internet	68,3%
Sobre o boletim Farmacoterapêutica	
Conhece	78,1%
Possui boa qualidade	44,8%
Usa como fonte de atualização	65,3%
Tipo de informação relevante em um boletim	
Avaliação de novos fármacos	70,3%
Alertas de farmacovigilância	70,4%

Tabela 2. Proporção de usuários de CIM por Região e no Brasil

Região	Proporção de consulta a um CIM
Norte	27,8%
Nordeste	31,2%
Centro-Oeste	23,4%
Sudeste	20,2%
Sul	33,7%
Brasil	25,9%

A enquête apontou que um quarto dos respondedores consulta um CIM quando precisa de informação sobre medicamentos. Essa proporção variou de um terço na região Sul a menos de um quinto na região Sudeste.

A maior parte dos usuários de CIM são profissionais que atuam em farmácia hospitalar pública, são mais velhos, conhecem e utilizam o boletim Farmacoterapêutica, possuem maior interesse em alertas de farmacovigilância e temas em farmacoterapia, e também recorrem a um CIM quando precisam de informação so-

bre o melhor tratamento para uma doença na atualidade.

Como esperado, usuários cadastrados no Sifar, que inclui aqueles com interesse em informação sobre medicamentos, utilizam um CIM com maior frequência. Curiosamente, a análise apontou proporção significativa de pessoas que usam um CIM e que não acham importante o acesso à informação imparcial e independente sobre medicamentos. Apesar de a proporção ser pequena (3,08%), esperava-se, estatisticamente, uma menor frequência dessa opção entre os usuários que utilizam algum CIM.

Considerações

A maior proporção da população investigada trabalha em drogarias, atua na região Sudeste e é composta por adultos jovens. Tais dados conferem certa representatividade do universo farmacêutico nacional. Por outro lado, a amostra não é proveniente de processo probabilístico, o que impede uma maior genera-

Tabela 3. Perfis predominantes dos usuários de CIM, quando comparados aos que não são usuários. Resultados da razão de prevalência (RP) > 1 apontam maior frequência da característica entre os usuários de CIM. Resultados da RP < 1 sugerem menor frequência.

Característica	RP (IC 95%)	Valor p
Atuação profissional		
Drogaria	0,8 (0,6-0,9)	0,01
Hospital público	1,6 (1,3-1,9)	<0,01
Região Sul	1,3 (1,0-1,8)	0,04
Faixa etária		
41-50 anos	1,4 (1,1-1,8)	0,02
51-60 anos	1,4 (1,0-1,9)	0,06
Mais de 60 anos	2,0 (1,3-3,1)	<0,01
Sobre o boletim Farmacoterapêutica		
Conhece	1,7 (1,0-2,7)	0,04
Possui boa qualidade	1,3 (1,1-1,7)	0,01
Tem aplicabilidade no dia-a-dia	1,4 (1,1-1,8)	<0,01
Tipo de informação relevante em um boletim		
Alertas de farmacovigilância	1,5 (1,1-1,9)	<0,01
Temas em farmacoterapia	1,4 (1,2-1,8)	<0,01
Fonte de informação sobre medicamentos		
Busca livre na internet	0,8 (0,6-1,0)	0,04
Revistas científicas	1,3 (1,1-1,7)	0,01
Consulta um CIM quando procura informação sobre o melhor tratamento para uma doença na atualidade	3,5 (2,9-4,2)	<0,01
Acha importante o acesso à informação imparcial e independente	0,5 (0,3-0,9)	0,01
Membros do Sifar	1,5 (1,2-1,9)	<0,01

lização. Provavelmente, a fonte da amostra pode ter superestimado a frequência de utilização dos CIM.

É possível que o conceito de informação imparcial e independente não seja uniforme entre os respondedores, apesar de ter sido explicitada na enquete. Imaginar que este conceito não tenha ficado claro é uma das hipóteses para tentar explicar o fato de alguns usuários de CIM não acharem a informação com estas características importante.

A falta de dados sobre o gênero do participante pode não ter proporcionado o ajuste estatístico mais adequado. Entretanto, os dados levantados mostraram o perfil dos usuários de CIM e ajudaram a compreender como os farmacêuticos se comportam diante de uma dúvida sobre medicamentos.

Comparação com a literatura existente

Não é nova a ideia de se utilizar enquetes para conhecer o nível de satisfação do leitor acerca de um boletim sobre medicamentos ou sobre o uso de Centros de Informação sobre Medicamentos.

Foi realizada busca na base de dados *PubMed* utilizando-se o descritor (MeSH) *survey* juntamente com o termo *drug bulletin* e ainda uma segunda busca com o descritor *satisfaction survey* e o termo *drug bulletin*.

Esta pesquisa resultou tanto em artigos sobre a satisfação do leitor em relação aos boletins sobre medicamentos quanto em outros que descreviam a elaboração de enquetes destinadas aos usuários de CIM no tocante ao nível de satisfação quanto à utilização deste e seus recursos de informação pró-ativa (boletim sobre medicamentos). Porém, nenhum dos artigos resultantes desta busca teve propósito e desenho metodológico idênticos a esse estudo.

Ainda assim, é importante ressaltar o artigo *Determination of drug information needs of health care professionals in Estonia*⁵. Neste artigo os autores propuseram-se a determinar as fontes de informação sobre medicamentos usuais e a perceber sobre a necessidade delas por médicos e farmacêuticos na Estônia. O estudo constituiu uma etapa no planejamento para desenvolver um serviço nacional de in-

formação sobre medicamento. Neste artigo, 87,9% (IC 95% 83,8-90,2) consideraram necessária a existência de Centros de Informação sobre Medicamentos. Este estudo evidenciou a necessidade de informação independente sobre medicamentos na Estônia.

Interpretação dos achados

O hábito de consultar um CIM foi observado em 25,9% dos respondedores de uma enquete nacional. O perfil preponderante desses usuários foi: não atua em drogaria, trabalha em farmácia hospitalar pública, tem mais de 40 anos, conhece o boletim *Farmacoterapêutica* e recorre a um CIM quando tem dúvida sobre o melhor tratamento na atualidade para uma doença. Apesar de plausíveis, esses achados devem ser generalizados com ressalvas, devido ao processo amostral adotado.

Futuros estudos com delineamento amostral adequado poderão confirmar, com maior precisão, as principais características dos usuários de CIM.

Referências

1. Vidotti CCF, Hoefler R, Silva EV, Bergsten-Mendes G. The Brazilian Drug Information System - SISMED. *Cadernos de Saúde Pública*. 2000 dez;16(4):1121-6.
2. WHO. Rational use of medicines [Internet]. [citado 10 Out 2012]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html
3. International Society of Drug Bulletins. Starting or Strengthening a Drug Bulletin. World Health Organization; 2005.
4. Wolkewitz M, Bruckner T, Schumacher M. Accurate Variance Estimation for Prevalence Ratios. *Methods of Information in Medicine* [Internet]. 2007 [citado 1 Nov 2012]; Disponível em: <http://www.schattauer.de/en/magazine/subject-areas/journals-a-z/methods/contents/archive/issue/673/manuscript/8830.html>
5. Raal A, Fischer K, Irs A. Determination of drug information needs of health care professionals in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(12):1030-4.

Cefaleia por uso excessivo de medicamento

Rogério Hoefler

Ágata Nogueira
D'Áurea Moura

Introdução

Cefaleias estão entre os transtornos mais comuns do sistema nervoso, causando problemas de saúde e incapacitação em populações em todo o mundo. Apesar disso, são subestimadas em escopo e escala e há pouco reconhecimento de seu impacto em saúde pública. Não se sabe como, ou quão efetivamente, os cuidados em saúde e outros recursos são utilizados para mitigar seus efeitos.¹

Poucos estudos controlados estão disponíveis para permitir recomendações científicas robustas para o tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicamento. Portanto, as orientações encontradas na literatura internacional são de baixo nível de evidência ou são boas práticas fundamentadas em consensos de especialistas.²

O uso impróprio de medicamentos é causa de diversos agravos à saúde. Neste artigo, será abordado o tema cefaleia, com ênfase àquela ocasionada por uso excessivo de medicamentos, com o intuito de alertar profissionais da saúde e usuários sobre o potencial risco da automedicação com analgésicos, além de aspectos de enfrentamento.

Cefaleias

Enxaqueca e cefaleia tensional são as formas mais prevalentes de cefaleia, as quais podem durar por toda a vida em determinados pacientes. Juntamente com as cefaleias por uso excessivo de medicamento, são distúrbios relevantes em saúde pública, porque, coletivamente, causam muitas limitações em populações de todo o mundo.¹

Enxaqueca é um distúrbio que, provavelmente, possui uma base genética. No entanto, os fatores ambientais também desempenham papel importante na sua manifestação. Sob o ponto de vista fisiopatológico, a ativação de um mecanismo no cérebro provoca a liberação de substâncias inflamatórias em torno dos nervos e vasos sanguíneos da cabeça, produzindo dor. Não se sabe o porquê das crises periódicas e o que leva esse processo a uma resolução espontânea. Geralmente, a enxaqueca começa na puberdade, muitas vezes tornando-se recorrente ao longo da vida. Adultos descrevem ataques episódicos incapacitantes, nos quais cefaleia e náusea são os eventos mais característicos. Outros são vômitos e/ou intolerância aos níveis normais de luz e som. A cefaleia tem intensidade tipicamente moderada ou grave. É unilateral e/ou pulsante, e agravada por atividades físicas rotineiras, com duração de horas até dois a três dias. Em média, a frequência de ataque é de uma ou duas vezes ao mês, mas pode ocorrer uma vez ao ano ou uma vez por semana, e muitas vezes relaciona-se ao estilo de vida e a fatores ambientais, o que sugere que as pessoas com enxaqueca reagem negativamente a mudanças na rotina.¹

O mecanismo da *cefaleia tensional* não é bem entendido. Atualmente, acredita-se que tenha origem muscular, mas essa hipótese pode não estar totalmente correta. Pode também estar relacionada ao estresse ou a problemas musculoesqueléticos no pescoço. A cefaleia tensional tem curso altamente variável. Muitas vezes, inicia na fase da adolescência e alcança níveis máximos em torno dos 30 anos. Geralmente, a dor é leve ou moderada, generalizada, e descrita como pressão ou aperto,

como se houvesse uma faixa em torno da cabeça; por vezes, propaga-se para o pescoço ou a partir dele, e não possui as características específicas e os sintomas associados à enxaqueca. Há diferentes subtipos de cefaleia tensional com manifestações diversas nos indivíduos. Os episódios de dor geralmente não duram mais que algumas horas, mas podem permanecer por vários dias. A cefaleia tensional crônica é menos comum e ocorre, por definição, por 15 dias ou mais a cada mês, e, por vezes, prolonga-se por períodos mais extensos. O tipo crônico é mais incapacitante.¹

Cefaleia por uso excessivo de medicamento é opressiva, persistente e frequentemente é mais intensa ao acordar pela manhã. História típica se inicia com cefaleia episódica – enxaqueca ou cefaleia tensional. A condição é tratada com um analgésico ou outro medicamento para cada ataque. Com o tempo, os episódios de cefaleia se tornam mais frequentes, assim como o uso de medicamento. No estágio final, que nem todos pacientes atingem, a cefaleia persiste diariamente, fluindo com o uso repetido de medicamento em intervalos de poucas horas. Esta evolução ocorre em poucas semanas ou em longo prazo. Um fator comum e provavelmente chave em algum estágio no desenvolvimento da cefaleia por uso excessivo de medicamento é o uso do medicamento como profilaxia, com o desejo de evitar a cefaleia e suas indesejadas consequências.¹ Os sintomas se assemelham aos da cefaleia tensional crônica ou enxaqueca crônica; pessoas em uso excessivo de triptanos (agonistas do receptor 5HT₁; como, sumatriptano, rizatriptano) têm maior probabilidade de desenvolver sintomas tipo enxaqueca.³

Importância do diagnóstico diferencial

A identificação de cefaleias secundárias, associadas a condições graves como meningite, hemorragia subaracnoide, ou tumores intracranianos, é de grande importância no diagnóstico de cefaleia. Os sinais e sintomas de alerta incluem confusão, sonolência, vômito, sinais neurológicos que persistem entre os episódios de cefaleia, febre, surgimento de novas cefaleias em pacientes com idade su-

perior a 50 anos, início súbito, dor capaz de acordar o paciente, lesões na cabeça, dor extrema e incapacitante.⁴

O histórico do paciente e o exame físico podem exigir investigação mais profunda, como neuroimagem, por exemplo. O uso de medicamentos, incluindo os isentos de prescrição (MIPs), deve ser levado em conta no processo diagnóstico. No caso de cefaleias recorrentes, é necessário investigar a possibilidade de ter sido ocasionada por uso excessivo de medicamento.⁴

Além disso, é importante considerar que cefaleia é um potencial efeito adverso, associado ao uso de diversos fármacos, tais como estrogênios (incluindo contraceptivos orais combinados), bloqueadores de canais de cálcio, nitratos, anti-inflamatórios não esteroides – AINEs (particularmente indometacina), e alguns fármacos para disfunção erétil (sildenafil, tadalafila e vardenafila). A retirada de cafeína também pode causar cefaleia.⁴

O quadro 1 pode ser útil para o diagnóstico diferencial de enxaqueca, cefaleia tensional e cefaleia por uso excessivo de medicamento.

Cefaleia por uso excessivo de medicamento

O desenvolvimento da cefaleia por uso excessivo de medicamento é principalmente relatado em pacientes com cefaleia primária,^{2,5} como enxaqueca e cefaleia tensional, mas também pode ocorrer em cefaleias secundárias. Alguns estudos mostram que pacientes com cefaleia do tipo cluster também podem preencher os critérios para cefaleia por uso excessivo de medicamento. Contudo, a maioria destes pacientes tinha enxaqueca como comorbidade ou na história familiar, e muitos pacientes com cefaleia cluster tomam diariamente analgésicos, análogos de ergotamina, ou triptanos, sem preencher os critérios. Pacientes com outros tipos de dor, como em doenças reumáticas, e sem cefaleia, não desenvolvem cefaleia crônica pelo uso de analgésicos para sua condição.²

Um estudo de base populacional, que teve como objetivo determinar prevalência de cefaleia por uso excessivo de medicamento, em um ano, em diferentes países, identificou prevalência de 0,7% a 1,7%, com preponderân-

Quadro 1: Critérios diagnósticos para alguns tipos de cefaleia comuns em adultos

Enxaqueca	Cefaleia tensional	Cefaleia por uso excessivo de medicamentos (provável)
Cefaleia com duração de 4 a 72 horas, com pelo menos duas das seguintes manifestações: 1. Localização unilateral 2. Caráter latejante 3. Piora da dor com as atividades rotineiras 4. Intensidade moderada a grave E pelo menos uma das seguintes: 1. Náuseas e/ou vômitos 2. Fotofobia e fonofobia 3. Sem aura: pelo menos cinco ataques 4. Com aura: pelo menos dois ataques	Cefaleia com duração de 30 minutos a 7 dias, com pelo menos duas das seguintes manifestações: 1. Localização bilateral 2. Caráter não latejante 3. Não se agrava com as atividades rotineiras 4. Intensidade leve a moderada E nenhuma das seguintes: 1. Náuseas e/ou vômitos 2. Fotofobia e fonofobia (mas pode ter uma ou outra)	Cefaleia por mais de 15 dias por mês. Uso regular de medicamento(s) por mais de três meses, incluindo: 1. Analgésicos simples ou AINE, ou combinações deles, durante 15 dias ou mais por mês, ⁵ ou, 2. Ergotamina, triptano, opioides ou combinação de analgésicos, durante 10 dias ou mais por mês.

Adaptada da Classificação Internacional de Cefaleias, 2nd ed.⁶

cia feminina entre 62% e 92%. Entre todos os atendimentos em clínicas de cefaleia ou centros de cuidado terciário, os pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicamento foram um grupo significativo. Na Europa, representaram até 30% dos atendimentos nesses centros e, nos EUA, até mais de 50%. Na Índia, por outro lado, somente 3,1% dos pacientes das clínicas especializadas cumpriram os critérios para este tipo de cefaleia.² Estima-se em cerca de 90% a prevalência entre pacientes que apresentam cefaleia crônica diária. Pessoas com idade ao redor de 40-50 anos são mais afetadas.⁷

Analgésicos em combinações fixas, particularmente formulações contendo codeína com ácido acetilsalicílico ou paracetamol, são amplamente utilizados para dor, cefaleia e enxaqueca. Dados de pesquisa proveniente dos EUA indicam que a maioria das pessoas com enxaqueca se automedica com MIPs e que cerca da metade nunca recebeu diagnóstico formal de enxaqueca.⁴

Portadores de cefaleia e enxaqueca podem aumentar gradativamente o uso de medicamentos, juntamente com frequência e intensidade cada vez maiores dos episódios de cefaleia, culminando nas formas crônicas diárias. O termo “cefaleia por uso excessivo de medicamento” (*medication-overuse headache*) é preferido ao termo “cefaleia rebote”

(*rebound headache*), “cefaleia induzida por medicamento” (*drug-induced headache*), ou “cefaleia por abuso de medicamento” (*medication-abuse headache*).⁴

Todos os medicamentos indicados para tratamento de cefaleia (análogos de ergotamina, barbituratos, triptanos, analgésicos simples e combinados, opioides, benzodiazepínicos, e possivelmente cafeína), inclusive os MIP, em uso excessivo, estão associados com este problema,^{1-4,7} embora o mecanismo pelo qual se desenvolva varie entre diferentes classes de fármacos.¹

Atualmente, analgésicos simples e triptanos são os fármacos mais frequentemente usados pelas pessoas com cefaleia por uso excessivo de medicamento.² Muitos pacientes com este tipo de cefaleia usam quantidades muito grandes de medicamentos, como 35 doses por semana ou seis diferentes medicamentos. Contudo, quantidades baixas, como análogos de ergotamina ou triptanos, por 10 ou mais dias por mês, também podem induzir. A frequência das doses é mais importante do que a quantidade absoluta de medicamento consumido; doses diárias mais baixas oferecem maior risco do que doses mais elevadas tomadas semanalmente.^{1,7} Assim, é considerada condição completamente evitável.¹ Os principais grupos de fármacos associados a esta cefaleia são os analgésicos opioides e

não-opioides, triptanos e ergotamina; portanto, o aumento do consumo desses fármacos requer critério.⁸

O risco de desenvolver cefaleia varia com diferentes tratamentos sintomáticos. O risco é considerado maior com opioides e triptanos; intermediário com paracetamol e ácido acetilsalicílico; mais baixo com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).³

O mecanismo pelo qual o uso excessivo de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) - incluindo ácido acetilsalicílico, paracetamol, codeína e dihidrocodeína pode causar a condição provavelmente envolve mudanças nos caminhos neurais da dor. As combinações de analgésicos contendo cafeína e codeína podem estimular o desenvolvimento desta cefaleia, como consequência de suas propriedades aditivas. Análogos de ergotamina são eliminados muito lentamente do organismo e facilmente se acumulam quando tomados mais de duas vezes em uma semana. Supõe-se que isso possa resultar na ativação crônica dos receptores centrais da 5-hidroxitriptamina (5-HT), levando à sua diminuição, o que reduz a atividade dos sistemas serotoninérgicos centrais redutores da dor, com consequente aumento da cefaleia. Os triptanos não se acumulam, mas o uso crônico provavelmente resulta em diminuição dos receptores 5-HT.⁷

Sugere-se que, em pessoas predispostas à enxaqueca ou à cefaleia tensional, o tratamento sintomático frequente de qualquer tipo de dor, incluindo cefaleias, cause progressiva redução dos receptores inibitórios da dor. Isto elevaria a sensibilidade à dor, aumentando a tendência a desenvolver cefaleia.³

Um estudo, que envolveu 96 pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicamento, identificou que o prazo entre o uso frequente de medicamentos e o início da cefaleia diária foi relativamente curto com triptanos (1,7 anos), longo com análogos da ergotamina (cerca de 2,7 anos) e o mais longo foi com analgésicos simples (cerca de 4,8 anos). De forma similar, o número de doses associado com o desenvolvimento da condição foi mais baixo para triptanos (18 doses por mês), elevado para análogos de ergotamina (37 doses por mês) e o mais elevado foi para analgésicos (114 doses por mês).⁷

Um estudo de coorte longitudinal,⁹ que incluiu habitantes de uma cidade na Noruega com idade a partir de 20 anos ($n = 26.197$ pessoas), teve como objetivo estimar as incidências e identificar fatores de risco para o desenvolvimento de cefaleia crônica diária e de cefaleia por uso excessivo de medicamento. A incidência de cefaleia por uso excessivo de medicamento foi de 0,72/1.000 pessoas-ano IC (0,62-0,81). Nas análises de multivariáveis, foi identificado risco cinco vezes maior para o desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamento entre indivíduos que no início relataram uso regular de tranquilizantes [OR 5,2 (3,0-9,0)] ou que tinham uma combinação de queixas musculoesqueléticas crônicas, queixas gastrointestinais, ansiedade e depressão [OR 4,7 (2,4-9,0)]. Tabagismo e inatividade física aumentaram o risco em mais de duas vezes.

O risco também parece ser aumentado em pessoas com frequente enxaqueca, obesidade e níveis elevados de estresse.³

De um modo geral, os fármacos mais empregados para tratamento agudo e profilaxia de enxaqueca também são os mais acessíveis, mesmo que não sejam, necessariamente, os mais efetivos. Um exemplo particular é a ergotamina, que ainda é o fármaco específico contra enxaqueca mais disponível mundialmente. Ergotamina é fármaco de baixo custo quando comparado aos triptanos e, embora a diferença de custo tenha sido reduzida desde que o sumatriptano tornou-se disponível na versão genérica, parece haver preferência generalizada por fármaco com eficácia muito inferior. Além disso, a disponibilidade de MIPs com ergotamina aumenta a preocupação, tendo em vista sua toxicidade, acúmulo no organismo e potencial para uso excessivo.¹

Condutas recomendadas e prognóstico

Há evidência, embora não robusta e unânime, de estudos prospectivos, que a terapia de retirada é o melhor tratamento para pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicamento. Em geral, especialistas e centros especializados em cefaleia concordam que a terapia de retirada deveria ser oferecida aos

pacientes com essa condição. O objetivo deste tratamento é não apenas desintoxicar os pacientes e parar a cefaleia crônica, mas também melhorar a resposta a tratamentos farmacológicos agudos ou profiláticos.²

Após a retirada do tratamento sintomático indutor, a cefaleia cessa em cerca de 75% das pessoas, podendo ocorrer resolução completa ou a pessoa permanecer com a enxaqueca ou a cefaleia tensional episódica original.³ Os principais sinais e sintomas da retirada são piora da cefaleia, náusea, vômito, hipotensão arterial, taquicardia, distúrbios do sono, inquietação, ansiedade e nervosismo. Estes sinais e sintomas normalmente permanecem durante dois a dez dias, mas podem persistir por até três a quatro semanas. A cefaleia da retirada foi mais curta em pacientes que tomavam triptanos (média de 4,1 dias) do que análogos de ergotamina (média de 6,7 dias) ou AINEs (média de 9,5 dias).^{2,3} A resolução do problema pode levar semanas ou até mesmo meses, dependendo da gravidade da síndrome e do tipo de medicamento associado.⁴ Dessa forma, recomenda-se que os pacientes sejam orientados a interromper os medicamentos usados no tratamento sintomático da cefaleia, de forma abrupta, por pelo menos um mês. Em quatro a oito semanas após o início da retirada, deve-se revisar o diagnóstico da cefaleia e a conduta adotada.⁵

Os procedimentos para a retirada variam muito e nenhum dos estudos prospectivos aleatórios comparou a retirada abrupta com a gradual.^{2,3} A maioria dos especialistas é favorável à retirada abrupta dos analgésicos porque supõem que esteja associada à resolução mais rápida.^{2,3,5} Contudo, a retirada gradual parece mais recomendável para opioides, barbituratos e benzodiazepínicos.^{2,3}

Em pacientes cuja causa da cefaleia é o uso de opioides, benzodiazepínicos ou barbituratos, com comorbidade grave ou com insucesso prévio em tratamento ambulatorial de retirada, pode ser necessário oferecer tratamento com hospitalização.³

Na terapia de retirada em pessoas com cefaleia por uso excessivo de medicamento, comparação entre neurologista e médico de cuidado primário não demonstrou diferença significativa na média de cefaleia e na melho-

ra dos dias com cefaleia. Portanto, sugere-se que estes pacientes possam ser acompanhados por um médico da atenção primária.²

Psicoterapia psicodinâmica de curto prazo, combinada com terapia farmacológica, melhorou a cefaleia em relação à terapia farmacológica isolada para redução de recidivas em longo prazo e melhora da qualidade de vida em um estudo não aleatório. Em outro estudo, 120 pacientes com cefaleia por uso excessivo de medicamento, não complicados, foram tratados com três diferentes modalidades: (A) apenas forte orientação para retirada do medicamento usado em excesso; (B) programa de desintoxicação ambulatorial padrão (rápida retirada do medicamento usado em excesso + uso de prednisolona oral por oito dias + fármacos profiláticos personalizados); (C) programa com hospitalização (rápida retirada do medicamento em uso excessivo + uso de prednisolona oral por oito dias + fármacos profiláticos personalizados + fluido parenteral e antieméticos + observação cuidadosa por oito dias). O tratamento seria considerado bem sucedido se dois meses após a retirada o paciente tivesse a cefaleia revertida para padrão episódico e a frequência de uso de medicamento sintomático fosse inferior a 10 dias/mês. Os grupos A, B e C apresentaram índices de desintoxicação de 77,5%, 71,7% e 76,9%, respectivamente. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p > 0,05$).²

Segundo consensos de especialistas, medicamentos para cefaleia e analgésicos não são recomendados para o tratamento de cefaleia durante a terapia de retirada, exceto em administrações isoladas, por via intravenosa, em casos muito graves.²

A codeína deve ser evitada nos tratamentos de cefaleia e enxaqueca, embora a adição deste opioide em doses iguais ou superiores a 30 mg possa proporcionar alívio da dor de forma mais eficaz do que o ácido acetilsalicílico ou o paracetamol isoladamente. A codeína, como outros opioides, pode agravar os sinais e sintomas de náusea e vômito e impedir a absorção de outros fármacos. Além disso, é provável que haja falha em até 10% da população que não é capaz de biotransformar codeína em sua forma ativa, a morfina.⁴

Topiramato, corticosteroides e amitriptilina podem ser empregados como adjuvantes no tratamento da cefaleia por uso excessivo de medicamento.³ Todavia, são necessários estudos apropriados para estabelecer a eficácia e a segurança desses fármacos nesse grupo de pacientes.

O índice de recidiva é de cerca de 30% (varia entre 14% e 41%) após um ano, independentemente de a terapia aplicada ser ambulatorial, com hospitalização ou apenas orientação. Segundo Evers & Jensen (2011), o índice de recidiva foi de 23% após dois meses e após um ano, na mesma amostra; em outro estudo, o índice foi de 41% após um ano e de 44% após quatro anos.² Em geral, a desintoxicação é bem sucedida na maioria dos pacientes, e todos com cefaleia por uso excessivo de medicamento deveriam ser informados e incentivados a interromper o uso dos medicamentos associados.^{2,5} Na população geral, simples orientação sobre a doença foi suficiente para resultar em sucesso terapêutico, em 76% de todos os pacientes, após 1,5 anos.²

Em um estudo italiano sobre diferentes formas de terapia de retirada, os fatores associados com maior risco para recidiva de cefaleia por uso excessivo de medicamento foram: a. longa duração de enxaqueca anterior ao uso excessivo de medicamento; b. maior frequência de enxaqueca após terapia de retirada e; c. maior número de tratamentos preventivos prévios. Em outros estudos, os preditores de recidiva foram gênero masculino, uso de analgésicos combinados após terapia de retirada, consumo de nicotina e álcool e uso do antigo medicamento novamente, após terapia de retirada. O uso de medicamentos contendo codeína, baixa qualidade do sono (auto-relatada) e intensa dor no corpo (auto-relatada, mensurada pela escala de qualidade de vida SF-36), foram preditores para pobre desfecho. Em alguns estudos, o prognóstico foi melhor para pacientes com enxaqueca como cefaleia primária do que para pacientes com cefaleia tensional e para a retirada de ergotamina ou triptano que para a retirada de analgésico. É provável que os diferentes resultados nestes estudos, com relação aos preditores de recidiva, sejam devido a diferentes desenhos e diferentes populações.²

Recomendações da Organização Mundial da Saúde¹

Transtornos de cefaleia são ubíquos, prevalentes e incapacitantes, mas são subnotificados, subdiagnosticados e subtratados, mundialmente.

A cefaleia por uso excessivo de medicamento é prevenível, tratável e causa de importante incapacitação na sociedade moderna. Todavia, sua resolução é improvável na ausência de cuidado médico. O baixo índice de diagnóstico é uma falha dos sistemas de saúde e tem relevantes consequências sanitárias e econômicas.

O uso excessivo de medicamento é um comportamento dependente do acesso irrestrito a esses insumos, o que está mais associado a países de maior renda, onde também se observa maior prevalência de cefaleia por uso excessivo de medicamento.

O baixo índice de diagnóstico profissional é uma possível consequência da escassez de recursos, que se reflete na falta de médicos, deficiente acesso a serviços de saúde e menor uso de critérios explícitos de diagnóstico.

Estima-se que cerca de 50% das pessoas com cefaleia no mundo se automediquem, sem qualquer contato com profissional da saúde. Portanto, a educação dessas pessoas sobre autocuidados para cefaleia é de considerável importância para a saúde pública. Em países de maior renda, um dos focos deveria ser a prevenção do uso excessivo de medicamento, especialmente daqueles empregados no tratamento de cefaleias, uma vez que a cefaleia por uso excessivo de medicamento é importante causa de incapacitação.

Os profissionais da saúde precisam estar mais bem preparados quanto a diagnóstico e tratamento de cefaleias. Este melhor preparo tem como consequências o uso mais racional dos tratamentos disponíveis, a produção de melhores desfechos para indivíduos e sociedade, e além de evitar desperdícios. Isto pode se dar durante a graduação, o que requer mudanças no currículo universitário. Os médicos devem ter acesso a programas de educação permanente que os mantenham atualizados.

As diretrizes para diagnóstico e tratamento de cefaleias podem promover melhores cui-

dados e devem estar disponíveis em serviços de atenção primária.

A maioria dos pacientes com cefaleia deveria receber tratamento em ambulatórios de atenção primária, mas os serviços especializados em cefaleia deveriam estar disponíveis e acessíveis, com eficiência e equidade para as pessoas que deles necessitam.

Considerações finais

A automedicação pode ser útil e segura em situações pontuais e de baixa gravidade. Contudo, torna-se perigosa quando substitui por completo a orientação profissional. A cefaleia por uso excessivo de medicamento é um exemplo negativo das consequências potenciais da automedicação.

O farmacêutico, que muitas vezes é o único profissional da saúde que tem a oportunidade de abordar pacientes com cefaleia que se automedicam, pode ter grande importância na prevenção deste tipo de evento, orientando-os sobre os riscos do uso excessivo de analgésicos e sobre a necessidade da busca por serviço de saúde nos casos de recorrência.

Por outro lado, os serviços de saúde, públicos e privados, deveriam estar melhor aparelhados e dispor de equipe multiprofissional treinada e atualizada para lidar com pacientes que se queixam de cefaleias, com vistas a melhorar os cuidados oferecidos a eles.

O poder público poderia ser mais rigoroso no controle da promoção agressiva de medicamentos isentos de prescrição, pois estes também são causadores de agravos importantes à saúde da população.

Referências

1. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011: A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. Geneva: WHO; 2011. [citado 1 Nov 2012]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564212_eng.pdf
2. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *European Journal of Neurology*. 2011;18(9):1115-21. [citado em: 02.11.2012]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x/pdf>. National Prescribing Service Newsletter. Headache and migraine. NPS NEWS 38, January 2005. [citado 31 Out 2012]. Disponível em: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0017/15830/news38_headache_0205.pdf.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 150. Headaches: diagnosis and management of headaches in young people and adults. Issue date: September 2012. [citado 14 Nov 2012]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13901/60853/60853.pdf>
4. Headache Classification Subcommittee. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl. 1): 1-160.
5. Drug and Therapeutics Bulletin. Management of medication overuse headache. *DTB* January 2010; 48(1): 2-6.
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 63 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2012. [citado 1 Nov 2012]. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>.
7. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain* 2012; 153(1), s 56- 61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018.

Tafluprosta (Saflutan®, Merck Sharp & Dohme) para pacientes com glaucoma de ângulo aberto

Rogério Hoefler

Cyro Barbosa Caldeira

O que há de novo?

Glaucoma de ângulo aberto (GAA) é caracterizado por dano progressivo do nervo óptico, com perda inicial do campo visual periférico e, em estágio avançado, do campo visual central.^{1,2} É a forma mais comum de glaucoma e uma importante causa de cegueira.^{2,3}

A presença de pressão intraocular (PIO) elevada em indivíduos com glaucoma é um importante fator de risco para perda visual;^{1,3} todavia, até 40% das pessoas acometidas apresentam PIO normal, e somente 10% daquelas com PIO aumentada estão sob risco de dano ao nervo óptico.¹ A maioria das pessoas com hipertensão ocular (HO) é assintomática. Por isso, muitos diagnósticos são tardios.⁴

Aplica-se o termo hipertensão ocular para PIO acima de 21 mmHg,^{1,4} que é considerado o limite do normal. Contudo, a espessura da córnea (mais espessa) pode levar a superestimação ou (menos espessa) a subestimação da PIO.¹ Uma vez detectados defeitos de campo visual, pessoas com PIO maior que 30 mmHg podem perder o campo visual remanescente em três anos ou menos.¹

O dano ao nervo óptico é irreversível, por isso o controle do glaucoma visa prevenir a progressão da perda de campo visual, com o mínimo possível de efeitos adversos do tratamento.¹

Promover redução duradoura da PIO é estratégia efetiva contra a perda da visão por glaucoma.^{1,4} Trabeculoplastia a laser, com tratamento farmacológico tópico, pode ser mais efetivo para reduzir a progressão da doença em pessoas com GAA, comparado com não tratamento. Tratamento farmacológico tópico, isolado, pode reduzir o risco de desenvolvimento de glaucoma em pessoas com HO, comparado com placebo. Porém, ainda não se sabe qual dos tratamentos, se trabeculoplas-

tia a laser, trabeculoplastia cirúrgica ou farmacoterapia tópica, é mais efetivo para manter campo visual e acuidade em GAA.^{1,3} Cirurgia pode aumentar o risco de desenvolvimento de catarata.¹

Tafluprosta (Saflutan®, Merck Sharp & Dohme) é um análogo fluorado da prostaglandina F2 α , que aumenta o fluxo de saída do humor aquoso uveoescleral e, dessa forma, promove redução da PIO.⁵

Um ensaio clínico controlado⁶ (n = 533) teve como objetivo demonstrar a eficácia a longo prazo e a segurança de tafluprosta 0,0015% em relação a latanoprost 0,005%, no tratamento de GAA e HO durante 24 meses. Ambos os fármacos foram empregados como colírio contendo o conservante cloreto de benzalcônio. Assumiu-se como não inferioridade as diferenças na redução da PIO diurna de até 1,5 mmHg. Contudo, não foi demonstrada a não inferioridade da tafluprosta em relação à latanoprost, pois, na análise de covariância (ANCOVA), foi alcançada a diferença de 1,55 mmHg. O índice de interrupção do tratamento por ineficácia foi maior com o uso da tafluprosta do que com latanoprost (18 *versus* 3, p = 0,002). Entre os efeitos adversos associados à tafluprosta foram relatados: crescimento e alteração da cor dos cílios; irritação, hiperemia e dor oculares; catarata e hiperemia conjuntival. Embora a tafluprosta esteja associada à maior incidência da maioria desses efeitos adversos, as diferenças em relação à latanoprost não foram estatisticamente significantes.

Outro ensaio clínico controlado aleatório⁷ (n = 643) comparou a tafluprosta 0,0015% ao timolol 0,5%, ambos em colírios sem conservante, no tratamento de GAA e HO, durante 12 semanas. A tafluprosta não foi inferior ao timolol

quanto à redução da PIO (diferenças inferiores a 1,5 mmHg). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os fármacos com relação à incidência de dor e irritação oculares, mas hiperemia conjuntival teve maior incidência entre os submetidos à tafluprost do que ao timolol (4,4% *versus* 1,2%; $p = 0,016$).

Portanto, os ensaios clínicos controlados disponíveis até o momento não demonstraram eficácia superior de tafluprost quando comparada a outros tratamentos farmacológicos tópicos. Além disso, a tafluprost apresentou maior índice de abandono do tratamento por ineficácia do que a latanoprost e maior incidência de hiperemia conjuntival do que o timolol.

Referências

1. Shah R, Wormald RPL. Glaucoma. Clinical Evidence 2011 [citado 11 Out 2012]; 06: 703. [Search date May 2010].
2. Sena DF, Ramchand K, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 10, Art. No. CD006539. DOI: 10.1002/14651858.CD006539.pub2.
3. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 10, Art. No. CD004399. DOI: 10.1002/14651858.CD004399.pub2.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 85. Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. Issue date: April 2009. [citado 01 Nov 2012]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12145/43839/43839.pdf>
5. Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Taflupost: Informe de Evaluación N° 165/2010, Febrero, 2010. [citado 10 Out 2012]; Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/tafluprost_informe.pdf
6. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. Acta Ophthalmol. 2010 Feb; 88(1): 12-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x
7. Chabi A, Varma R, Tsai JC, Lupinacci R, Pigeon J, Baranak C, et al. Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Preservative-free Tafluprost and Timolol in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Am J Ophthalmol 2012;153:1187-1196. doi:10.1016/j.ajo.2011.11.008.

Apixabana (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb) e rivaroxabana (Xarelto®, Bayer): novos anticoagulantes para profilaxia de trombose venosa profunda, após artroplastia de joelho ou de quadril

Trombose venosa profunda (TVP) é a oclusão trombótica, parcial ou total, de veias profundas das pernas. O diagnóstico requer confirmação radiológica e presença de sinais e sintomas de dor ou inflamação. Pode ser classificada de acordo com o local da veia acometida, se acima ou abaixo do joelho, em TVP proximal ou distal, respectivamente. O risco de recorrência de TVP diminui com o tempo, mas o risco de sangramento em razão da terapia anticoagulante permanece constante. Tromboembolismo pulmonar (TEP) é a oclusão tromboembólica, parcial ou total, de artérias pulmonares, com confirmação radio-

lógica, dispneia e/ou dor torácica. Cerca de 5% a 15% das pessoas com TVP, não tratadas, podem morrer de TEP¹

Os fatores de risco para TVP incluem imobilidade, cirurgia (particularmente ortopédica), câncer, gravidez, senilidade, e distúrbios de coagulação pró-trombóticos hereditários ou adquiridos.^{1,2} O uso de contraceptivo oral combinado está associado a aumento do risco de tromboembolismo venoso. A TVP é a principal causa de TEP.^{1,2}

Os principais objetivos do tratamento de tromboembolismo venoso são: reduzir os sinais e sintomas agudos da TVP e prevenir morbi-

dade e mortalidade associadas à extensão do trombo, síndrome pós-trombótica e TEP. Além disso, busca-se reduzir a recorrência e minimizar os efeitos adversos ao tratamento.¹ Para a prevenção primária de TVP em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho ou de quadril, recomenda-se a aplicação de profilaxia mecânica (compressão pneumática intermitente, bomba venosa de pé e/ou meia de compressão graduada), e/ou farmacológica, com anticoagulante (heparinas de baixo peso molecular - HBPM, fondaparinux ou varfarina).²

No caso de profilaxia com varfarina, deve-se monitorar o tempo de protrombina para orientar eventuais ajustes de doses, a fim de manter o valor da RNI (razão normalizada internacional) em 2,5 (valor recomendado: 2,0 a 3,0).² Rivaroxabana e apixabana são inibidores diretos do fator Xa de coagulação. Por bloquearem o fator Xa, reduzem os níveis de trombina.³ Uma revisão sistemática (16 ensaios clínicos, 38.747 pacientes)⁴ analisou desfechos clínicos dos novos anticoagulantes orais na profilaxia de tromboembolismo venoso, após artroplastia de joelho ou de quadril. Os resultados demonstraram que, comparado com enoxaparina, o risco de tromboembolismo venoso sintomático foi menor com rivaroxabana [RR 0,48 (0,31-0,75)], mas não houve diferença significativa entre enoxaparina e apixabana [RR 0,82 (0,41-1,64)]. Comparado com enoxaparina, o risco relativo de sangramento clinicamente relevante foi mais alto com rivaroxabana [RR 1,25(1,05-1,49)] e mais baixo com apixabana [RR 0,82(0,69-0,98)]. A maior eficácia dos novos anticoagulantes estava geralmente associada à maior tendência de sangramento. Os novos anticoagulantes não diferiram significativamente, entre si, em eficácia e segurança. Outra revisão sistemática (22 ensaios clínicos, 32.159 pacientes)⁵ analisou os benefícios e riscos dos inibidores diretos do fator Xa, de uso oral, *versus* HBPM, para prevenir tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a artroplastia de quadril ou de joelho. Os pesquisadores concluíram que, comparados às HBPM, os inibidores diretos do fator Xa, nas doses mais baixas, podem promover pequena redução do risco absoluto de TVP sintomática, sem aumentar o risco de sangramento.

Todavia, é importante considerar que a maior parte dos estudos analisados não apresentou dados de desfecho para uma substancial proporção dos pacientes. Em nove dos ensaios clínicos, o período de seguimento foi de 14 dias ou menos.

Apixabana e rivaroxabana podem sofrer acúmulo no organismo, em pacientes com disfunção renal, e apresentam potenciais interações com inibidores e indutores do citocromo P450 3A4, tais como metronidazol e rifampicina, respectivamente. Teoricamente, os inibidores da glicoproteína P, como verapamil e diltiazem, também podem interagir com os novos anticoagulantes. Além disso, não há antídoto disponível caso ocorra hemorragia durante tratamento com rivaroxabana ou apixabana.^{6,7} Portanto, apixabana e rivaroxabana podem ser alternativas para profilaxia de eventos tromboembólicos para alguns pacientes submetidos à artroplastia de joelho ou de quadril. Contudo, ainda não há dados para confirmar se os novos anticoagulantes são mais seguros e eficazes nesse grupo de pacientes, para desfechos mais relevantes como redução de mortalidade. As potenciais interações desses fármacos e a indisponibilidade de antídoto específico também indicam a necessidade de cautela para introdução dos mesmos na prática clínica.

Referências

1. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. Clinical Evidence 2011 [citado 11 Out 2012]; 03: 208.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline. December 2010. [citado 11 Out 2012]. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
3. Klasco RK (Ed): Drugdex® System. Thomson MICRO-MEDEx, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado 01 Out 2012]; Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip-knee replacement: systematic review, meta-analysis, indirect treatment comparisons. BMJ 2012; 344:e3675 doi: 10.1136/bmj.e3675. [citado 01 Out 2012]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3675>.
5. Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Aki EA, et al. Oral Direct Factor Xa Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. Ann Int Med 2012; 156:710-719.
6. New Drugs: Apixaban. Aust Prescr 2011; 34(5): 153-154.
7. New Drugs: Rivaroxaban. Aust Prescr 2009; 32(1): 23-24.

Segurança de Medicamentos

Diarreia associada com *Clostridium difficile* pode estar relacionada aos medicamentos contra acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons)

Alessandra Russo
de Freitas
(tradução e adaptação)

Em 08 de fevereiro de 2012, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA)⁽¹⁾ informou ao público que os medicamentos contra acidez gástrica, pertencentes à classe dos inibidores da bomba de prótons (IBP), podem estar relacionados a um risco maior de diarreia associada à bactéria *Clostridium difficile* (DACD). De acordo com o alerta divulgado pela agência, deve-se considerar a possibilidade de diagnóstico de DACD em pacientes que estejam tomando IBP e que apresentem uma diarreia que não melhora.

A FDA tem examinado as informações recebidas pelo seu sistema de notificação de reações adversas, bem como a literatura médica sobre casos de diarreia associados à *Clostridium difficile*, de pacientes que estejam recebendo tratamento com IBP. Muitas das notificações de eventos adversos estavam associadas a pacientes adultos, com idade avançada, doenças crônicas e/ou com outras condições médicas concomitantes, e que estavam utilizando antibacterianos de amplo espectro. Estas condições apresentadas poderiam predispor os pacientes a desenvolver DACD. Ainda que estes fatores possam ter aumentado o risco de DACD nestas pessoas, não se pode descartar, definitivamente, o papel dos IBP nessas notificações⁽¹⁾.

A agência norte-americana também examinou 28 estudos observacionais descritos em 26 publicações. Vinte e três destes estudos indicaram um risco maior de infecção ou doença por *Clostridium difficile*, incluindo a DACD, associada à exposição aos IBPs, em comparação à não exposição. Ainda que a força desta associação tenha variado amplamente de um estudo para outro, a maioria encontrou que o risco de infecção ou doença relacionada a

Clostridium difficile, incluindo a DACD, era de 1,4 a 2,75 vezes maior no grupo de pacientes expostos aos IBPs, quando comparado ao grupo de pacientes não expostos⁽¹⁾.

A FDA está trabalhando junto aos fabricantes desses medicamentos para que estes incluam, na bula do medicamento, informações sobre o risco aumentado de DACD entre usuários de IBPs. Além disso, a agência está revendo o risco de DACD entre usuários de bloqueadores do receptor de H_2 (BRH₂), medicamentos utilizados para tratar a doença de refluxo gastroesofágico, gastrite e úlcera péptica.

Foi encontrada uma revisão sistemática⁽²⁾ de estudos observacionais (de coorte e de caso-controle), com metanálise, publicada no *American Journal of Gastroenterology* (2007), acerca do risco de infecções entéricas em pacientes fazendo uso de terapia antissecretória. Um total de 19 (dezenove) artigos avaliando 18.468 pacientes com *Clostridium difficile* foram incluídos na revisão. Houve aumento de risco entre pacientes com *C. difficile* que estavam fazendo uso de terapia antissecretória (OR= 1.95, IC 95% 1.48 – 2.58). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ($X^2= 87.4$, $df= 19$, $P < 0.0001$). A associação foi maior quando do uso do IBP (OR=2.05, IC 95% 1.47 – 2.85) em relação ao BRH₂ (OR=1.48; IC 95% 1.06 – 2.06). Um total de 6 estudos avaliaram *Salmonella*, *Campylobacter* e outras infecções entéricas em 11.280 pacientes. Houve um aumento de risco de infecção entérica naqueles pacientes em uso de terapia antissecretória (OR 2.55, IC 95% 1.53 – 4.26). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ($X^2= 37.5$, $df= 6$, $P < 0.0001$). O risco associado foi maior para usuário de IBP (OR=3.33, IC 95% 1.84 – 6.02) comparado

com usuários de BRH₂ (OR=2.03, IC 95% 1.05 – 3.92)⁽²⁾.

Esta revisão sistemática concluiu que há modesta associação entre terapia antissecretória e aumento do risco de infecções entéricas. Estudos prospectivos em pacientes fazendo uso de terapia antissecretória por longo prazo são necessários para que seja estabelecida, de fato, uma causalidade nesta relação⁽²⁾.

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). [citado 8 Out 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm292419.htm>.
2. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007 set 1;102(9):2047-56.

Rivaroxabana: notificações de eventos adversos tromboembólicos

No primeiro trimestre de 2012, o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) identificou 356 notificações de eventos adversos, nas quais a rivaroxabana⁽¹⁾, um dos mais novos anticoagulantes no mercado, foi o medicamento primariamente suspeito. A rivaroxabana está rapidamente substituindo a varfarina e a enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso e pulmonar, após cirurgia no joelho e quadril.

Enquanto os casos de hemorragia previamente relatados com a dabigatrana⁽²⁾ ocorreram predominantemente em pacientes idosos (média de idade de 80 anos), os eventos tromboembólicos envolvendo rivaroxabana ocorreram em pacientes mais jovens (média de idade de 66 anos).

Quando os relatos foram examinados, foi descoberto que o evento adverso primário não era a hemorragia, como em geral acontece com outros medicamentos da classe dos anticoagulantes. Em vez disso, a maior categoria de eventos adversos relatados para rivaroxabana (158 casos, 44% do total) foi constituída de trombos graves, mais frequentemente tromboembolismo pulmonar, justamente o evento que esse medicamento deveria prevenir⁽²⁾.

A *Janssen Pharmaceuticals* atribui o grande e crescente volume de notificações ao sucesso do lançamento do medicamento, que, conforme diz o fabricante, capturou 22,5% do mercado dos anticoagulantes utilizados após cirurgia de joelho e de quadril, até o primeiro trimestre de 2012. Enquanto o volume de notificações pode ser devido, em parte, a esta alegação, o número de relatos de eventos tromboembólicos sugere anticoagulação subótima e deve ser investigado⁽¹⁾.

Referências

1. Institute for Organization Safe Medication Practices. Signals for Duloxetine, pioglitazone, aliskiren, and rivaroxaban. Medication Safety Alert Quarter Watch. 2012 out 4;17(20):1-7.
2. Institute for Safe Medications Practices. Quarter Watch Monitoring FDA MedWatch Re-ports [Internet]. Institute for Safe Medications Practice; 2012 [citado 9 Out 2012]. Disponível em: <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q1.pdf>

Dia-a-dia

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

Farmacêutica hospitalar questiona: qual seria a validade de uma pomada e de um creme depois de abertos?

Pomadas são preparações semissólidas feitas para aplicação externa na pele e nas membranas mucosas; usualmente, mas nem sempre, contêm substâncias com ação farmacológica. As bases usadas como veículos para os fármacos são selecionadas de forma a facilitar a administração e contribuir com a emoliência.¹ Cremes são líquidos viscosos ou emulsões semissólidas do tipo óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O). Podem conter um ou mais fármacos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada, para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas.² Os cremes também podem incluir uma variedade de preparações do tipo cosmético (cremes de barbear, para as mãos, cremes de limpeza e emolientes).¹

Prazo de validade é o tempo durante o qual os insumos ou produtos poderão ser usados, caracterizado como período de vida útil, e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos. O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indica mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia do mês. As condições de armazenamento e transporte especificadas pelo fabricante devem ser mantidas.²

Muitos fatores afetam a estabilidade do produto farmacêutico, incluindo a estabilidade dos ingredientes ativos, a interação potencial entre ingredientes ativos e inativos, o processo de fabricação, a forma farmacêutica, o recipiente de sistema fechado, as condições do ambiente encontradas durante transporte, ar-

mazenamento e manipulação, e o período de tempo entre fabricação e uso.¹

Ao abrir a embalagem do medicamento para uso, este adquire a característica de um produto extemporâneo. Isso é devido ao fato de que as condições de exposição, manuseio, utilização e de armazenamento pelo usuário podem envolver fatores de risco que não foram avaliados previamente nos estudos de estabilidade.²

Por isso, após abertura da embalagem primária, o medicamento passará a ter uma data limite para uso (prazo de uso), que poderá variar de dias a meses, dependendo do fármaco, dos componentes da formulação, do tipo de forma farmacêutica (se sólida, líquida ou semissólida), do processo de manipulação, da embalagem, das condições ambientais e de armazenamento, entre outros. Por essas razões, não é possível generalizar uma data limite de uso para todos os produtos.²

Em virtude do acima exposto, recomendamos que o fabricante seja consultado para se obter orientação sobre o prazo de uso, sempre que houver dúvida sobre um produto específico.

Referências

1. Gennaro AR (Ed.). Remington: a ciência e a prática da farmácia. 20ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão da Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição - revisão 2. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012. [citado 15 Out 2012]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf.

Farmacêutica de farmácia comunitária questiona, com relação a indivíduos que apresentam distúrbios cognitivos, fadiga crônica e astenia: quais os cuidados que o prescritor deve tomar para prescrever nootrópicos para pacientes jovens sem histórico de problemas neurológicos? Qual medicamento desta classe seria considerado mais seguro?

Agentes nootrópicos são derivados do ácido gama-aminobutírico (GABA), desprovidos de efeitos GABA. Supõe-se que os nootrópicos sejam capazes de promover neuroproteção contra efeitos de hipoxia, aumentar a microcirculação secundária aos efeitos plaquetários, e aumentar a liberação de neurotransmissores como dopamina e acetilcolina. Entre os fármacos desta classe, citam-se: piracetam, oxiracetam, pramiracetam, aniracetam, olziracetam, etiracetam, tenilsetam e aloracetam.¹ Em razão de seus efeitos, os nootrópicos são usados para melhorar a memória e o aprendizado. No entanto, piracetam, tenilsetam e oxiracetam apresentaram apenas efeitos modestos sobre a cognição, quando administrados por muitas semanas ou meses.¹

Atualmente, há poucas indicações para as quais o piracetam tenha demonstrado benefício clínico significativo e reprodutível. O fármaco parece ter efeito definido em crianças com dislexia, especialmente com relação à melhora da velocidade de leitura. Em razão da sua aparente baixa toxicidade, ele pode ser útil em pacientes selecionados, mas são necessários estudos adicionais em dislexia para definir as doses apropriadas e a duração da terapia, bem como os efeitos tóxicos do uso por longo prazo.²

Benefícios terapêuticos potenciais de piracetam são relatados em pacientes com mioclonia (em combinação com outros fármacos), anemia falciforme, vertigem, síndromes extrapiramidais induzidas por neurolépticos, esquizofrenia e alcoolismo. Todavia, a eficácia nestas condições também necessita de confirmação, por meio de ensaios clínicos de melhor qualidade.²

Nenhum dos agentes nootrópicos, isoladamente ou em combinação, associou-se com melhora dramática, sustentada ou previsível, de disfunção cognitiva em pacientes com Al-

zheimer.¹ Os estudos disponíveis, envolvendo pacientes com demência associada a Alzheimer, não fornecem convincente evidência de que o piracetam, isolado ou em combinação com lecitina ou colina, tenha eficácia consistente para melhorar as funções de cognição ou de memória. Portanto, são necessários estudos mais amplos e bem controlados, que empreguem rígidos critérios de diagnóstico para justificar esta indicação.²

Revisão Cochrane³ avaliou a eficácia clínica do piracetam no tratamento de demência (principalmente de origem vascular e/ou doença de Alzheimer, ou demência não classificada) ou comprometimento cognitivo que não cumpre critérios para demência. Os autores concluíram que as evidências publicadas não sustentam o uso de piracetam para estas indicações.

Afirma-se que os nootrópicos mais novos (ex.: oxiracetam, aniracetam, etiracetam e pramiracetam) são mais potentes e mais eficazes que o piracetam, com relação aos efeitos sobre aprendizado e memória. Estes também deveriam ser adequadamente investigados em pacientes com Alzheimer.²

Portanto, não foi encontrada sustentação científica nas bases de dados consultadas para sugerir o uso de qualquer agente nootrópico, sobretudo em indivíduos jovens sem histórico de problemas neurológicos.

A escolha do melhor tratamento para paciente jovem com fadiga crônica e astenia deve ser precedida de diagnóstico apropriado, que envolve avaliações sob os aspectos neurológico, hormonal, bioquímico e nutricional.

Referências

1. Klasco RK (Ed). Drug Consult: Alzheimers Disease - Drug Therapy. In: Klasco RK (Ed): Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Last Modified: June 01, 2012. [citado 04 Out 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. Klasco RK (Ed): Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Last Modified: June 01, 2012. [citado 04 Out 2012.] Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 10, Art. No. CD001011. DOI: 10.1002/14651858.CD001011.pub2.

Farmacêutica de farmácia comunitária apresenta caso envolvendo paciente mulher, 35 anos de idade, 1,8 m de altura e 75 kg, alérgica a sulfonamidas, para a qual foi prescrito fenitoína, e questiona: o Hidantal® (fenitoína) pode causar derrame pleural?

Pleura é a serosa que reveste os pulmões e a cavidade torácica. Os derrames pleurais - acúmulo de líquido entre as pleuras visceral e parietal - constituem a manifestação clínica mais frequente de doença pleural primária ou secundária.¹

Os derrames decorrentes do envolvimento pleural secundário a doenças torácicas ou sistêmicas são muito mais frequentes do que os causados por doença primária da pleura, e sua abordagem diagnóstica faz parte da rotina de um pneumologista e de vários outros especialistas médicos.¹

A fenitoína é um antiepiléptico que estabiliza as membranas neuronais e reduz a atividade convulsiva, por aumentar o efluxo ou diminuir o influxo do íon sódio através das membranas celulares no córtex motor, durante a geração do impulso nervoso.^{2,3}

Como causa secundária de derrame pleural, pode-se considerar na avaliação clínica o uso de certos fármacos, incluindo amiodarona, metotrexato, fenitoína e nitrofurantoína.^{4,5}

Portanto, a associação entre o uso de fenitoína e o surgimento de derrame pleural é mencionada na literatura internacional. Contudo, para se estabelecer a relação causal entre o uso de fenitoína por um paciente específico e a ocorrência do referido efeito adverso torna-se necessária a exclusão de outras eventuais causas, por meio da verificação de dados como história clínica do paciente, início e fim do uso do medicamento, início e fim do evento observado, uso de outros medicamentos, comorbidades, etc.

Referências

1. Silva GA. Derrames pleurais: fisiopatologia e diagnóstico. Medicina, Ribeirão Preto 1998; 31: 208-215.
2. Klasco RK (Ed): DrugPoints®. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado 27 Set 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. Klasco RK (Ed): ToxPoints®. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado 30 Out 2012]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. Medford A, Maskell N. Pleural effusion. Postgrad Med J 2005; 81:702-710. doi: 10.1136/pgmj.2005.035352. [citado 27 Set 2012]. Disponível em: <http://pmj.bmj.com/content/81/961/702.full.pdf+html?sid=b1401d9c-3b3b-4c7c-92ea-0e5771e4b9f2>
5. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of Pleural Effusion: A Systematic Approach. Am J Crit Care 2011; 20(2):119-128. doi: 10.4037/ajcc2011685. [citado 27 Set 2012]. Disponível em: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/20/2/119.full.pdf+html>.

Novas Publicações

World Health Organization. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public. Geneva: WHO, 2012

O sistema de notificação espontânea é o principal método para detecção de reações adversas a medicamentos (RAM) pós-registro. Médicos, farmacêuticos e enfermeiros são os principais notificadores. Contudo, a subnotificação de RAM é um problema conhecido.

O recebimento de notificações de RAM, diretamente dos consumidores, é fonte complementar (não alternativa) de informação sobre RAM, e pode ser especialmente útil para medicamentos de venda sem prescrição e fitoterápicos, por exemplo. Além disso, podem ajudar a entender como os medicamentos são realmente usados e também podem salientar questões relativas à falta de adesão.

Em países como Austrália, Canadá, Dinamarca, Holanda, Suécia, Inglaterra, Escócia, País de Gales, e EUA, os consumidores já notificam RAM; a Organização Mundial da Saúde e a Comissão Europeia já reconhecem a importância desse sistema.

Este guia tem como objetivo subsidiar a implantação de sistemas de notificação de RAM nacionais, voltados para os consumidores.

O manual está disponível para acesso livre em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_Consumer_Reporting_web_v2.pdf

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF
Fone: +55 (61) 3255-6550
Fax: (61) 3321-0819
e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho
Federal de
Farmácia