

Artigos

3

- Boletins independentes sobre medicamentos: história e importância.
- Amigdalite aguda: é necessário o tratamento com antibacterianos?
- Devemos administrar probióticos para prevenir diarreia associada a antibacterianos?

O que há de novo?

17

- Vernacalanto (Brinavess®, Merck Sharp & Dohme) para cardioversão em fibrilação atrial aguda.
- Novos antivirais para adição à terapia padrão de hepatite C crônica: boceprevir e telaprevir.

Alertas de Farmacovigilância

20

- Agência Europeia do Medicamento (EMA) disponibiliza dados sobre notificações de suspeitas de reações adversas aos medicamentos na internet.
- Risco cardiovascular associado ao uso de azitromicina.
- Boceprevir: interação farmacológica com medicamentos inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) potencializados com ritonavir.

Dia-a-dia

22

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

Novas Publicações

24

MDS-3: *Managing Access to Medicines and Health Technologies*. 2012. Arlington, VA: *Management Sciences for Health*, 1088 páginas.

Expediente

Conselho Federal de Farmácia
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

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,
Sívio Barberato Filho, Tais 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: 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>



Editorial

Boletins independentes são importantes veículos para disseminação de informações que favoreçam o uso racional de medicamentos.

Em fevereiro de 2012, a partir do projeto de reestruturação deste boletim, aperfeiçoamos seu processo editorial, com a criação do Conselho Editorial, introdução de sistema de revisão externa por pares, ampliação do conteúdo, inclusão da seção “cartas do leitor”, bem como um enfoque mais prático e clínico.

Nesta edição, para marcar o reinício da jornada, escolhemos como artigo principal um texto com conceitos, histórico e contextualização dos boletins independentes sobre medicamentos. O uso racional de antimicrobianos e o uso de probióticos para tratar diarreia também ganharam destaque.

Considerando a opinião de muitos leitores, manteremos as seções de análise de novos fármacos (O que há de novo?), a divulgação dos alertas de farmacovigilância e as perguntas respondidas no Cebrim/CFF (Dia-a-dia). Esperamos que o novo boletim Farmacoterapêutica agrade e seja útil aos profissionais que estão na linha de frente.

Aguardamos comentários e sugestões para continuarmos melhorando.

SEÇÃO CARTAS DO LEITOR:

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abriremos espaço para publicação de cartas dirigidas ao Conselho Editorial, a partir da próxima edição deste boletim.

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

Boletins independentes sobre medicamentos: história e importância.

Alessandra Russo de Freitas (Partes do texto baseadas na tradução e adaptação do manual *Starting or Strengthening a Drug Bulletin*, da Organização Mundial da Saúde & *International Society of Drug Bulletins* (OMS & ISDB), de 2005, realizadas por Alessandra Russo de Freitas e Rebeca Stela Hoefler Gomes)

Medicamentos novos: úteis até que ponto?

Os medicamentos eram manipulados de forma artesanal, a partir da prescrição médica individualizada, até o início do século XX. Com o advento da industrialização e da descoberta de novos fármacos, os medicamentos começaram a ser disponibilizados, em larga escala, nas farmácias e drogarias.¹

Na atualidade, são diversas as opções farmacoterapêuticas para uma mesma doença. A indústria farmacêutica tem lançado novos medicamentos no mercado a todo o momento, ainda que nem todos sejam, de fato, avanços terapêuticos ou novidades realmente vantajosas.²

Avaliação da revista *Prescrire*³ realizada no ano de 2009, em relação a 104 “novos” fármacos lançados na França, julgou que apenas 2,8% deles apresentavam alguma vantagem terapêutica.

Há uma quantidade excessiva de novos registros, formando “famílias” de medicamentos da mesma classe farmacológica, em que uns praticamente não diferem dos outros em termos de segurança e eficácia (*me-toos*). As poucas diferenças encontradas nestes

medicamentos se devem a modificações de estrutura molecular que, por vezes, irão alterar a farmacocinética de modo terapêuticamente favorável.⁴

Frequentemente, a única informação sobre medicamentos a que os profissionais da saúde têm acesso é fornecida pela indústria farmacêutica⁵, normalmente parcial e indutora do uso impróprio desses insumos. Assim, uma das estratégias para a promoção do uso racional dos medicamentos é possibilitar aos profissionais da saúde o acesso a informações independentes sobre terapêutica, as quais devem estar ancoradas nas melhores provas científicas disponíveis.⁶

Informação independente sobre medicamentos

Informação independente consiste de dados e de sua interpretação produzidos com o maior grau possível de objetividade. As organizações que desenvolvem esta informação independente não devem ter interesses comerciais (ou outros) na promoção de nenhum tratamento em particular. Seus únicos propósitos devem ser o de otimizar um tratamento

de interesse ao paciente e à sociedade.⁷ A informação deverá ser também confiável (fundamentada nas melhores evidências, imparcial e atual, com completa transparência sobre autoria e financiamento), comparativa (apresentar benefícios e riscos, comparativos, entre tratamentos disponíveis e fornecer dados sobre prognóstico) e, por fim, adaptada aos usuários (compreensível, acessível e culturalmente apropriada).⁸ Os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs) e os boletins sobre medicamentos são duas estratégias recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para produzir e disseminar informações independentes sobre medicamentos. Os profissionais envolvidos nessas atividades devem ser isentos de influências externas e declararem a não existência de qualquer conflito de interesses. Além disso, devem se pautar em provas científicas e deduções transparentes em todas as recomendações apresentadas.⁶

Boletins independentes sobre medicamentos: o início de uma estratégia para promoção do uso racional de medicamentos

Com a finalidade de suprir lacuna em relação à falta de informação imparcial e de qualidade sobre medicamentos, por volta de 1960, começaram a surgir os primeiros boletins sobre medicamentos.⁹

A época do surgimento dos primeiros boletins sobre medicamentos ocorreu no período em que a pesquisa farmacêutica levou à introdução de novos fármacos e deu-se início a uma verdadeira revolução na prática da Medicina. Foi também a época do desastre da talidomida, evento que forçou o mundo a prestar atenção aos danos que poderiam ser provocados pelos medicamentos.⁹

Publicações das classes médica, farmacêutica, de enfermagem e outras revistas técnico-científicas de profissionais da saúde costumavam publicar artigos sobre fármacos e outros tratamentos médicos, mas estes trabalhos acabavam tendo que competir com outros assuntos relacionados a cada uma destas profissões, nas publicações institucionais. Por meio de sua formatação específica, os boletins preenchem uma necessidade especial: prover informação de modo que

ajude clínicos a tomarem decisões sobre o uso dos medicamentos.⁹

O crescimento da importância da indústria durante os anos 50 e 60 foi acompanhado por grande aumento da publicidade sobre medicamentos. Nesta época, o número de médicos críticos e conscienciosos, que desejavam ser melhor informados sobre os medicamentos, em especial sobre os novos fármacos, também aumentou, e estes profissionais gostariam de poder contar com assessoria independente daquela fornecida pelos fabricantes desses produtos.⁹

Os anos 60 também foram um tempo de crescimento dos movimentos pelos direitos dos consumidores, que se incorporaram às políticas de saúde.⁹

O primeiro boletim sobre medicamentos, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, foi publicado nos Estados Unidos, em 1959, por Harold Aaron, um médico que havia assessorado a União de Consumidores (UC), a mais antiga organização de consumidores do mundo, e Kallet Arthur, que havia dirigido a UC. Em 1962, o boletim foi adaptado para os médicos do Reino Unido, e a edição britânica do *Medical Letter*, publicada pela *Consumers' Association*, se separou um ano depois e tornou-se o *Drug and Therapeutics Bulletin*. No mesmo momento, o Ministério da Saúde do Reino Unido começou a publicar o *Prescribers' Notes* para os médicos que trabalhavam no Serviço Nacional de Saúde, que mais tarde tornou-se o *Prescribers' Journal*, não mais publicado.⁹

Pode-se imaginar porque esta atividade iniciou-se nos Estados Unidos e no Reino Unido. Naquela época, as empresas farmacêuticas estavam produzindo novos medicamentos e sua propaganda era feita de forma bastante agressiva. Por isso, a atividade de publicação de boletins independentes sobre medicamentos obteve maior mercado interno nestes, do que em outros países. Uma grande quantidade de médicos críticos perceberam a necessidade de informação independente mais cedo do que em outros países.⁹

Nos 30 anos seguintes, mais boletins começaram a ser publicados em vários países da Europa e também na Austrália, Ásia, África e América Latina.⁹

Atualmente, cerca de 50 a 100 boletins são

publicados em todo o mundo (o número exato dependerá da definição usada para boletim independente sobre medicamentos).⁹

Esses boletins são muito diferentes quanto ao público alvo e circulação, tamanho, alcance e periodicidade. Também apresentam diferenças quanto ao modo de produção e estilo de apresentação, quanto às equipes que os produzem, suas ligações com instituições e organizações, e como são financiados.⁹

O foco de um boletim independente é, na prática, informação comparativa sobre medicamentos. Isto é um dos aspectos que o define.⁹ Um aspecto essencial é a independência financeira e editorial desses boletins, com relação às empresas farmacêuticas e associações da indústria farmacêutica. Esta independência é base fundamental para o trabalho dos boletins sobre medicamentos, nos quais o foco principal é o fornecimento de informação sobre tratamentos comparativos para uma condição específica de saúde, avaliando os riscos e benefícios de um novo medicamento, ou discutindo sobre os medicamentos e políticas nacionais regulatórias. A Sociedade Internacional de Boletins sobre Medicamentos (ISDB – *International Society of Drug Bulletins*) define independência a partir da existência de dois componentes principais:

- Equipe editorial independente, trabalhando com uma estrutura organizacional capaz de garantir sua autonomia;
- Recurso financeiro que garanta independência, como financiamento público por meio de um governo nacional ou local, financiamento de organização não-governamental ou financiamento próprio por meio da assinatura de leitores ou taxas de adesão.

Boletins sobre medicamentos não dependem da publicidade farmacêutica, diferentemente da maioria das revistas médicas. Revistas que carregam publicidade de empresas farmacêuticas são vulneráveis a conflitos de interesse e, muitas vezes, não podem publicar abertamente comentários críticos, quando isto seria do interesse dos pacientes e prescritores.⁹ Assim, a maioria dos boletins é financiada ou pela organização que o publica ou por assinantes.⁹

Boletins independentes sobre medicamentos: iniciativas no Brasil

No país, também temos iniciativas em termos da elaboração de boletins independentes sobre medicamentos, porém, percebe-se alguma dificuldade no que diz respeito à manutenção de sua periodicidade.

Um dos mais conhecidos é o da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime). Esta entidade surgiu no início da década de 90 com a proposta de, por meio de um trabalho técnico-científico, fornecer subsídios no sentido de contribuir para a melhoria da vigilância de medicamentos.¹⁰

Outra iniciativa nacional em termos de vigilância de medicamentos foi a criação, em julho de 1990, do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos, o GPUIM. O GPUIM foi formado por iniciativa de um grupo de estudantes do curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), cuja existência foi oficializada em 1995, por meio da Resolução n.º 8, do Conselho Universitário da UFC.¹¹

A partir de 2003, o Ministério da Saúde passou a subsidiar importante publicação em formato de boletim, com o intuito de promover o uso racional de medicamentos, no país. A esta série foi dado o título “Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados” escritos, na quase totalidade de suas edições, unicamente pela Dr.^a Lenita Wannmacher, reconhecida médica e autora de livros na área de farmacologia clínica.¹²

Na esteira de iniciativas em relação à informação imparcial sobre medicamentos, temos ainda o surgimento, na última década, de projetos do Ministério da Saúde em relação à avaliação de tecnologias em saúde (ATS). A avaliação de tecnologias em saúde é um processo de investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da incorporação de medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, e de programas e protocolos assistenciais, aos cuidados com a saúde da população.¹³ Em 2008, foi implantada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), que visa disseminar a cultura de ATS nos serviços de saúde, nas instituições acadêmicas, assim como subsidiar a tomada de decisões pelos formuladores de políticas e gestores.¹⁴

Do esforço conjunto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacio-

nal de Saúde Suplementar (ANS) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde foi publicado pela primeira vez, em 2006, o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Foram várias as edições do BRATS com conteúdo relacionado à avaliação de novos fármacos disponíveis no Brasil, contribuindo desta forma como mais uma fonte de informação segura e imparcial sobre medicamentos.¹⁵

Percebe-se, no Brasil, que a maioria das entidades ligadas à vigilância de medicamentos, informação sobre medicamentos e segurança do paciente, surgiu no seio de instituições universitárias ou de associações ou em conselhos de profissões regulamentadas.¹⁶ Os boletins sobre medicamentos surgiram, então, como estratégia de comunicação pró-ativa institucional, por vezes orientada por demandas específicas por informação dos CIMs, mantidos por estas entidades.

Outras iniciativas brasileiras de elaboração de boletins independentes sobre medicamentos que merecem citação são as das entidades: Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF); CIM, do Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná; Centro Regional de Informação sobre Medicamentos (CRIM), da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Centro de Informação sobre Medicamentos, do Rio Grande do Sul (CIM-RS), proveniente de um convênio entre a faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e o Conselho Regional de Farmácia do Estado do Rio Grande do Sul (CRF-RS).

O boletim Farmacoterapêutica

O boletim do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF), denominado Farmacoterapêutica, foi publicado pela primeira vez, em 1996. Sua publicação foi interrompida durante o ano de 2011, por falta de farmacêuticos no quadro funcional da instituição. Essa situação administrativa foi regularizada no ano de 2012.

Aproveitando o ensejo da retomada de publicação do boletim Farmacoterapêutica, foi

elaborado um projeto de reestruturação do mesmo, com a criação, inclusive, de seu Conselho Editorial.

Dentro do rol de estratégias do projeto de reestruturação do boletim Farmacoterapêutica, foi aplicado aos leitores e potenciais leitores do mesmo um questionário, com o intuito de obter opinião sobre o conteúdo do boletim. O questionário foi traduzido e adaptado do Manual da ISDB *Starting or Strengthening a Drug Bulletin*,⁹ e teve a finalidade de apurar, em relação ao conteúdo do boletim publicado, se o mesmo, de fato, atendia às expectativas por informação relacionada aos medicamentos, de seu público alvo. De maneira geral, segundo os resultados do estudo, as seções contidas no boletim Farmacoterapêutica atendem à demanda por informação de seu público.

Nesta edição, o Cebrim/CFF retoma sua jornada na publicação do boletim Farmacoterapêutica, muitas vezes atribulada e árdua, em contexto onde ainda impera a agressiva e maciça propaganda da indústria farmacêutica e onde boa parte da população, sem acesso ao sistema de saúde, recorre à automedicação. Por meio dele, pretende-se contribuir para a divulgação de informação segura, imparcial e independente sobre medicamentos, entre farmacêuticos e demais profissionais da saúde, do Brasil, e de outros países de língua portuguesa.

Referências

1. Santos MRC. Profissão Farmacêutica no Brasil: história, ideologia e ensino. Ribeirão Preto: Holos Editora; 1999.
2. Mehmood A. Tips on evaluating New Drug. The Network's Newsletter. Association for Rational Use of Medication in Pakistan. 1996 Mar; 5 (1). apud "Acion Internacional para la Salud. Evaluación de Nuevos Medicamentos".
3. A look back at 2009: one step forward, two steps back. *Prescrire International*. 2010 Apr; 19 (106):89-94.
4. Wannmacher L. Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. 2010 [citado em 18 Mai 2012]; 2: 1-9. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema02-med_essenc.pdf.
5. Barros JAC de, Joany S. Anúncios de medicamentos em revistas médicas: ajudando a promover a boa prescrição?. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2002. [citado em 20 Ago 2012]; 7(4): 891-898. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000400020&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000400020>.
6. OMS. WHO Policy Perspectives on Medicines: Promoting rational use of medicines: core components. 2002.

[citado em 17 Jul 2012]; 5: 1-6. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.

7. ISDB. International Society of Drug Bulletins' (ISDB) Program for Promoting Independent Information. [s.d.] [citado em 14 Mai 2012]; 1: 1-4. Disponível em: <http://www.isdbweb.org/documents/uploads/ISDBProgram%20for-promoting.pdf>.

8. HAI Europe, ISDB, AIM, BEUC, Medicines in Europe Forum. Relevant Health Information for Empowered Citizens. 2006 [citado em 20 Mai 2012]; 1-8. Disponível em : <http://www.haiweb.org/01102006/PatientInformationDeclaration.pdf>.

9. OMS. WHO. ISDB. Starting or Strengthening a Drug Bulletin: a practical manual. 2005 [citado em 22 Mar de 2012];1:9-13. Disponível em: <http://apps.who.int/medicine-docs/documents/s17054e/s17054e.pdf>.

10. Sobravime. Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. Boletim. 1990/1991 [citado em 12 Jun 2012];1:1-4. Disponível em: http://www.sobravime.org.br/pdf/bol_sobravime/bol_sobravime_01.pdf.

11. GPUIM. Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. Boletim GPUIM 18 anos- Edição Especial. [s.d.] [citado em 03 Jul 2012]; 1-25. Disponível em: <http://www.gpuim.ufc.br/manuais/18anos.pdf>.

12. Wannmacher L. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Anticoncepcionais orais: o que há de novo? 2003 [citado em 19 Jul 2012]; 1(1): 1-6. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Anticoncepcionais%20orais.pdf>.

13. Portal da Saúde. Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil; 2012 [citado em 16 Jul 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1026.

14. DECIT. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. Rev Saúde Pública 2006 [citado em 20 Ago 2012]; 40(4):743-7. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v40n4/29.pdf>.

15. BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Entecavir para o tratamento da hepatite B crônica. 2006 [citado em 16 Jul 2012];1: 1-6. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/509ecd0047458d1e963dd63fbc4c6735/01_06_06.pdf?MOD=AJPERES.

16. Sismed. Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos. Relatório III Encontro Nacional de Centros de Informação. 2006.

Amigdalite aguda: é necessário o tratamento com antibacterianos?

Jardel Corrêa
de Oliveira

Introdução

As infecções respiratórias agudas são um problema comum em serviços ambulatoriais, como na atenção primária, e nos de emergência. Um grande desafio para o clínico, na atualidade, é decidir pelo uso ou não de antibacterianos, devido ao risco crescente da resistência bacteriana. O propósito deste artigo é discutir sobre os possíveis benefícios e riscos do uso de antibacterianos diante de um caso suspeito de amigdalite aguda.



Caso clínico

Adolescente feminina de 15 anos, acompanhada da mãe, há dois dias com febre de até 39°C, odinofagia (dor de garganta ao deglutir), tosse e rinorreia. Há quatro meses, a mãe refere que filha teve um episódio de amigdalite, tratado com azitromicina por cinco dias. Fez uso de ibuprofeno 300 mg às 23 horas da noite anterior. Nega outros problemas de saúde, alergias ou atopia.

Exame físico:

Temperatura axilar 38°C, Peso 42 kg. Bom estado geral, hidratada, corada. Oroscopia: hiperemia tonsilar com exsudato. Sem linfonodomegalias e sem sinais meníngeos. Ausculta cardíaca e pulmonar e exame do abdômen sem alterações.

Em crianças de até três a quatro anos de idade, quase todas as amigdalites agudas são causadas por vírus, principalmente por adenovírus. A partir dos seis anos, começam a aparecer com maior frequência as infecções bacterianas, embora se estime que 75% dos casos entre dois e 10 anos de idade sejam virais. Dentre as causas bacterianas, o principal agente etiológico envolvido é o *Streptococcus pyogenes* ou estreptococo beta-hemolítico do grupo A,¹ que pode causar complicações não supurativas, como glomerulonefrite aguda e febre reumática, e supurativas, como otite média aguda, abscesso peritonsilar e rinossinusite aguda.

Diante de uma adolescente de 15 anos, como neste caso clínico, estas questões precisam ser consideradas. No entanto, a frequência de tais complicações, principalmente as não supurativas, é baixa, devendo-se ter cautela ao analisar resultados de estudos baseados em informações sobre risco relativo, que podem supervalorizar um potencial benefício da antibioticoterapia. Por este motivo, as comparações entre as diferentes abordagens quanto ao uso de antibacterianos serão discutidas com base na diferença de risco absoluto.

Efeitos do uso de antibacterianos nas complicações da amigdalite aguda

Uma revisão Cochrane² selecionou 27 ensaios clínicos com 12.835 casos de odinofagia aguda e avaliou o risco de complicações, comparando o uso de antibacterianos com placebo. No caso da glomerulonefrite aguda, houve apenas dois casos relatados. Como se trata de uma complicação rara, não foi possível definir se o uso de antibacterianos teria algum valor preventivo. No caso da febre reumática, boa parte dos estudos é da década de 50 e 60, período em que esta doença era mais frequente do que na atualidade. De qualquer forma, o uso de antibacterianos reduziu em apenas 1% o risco absoluto desta enfermidade, sendo necessário tratar 100 pessoas com odinofagia aguda para que uma deixe de ter febre reumática em dois meses (NNT¹ = 100). De acordo com um protocolo do *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE,³ um estudo de coorte inglês, realiza-

do entre 1991 e 2001, avaliou 3,36 milhões de episódios de infecção respiratória aguda. O risco absoluto de glomerulonefrite aguda ou de febre reumática depois de um quadro de amigdalite aguda foi extremamente raro no contexto da atenção primária.

No caso das complicações supurativas, também pouco frequentes, o uso de antibacterianos reduziu em 1,5% o risco de otite média aguda (NNT = 67 em 14 dias) e em 2,17% o risco de abscesso peritonsilar (NNT = 46 em 2 meses). Não houve diferença estatística no risco de rinossinusite aguda entre o uso de antibiótico e placebo.² Segundo o protocolo do NICE, nos ensaios clínicos realizados na atenção primária incluídos em uma atualização prévia desta revisão, houve apenas 1 caso relatado de otite. Outro estudo revelou uma incidência anual de admissão hospitalar por abscesso peritonsilar de 1,66 por 10.000 habitantes.³

Efeitos do uso de antibacterianos na evolução dos sinais e sintomas da amigdalite aguda

A revisão Cochrane² citada avaliou também a melhora nos sintomas. Comparado a placebo, o uso de antibacterianos reduziu em 17,5% o risco de persistência de odinofagia no terceiro dia (NNT = 6) e 4,7% em uma semana (NNT = 21). Não houve diferença estatística na melhora da febre em três dias, mas ocorreu uma diferença de 18,8% na melhora da cefaleia em três dias, favorável ao uso de antibacterianos (NNT = 5). Apesar destes potenciais benefícios da antibioticoterapia no alívio dos sintomas, é preciso levar em conta que houve grande heterogeneidade entre os estudos e que os resultados referentes à cefaleia basearam-se em apenas 911 casos de odinofagia de três dos 27 ensaios clínicos incluídos na revisão. Além disto, a conclusão dos autores é de que os antibacterianos reduzem em aproximadamente 16 horas a duração dos sintomas, comparado ao placebo.

Estes benefícios modestos com uso de antibacterianos devem ser discutidos com a pessoa que está em atendimento ao se ponderar sobre a sua indicação. No caso clínico, também com a mãe, responsável legal pela adolescente.

¹Número necessário para tratar (NNT) é uma medida que avalia o impacto de uma intervenção e que representa o número de pacientes que se precisa tratar para se prevenir um evento indesejado (por exemplo, morte ou recaída).

Estratégias de uso de antibacterianos no tratamento da amigdalite aguda

Com o objetivo de tentar reduzir o uso desnecessário de antibacterianos e o consequente risco de resistência bacteriana, três estratégias podem ser consideradas para o caso clínico apresentado. Uma delas seria a não prescrição de antibiótico. Neste caso, é importante garantir a possibilidade de retorno em caso de persistência ou piora dos sintomas para reavaliação. Outra seria a prescrição postergada do antibiótico. Nesta situação, pode-se combinar com a pessoa que venha retirar a receita do antibiótico em um local predefinido do serviço de saúde, caso os sintomas não melhorem ou mesmo piorem em um prazo definido de acordo com a expectativa de evolução natural da doença. No caso da amigdalite aguda, a duração média esperada é de sete dias.³ Outra possibilidade seria deixar a prescrição com a pessoa, orientando-a a iniciar o antibiótico apenas posteriormente, dependendo da evolução do quadro clínico.

Na primeira situação, tem-se a vantagem de conhecer com exatidão se houve ou não a busca pela prescrição postergada do antibiótico. Na segunda, esta informação depende de um contato posterior com a pessoa. Porém, pode ser uma opção válida em vésperas de final de semana ou feriado, em que não seja possível garantir uma reavaliação dentro do prazo necessário, caso se optasse por não prescrever o antibiótico. Por fim, a terceira abordagem consiste na prescrição imediata de antibiótico. Tal estratégia pode ser considerada em pessoas que apresentem sinais de doença grave ou de complicações da doença, ou que estejam em situação de risco, como naquelas que possuem outros problemas de saúde, como doenças cardíaca, pulmonar, renal, hepática ou neuromuscular, ou ainda imunossupressão. No caso da adolescente, ela não apresenta nenhuma destas condições. Portanto, outros elementos precisam ser considerados ao se definir a abordagem quanto ao uso de antibacterianos. Independente da estratégia adotada, deve-se levar em conta as expectativas da pessoa e/ou seu responsável, e a garantia de reavaliação, caso necessário.

O protocolo do NICE discute estas três abordagens, classificando a evidência de acordo

com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Foram selecionados três ensaios clínicos que compararam o uso imediato de antibacterianos com a prescrição postergada ou o não uso. A maioria das conclusões foi retirada do estudo de Little *et al.* (1997), realizado na atenção primária do Reino Unido, cuja seleção dos casos foi de acordo com critérios clínicos.³ Nisto, aproxima-se da realidade brasileira que, assim como no Reino Unido, não costuma realizar a pesquisa de *Streptococcus pyogenes* na orofaringe para definir os casos que potencialmente poderiam se beneficiar do uso de antibacterianos. Tal estudo incluiu uma população de pessoas com quatro anos de idade ou mais.

As discussões apresentadas a seguir, oriundas do protocolo do NICE, foram avaliadas como de alta qualidade (High), de acordo com o GRADE. Comparado à prescrição imediata, o uso de antibacterianos foi reduzido de forma absoluta em 68%, com a prescrição postergada [RR: 0,31 (IC 95%: 0,25-0,39)] e, em 86% com o não uso [RR 0,13 (IC 95%: 0,09-0,19)]. Não houve diferença estatística entre as três estratégias quanto a resolução dos sintomas em três dias, a duração da odinofagia (tabela 1), a ocorrência de diarreia e a necessidade de nova consulta por odinofagia em um mês.

Tabela 1

Duração da odinofagia de acordo com a estratégia de uso de antibiótico

Estratégia de uso de antibiótico	Duração da odinofagia (em dias)
Não uso	5 (3-7)*
Prescrição postergada	5 (3-7)*
Prescrição imediata	4 (3-6)*

*Não houve diferença estatística entre as três estratégias ($p = 0,39$).

A prescrição postergada ou o não uso reduzem a necessidade de nova consulta por odinofagia em 12 meses, em 31% e 14%, respectivamente, quando comparado ao uso imediato de antibacterianos. Este benefício pode se dar por dois motivos. Um seria pela maior compreensão das pessoas sobre a evolução natural da doença e os sinais e sintomas de complicação, o que poderia levar a uma

menor procura pelos serviços de saúde. Outro pela redução na incidência, pois segundo alguns autores, ao se evitar o uso imediato de antibacterianos, permitir-se-ia uma resposta do sistema imunológico capaz de conferir uma proteção e conseqüente diminuição da recorrência da enfermidade.⁴ Essa vantagem pode representar um benefício no caso clínico da adolescente, visto que ela já havia realizado um tratamento prévio com antibiótico, há quatro meses.

A crença de que os antibacterianos são efetivos é maior no grupo que recebe esses medicamentos imediatamente (87%), do que naqueles em que se adota a prescrição postergada (60%) ou o não uso (55%). Desta forma, estas duas últimas estratégias podem reduzir a expectativa das pessoas pelo uso de antibacterianos.³

Com relação a satisfação das pessoas e/ou de seus responsáveis com as diferentes estratégias, não houve diferença estatística entre o uso postergado (93%) ou o uso imediato de antibacterianos (96%). Já a diferença entre o não uso e a prescrição imediata beira a insignificância estatística [RR: 0,94 (IC 95%: 0,89-0,99)]. Percebe-se que a opção por não utilizar antibiótico no tratamento da amigdalite aguda ou por prescrevê-lo de forma a iniciar o uso mais tardiamente, dependendo da evolução da doença, é capaz de reduzir significativamente o uso de antibacterianos. Além disto, estas estratégias não causam diferenças na melhora dos sintomas ou na satisfação das pessoas, quando comparadas ao uso imediato. Adicionalmente, reduzem a necessidade de novas consultas por este motivo em 12 meses, parecendo contribuir ou para redução da incidência ou para melhorar a educação em saúde sobre esta enfermidade, já que estas estratégias exigem a discussão de vários aspectos relativos à doença no momento da consulta. Isto pode não necessariamente ser abordado quando se opta pela prescrição imediata.

O protocolo do NICE sugere a possibilidade de considerar o uso imediato de antibiótico baseado em alguns critérios clínicos, já que no Reino Unido, assim como no Brasil, não se costuma realizar a pesquisa de *Streptococcus pyogenes* na orofaringe. De acordo com alguns estudos,³ propõem-se esta abordagem na presença de três ou mais dos critérios de

Centor (febre, linfonodomegalia cervical anterior dolorosa, presença de exsudato nas amígdalas e ausência de tosse).

Segundo uma revisão,⁵ a presença de três ou quatro critérios de Centor tem um valor preditivo positivo para infecção de garganta por *Streptococcus pyogenes*, de 40% a 60% e a ausência de três ou quatro critérios tem um valor preditivo negativo de aproximadamente 80%. Comparado à cultura da orofaringe, a presença de três ou quatro critérios tem uma sensibilidade de 75% e especificidade de 75% para presença de infecção por esta bactéria. Embora a abordagem baseada nos critérios de Centor possa levar tanto ao não tratamento de casos com infecção por *Streptococcus pyogenes* como ao tratamento de casos que não têm esta bactéria, ela é capaz de reduzir o uso excessivo e desnecessário de antibacterianos. Além disso, é preciso levar em conta que esta é uma forma de tentar otimizar a estratégia de uso imediato de antibiótico. Portanto, aqueles que não apresentem três ou quatro critérios de Centor podem ser orientados quanto ao retorno em caso de piora ou persistência dos sintomas (estratégia de não uso) ou podem receber uma prescrição postergada. Com isso, aqueles com infecção por *Streptococcus pyogenes* beneficiar-se-ão das outras estratégias quando a evolução do quadro clínico for desfavorável.

Por outro lado, o estudo de Little *et al* (1997), que se baseou na definição de amigdalite por critérios clínicos e avaliou as três estratégias de uso de antibacterianos, não utilizou os critérios de Centor. Além disso, os únicos dois ensaios clínicos da revisão Cochrane² que utilizaram estes critérios para inclusão no estudo, comparando o uso de antibiótico com placebo, não demonstraram grandes diferenças nos resultados com relação aos demais ensaios. Estes dois ensaios (Dagnaliev *et al.*, 1996; Zwart *et al.*, 2000) não tiveram casos de complicação não supurativa. Entre as complicações supurativas, houve poucos casos de abscesso peritonsilar no grupo placebo, mas que, por serem pouco frequentes, não chegaram a representar diferença estatística quando comparado ao uso de antibiótico. Quanto aos sintomas, foi avaliado o risco de persistência de odinofagia em três dias, que reduziu com o uso de antibacterianos em 17,9% no es-

tudo de Dagnalie *et al.* (NNT = 6) e em 19,8% no de Zwart *et al.* (NNT = 5), não diferindo muito da totalidade dos ensaios da revisão (17,5%; NNT = 6). Este mesmo risco foi avaliado também em uma semana, com redução de 23,5% (NNT = 4) e 8,6% (NNT = 12), respectivamente. Neste caso, a totalidade de ensaios de revisão havia demonstrado uma redução no risco de persistência de odinofagia em uma semana com uso de antibiótico de 4,7% (NNT = 21). Vislumbra-se uma tendência favorável à abordagem baseada nos critérios de Centor neste desfecho, mas é preciso considerar a diferença entre os dois estudos e que o resultado obtido com ensaio de Zwart *et al.* (NNT = 12), que possui amostra maior e também maior poder estatístico, aproximou-se mais daquele obtido com a totalidade dos ensaios (NNT = 21).

Considerações finais

Duas abordagens são possíveis diante de casos clínicos de amigdalite aguda. Uma baseada nas três estratégias de uso de antibacterianos: uso imediato, não uso ou prescrição postergada. Outra, combinando estas estratégias com a avaliação clínica dos critérios de Centor para indicação imediata de antibacterianos.

No caso clínico, a adolescente possui apenas dois critérios de Centor (exsudato e febre). Como o quadro tem dois dias de evolução e os sintomas tendem a melhorar em média em cinco dias, poderia se agendar uma reavaliação em três dias na ausência de melhora, caso se optasse por não usar antibiótico. Outra opção seria voltar em três dias para pegar a prescrição em um local do serviço previamente combinado, sem a necessidade de ser submetida a nova consulta, se os sintomas persistissem. Em qualquer situação, seria importante garantir a reavaliação prévia em caso de piora ou surgimento de novos sintomas.

Quanto à opção de antibiótico, de acordo com uma busca realizada no Medline, via Pubmed, e no Lilacs, as penicilinas continuam sendo a primeira escolha, visto que não há dados no Brasil sobre resistência de *Streptococcus pyogenes* a esta classe de medicamentos. Quanto a outros antibacterianos, alguns estudos revelam índices de resistência às tetraciclinas de

24,8% a 85%,⁶⁻⁹ à sulfametoxazol-trimetoprima de 77,9%⁷ e a macrolídeos de 5,5%⁸. Segundo a literatura consultada, o tempo recomendado de tratamento é de 10 dias.

Referências

1. Sih TM, Bricks LF. Otimizando o diagnóstico para tratamento adequado das principais infecções agudas em otorrinopediatria: tonsilite, sinusite e otite média. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008 out; 74(5): 755-62.
2. Del Mar C, Glasziou P, Spinks A. Antibiotics for sore throat. In: The Cochrane Collaboration, Del Mar C, organizadores. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citado em 19 jul 2012]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=20&d=CD000023&lang=pt&dblang=&lib=COC>.
3. NICE. Respiratory tract infections - antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London; 2008.
4. Pichichero M. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis [Internet]. UpToDate. 2012 [citado em 19 jul 2012]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-tonsillopharyngitis?source=search_result&search=tonsillitis&selectedTitle=2%7E43.
5. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Int Med.* 2001 March 20;134(6):509-17.
6. de Melo MCN, Sá Figueiredo AM, Ferreira-Carvalho BT. Antimicrobial susceptibility patterns and genomic diversity in strains of *Streptococcus pyogenes* isolated in 1978-1997 in different Brazilian cities. *J. Med. Microbiol.* 2003 mar; 52(Pt 3):251-8.
7. d' Oliveira REC, Barros RR, Mendonça CRV, Teixeira LM, Castro ACD. Antimicrobial susceptibility and survey of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pyogenes* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *Microb. Drug Resist.* 2003;9(1):87-91.
8. Mendes C, Marin ME, Quiñones F, Sifuentes-Osornio J, Siller CC, Castanheira M, et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Braz J Infect Dis.* 2003 fev; 7(1):44-61.
9. Smeesters PR, Cadar S, Drèze P-A, Campos D, Van Melderen L. Polyclonal dissemination of tetracycline resistance among *Streptococcus pyogenes* paediatric isolates from Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2010 nov; 4(11):704-11.

Marcus
Tolentino
Silva

Devemos administrar probióticos para prevenir diarreia associada a antibacterianos?

Cenário

Em um dia habitual na farmácia hospitalar, você recebe a solicitação de compra emergencial de cápsulas de 100 mg de *Saccharomyces boulardii*. Na ficha de solicitação preenchida pelo prescritor, ele descreve um paciente do sexo masculino, 31 anos, pardo, 1,82m, 73kg, que procurou a emergência devido a um quadro de desidratação e pneumonia. Seguindo as diretrizes do hospital e os protocolos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, foi prescrito um esquema de sete dias de antibacterianos. O paciente está com dor, febre e mau humor. Por fim, o médico justifica o pedido do probiótico para prevenir a diarreia associada à antibioticoterapia. Você está incerto dessa sugestão e faz uma busca na literatura sobre a necessidade da prescrição.

Encontrando as evidências

Ao fazer a busca no TripDatabase (<http://www.tripdatabase.com>), utilizando os termos “probiotics AND antibiotic AND diarrhea” [probióticos e antibacterianos e diarreia], dentre os resultados, você encontra uma recente revisão sistemática publicada no *Journal of American Medical Association* [Revista da Associação Médica Americana].¹ O objetivo dos autores foi avaliar a evidência sobre probióticos e intervenções simbióticas para prevenção e tratamento de diarreia associada a antibacterianos.

Por que optamos pelas revisões sistemáticas?

Devido ao grande número de estudos disponíveis, a opção por artigos de revisão é um modelo mais eficiente de recuperar evidên-

cias importantes.² Entretanto, as revisões também estão sujeitas a vieses, o que pode nos levar a tomar decisões equivocadas. Por isso, optamos por revisões sistemáticas que trabalham com uma questão bem fundamentada: realizam uma ampla busca na literatura, sensível e reprodutível; selecionam e extraem informações sem tendenciosidade; avaliam criticamente os artigos incluídos; fazem uma síntese apropriada das evidências disponíveis e exploram a ocorrência de vieses dos estudos e a qualidade geral da evidência.²

Para garantir que as revisões sistemáticas selecionadas tenham consistência, é necessário que o leitor verifique se o processo adotado na revisão foi o mais apropriado. Seguindo esse objetivo, diversos instrumentos para utilização da literatura médica estão disponíveis.³ A seguir, considerando o cenário e o estudo localizado, são apontados os principais critérios de avaliação crítica de revisões sistemáticas, conforme o roteiro abaixo.

ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS*

1. Houve um delineamento adequado?
2. A seleção e a extração dos dados foram pareadas?
3. A busca foi adequada e abrangente?
4. Os autores incluíram busca por literatura cinzenta?
5. A lista de artigos incluídos e excluídos foi fornecida?
6. As características dos estudos foram informadas?
7. A qualidade dos estudos foi avaliada?
8. A qualidade dos estudos foi usada de forma apropriada para se chegar às conclusões?
9. Os métodos usados para combinar os resultados dos estudos foram apropriados?
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?
11. Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?

* Adaptado de Kung 2010.

Os resultados dessa revisão sistemática são válidos e confiáveis?

Como qualquer processo de avaliação, muitas interpretações são subjetivas e dependem do conhecimento prévio do avaliador sobre os delineamentos epidemiológicos e o contexto clínico. Apesar disso, um roteiro com as informações essenciais para essa avaliação reduz o retorno à leitura do artigo, diminui os erros mais comuns de interpretação, aumenta a qualidade da análise, detecta potenciais desvios ou carências de interpretação, e evita o esquecimento de itens importantes.

A validade e confiabilidade dos resultados de uma revisão sistemática são avaliadas mediante apreciação do método adotado pelo estudo. O intuito é verificar se houve algum desvio de conduta, intencional ou não, que possa ter afetado os resultados apresentados.

1. Houve um delineamento adequado?

É necessário que uma revisão sistemática responda uma questão clínica bem estruturada. Essa questão permite ao leitor identificar os seguintes itens: população, intervenção, comparador (se houver), desfechos de interesse, além do melhor tipo de estudo que responde a questão.⁴

No artigo selecionado, os autores consideraram elegíveis os ensaios clínicos randomizados (tipo de estudo) que avaliaram o uso de probióticos (intervenção) associado ao tratamento antibiótico, (população) para prevenir ou tratar a diarreia associada a antibacterianos (desfecho), em comparação a placebo, ausência de tratamento, diferentes espécies de probióticos ou diferentes doses de probióticos.

2. A seleção e a extração dos dados foram pareadas?

Para evitar potenciais vieses de seleção dos estudos a serem incluídos, recomenda-se que o indicativo de entrada na revisão seja feito por dois pesquisadores independentes. As discordâncias podem ser resolvidas por consenso ou por um terceiro pesquisador. Do mesmo modo, a extração de informações dos estudos de modo pareado minimiza o viés de

aferição, diminuindo a coleta equivocada de informações dos artigos incluídos.³

Na revisão sistemática aqui discutida, dois revisores independentes selecionaram os estudos que foram incluídos. A partir do mesmo método, eles realizaram avaliação crítica e a extração das informações desses artigos.

3. A busca foi adequada?

Ao realizar uma revisão sistemática, os pesquisadores precisam fazer uma busca ampla e sensível, de modo a recuperar toda a evidência relevante para a questão em pesquisa.^{3,4} Revisões sistemáticas que respondem questões clínicas de tratamento devem consultar, pelo menos, as duas maiores fontes de informação: o Medline (disponível em <http://www.pubmed.gov>) e a EMBASE (disponível no portal de Saúde Baseada em Evidências, periodicos.saude.gov.br). Normalmente, várias outras fontes são consultadas e a escolha é norteadada pela questão em pesquisa. Buscar informações com especialistas, livros-textos e nas referências dos artigos incluídos ajuda na captação de estudos importantes. Adicionalmente, é estratégico buscar em periódicos e anais de congressos da especialidade em análise (busca manual). De modo a garantir a reprodutibilidade e sua atualização futura, é essencial que o relato da revisão sistemática inclua as seguintes informações: fonte de informação, palavras-chave, anos incluídos e número de estudos.

Os autores do artigo selecionado¹ realizaram busca em 12 bases de dados, (incluindo o *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *The Cochrane Library*, Medline e EMBASE), até fevereiro de 2012. Os autores incluíram na busca as referências dos estudos selecionados, revisões prévias, registros de ensaios clínicos () e o periódico *International Journal of Probiotics and Prebiotics*. Os termos de busca foram descritos no material suplementar.

4. Os autores incluíram busca por literatura cinzenta?

Diversas evidências que não são catalogadas (indexadas) nas principais fontes de informação podem conter dados importantes que sejam elegíveis para uma revisão sistemática.

ca. Documentos governamentais e regulatórios, boletins independentes e relatórios da indústria são os mais consultados, em maior ou em menor grau, a depender da pergunta norteadora da pesquisa. Um problema comum é a seleção de estudos restrita a alguns idiomas.⁴

Apesar de muito abrangente e exaustiva, a revisão sistemática selecionada não considerou algumas fontes que poderiam fornecer informações relevantes, como os fabricantes dos probióticos.¹ Por outro lado, não houve restrição quanto ao idioma dos 15.214 artigos recuperados.

5. A lista de artigos incluídos e excluídos foi fornecida?

Na leitura de uma revisão sistemática, é esperado que exista uma tabela, uma lista e/ou uma figura dos estudos incluídos na revisão.⁴ Normalmente, os estudos excluídos são listados como material complementar, com os respectivos motivos de exclusão. Quando estudos importantes e conhecidos são excluídos, é essencial que os autores expliquem os motivos das exclusões. Caso a descrição esteja completa, é possível que o leitor repita com sucesso os passos seguidos pelos autores.

O estudo selecionado dispõe de material complementar, com um fluxograma e a descrição detalhada dos artigos incluídos na revisão sistemática. Eles descreveram superficialmente os motivos de exclusão dos 1.933 artigos em que houve leitura do texto completo. Os revisores consideraram 15 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o desempenho de probióticos a base de *Saccharomyces sp.*

6. As características dos estudos incluídos foram informadas?

Para cada estudo incluído em uma revisão sistemática, recomenda-se que algumas características sejam bem descritas: população, intervenção, comparador, desfechos de interesse, tempo de seguimento e tamanho da amostra.⁴ Normalmente, essas informações são apresentadas em tabelas, com o intuito de facilitar sua recorrente consulta.

No artigo considerado¹, os autores relataram em tabelas os estudos incluídos, agrupando-

-os por gênero. Nos estudos que incluíram apenas *Saccharomyces boulardii*, observa-se heterogeneidade nas posologias administradas. Quando descritas, as doses variaram de 113mg a 500mg, a frequência de duas a quatro vezes por dia, e o tempo de utilização de seis a quinze dias. Os estudos incluídos na revisão consideraram diferentes prescrições de antibacterianos: beta-lactâmicos, cefalosporinas e tetraciclina. Diversas condições motivaram o uso de antibacterianos: infecções agudas, *Helicobacter pylori*, otite média e infecções do trato respiratório. A maioria dos estudos considerou o uso profilático do probiótico.

7. A qualidade dos estudos foi avaliada?

A qualidade dos estudos refere-se a uma avaliação do risco de viés de cada um dos estudos incluídos. Essa etapa é o controle de qualidade da revisão sistemática. A probabilidade de o resultado de uma revisão sistemática se aproximar da verdade dependerá da validade dos estudos incorporados.⁴ O tipo de estudo norteará os critérios de avaliação crítica. Para ensaios clínicos randomizados, em geral, os critérios de avaliação crítica consideram a criação de uma sequência adequada de randomização, a ocultação da alocação, o cegamento e a análise por intenção de tratamento. O estudo selecionado avaliou a qualidade dos ensaios clínicos mediante a ferramenta disponível da Colaboração Cochrane.¹ Adicionalmente, os pesquisadores consideraram o poder estatístico, fontes de financiamento e potenciais conflitos de interesse. Dos 15 estudos selecionados, três foram considerados de baixa qualidade, ou seja, elevado risco de viés. Os demais foram considerados de qualidade indeterminada.

8. A qualidade dos estudos foi usada de forma apropriada para se chegar as conclusões?

Os resultados do rigor metodológico e da qualidade dos estudos incluídos devem ser considerados na análise e nas conclusões da revisão.³ Uma opção é relatar os achados conforme o nível de evidência disponível. Normalmente, estudos de baixa qualidade tendem a se afastar da verdade, subestimando ou superestimando os efeitos observados.

A qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada foi avaliada e usada na interpretação dos resultados.¹ Existem significativas lacunas nos relatos dos delineamentos dos estudos, o que deixa a qualidade da evidência indeterminada. Considerando esse nível de evidência, os autores concluíram que o uso de probióticos como terapia adjuvante estava relacionado à redução do risco de diarreia associada a antibacterianos.

9. Os métodos usados para combinar os resultados dos estudos foram apropriados?

As revisões sistemáticas precisam especificar os critérios que definiram a semelhança entre os estudos incluídos. Caso sejam semelhantes, eles podem ser combinados (agrupados) em meta-análises. Quando uma meta-análise for realizada, a heterogeneidade dos resultados agrupados deve ser observada.³

Os pesquisadores realizaram meta-análise dos estudos incluídos, separando por subgrupo as espécies de interesse. O gráfico abaixo (figura 1), retirado da publicação em questão, apresenta a meta-análise considerando apenas os estudos de *Saccharomyces sp*. Os autores encontraram um risco relativo de 0,48 (IC 95% 0,35-0,65) e uma heterogeneidade de 55,7%. Aparentemente, dois motivos podem explicar a heterogeneidade: (1) os dois estudos com resultados negativos (estudos que estão no lado direito do gráfico de meta-análise); e (2) o tamanho da amostra dos estudos incluídos, como pode ser observado no gráfico de meta-regressão ($p = 0,047$).

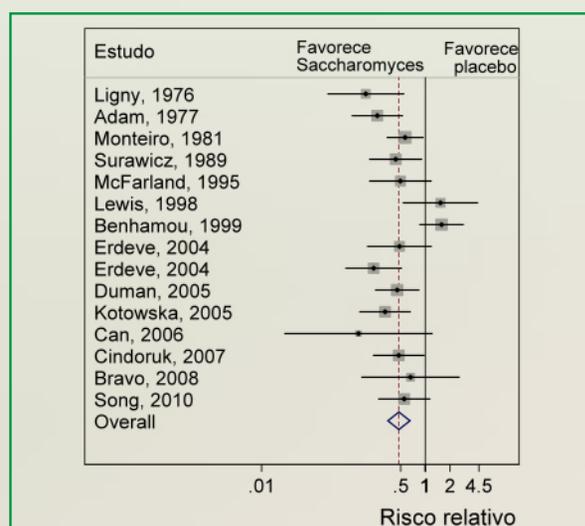


Figura 1: gráfico de meta-análise adaptado de Hempel, 2012¹.

O risco relativo (RR) consiste na divisão da incidência de diarreia em quem usou *Saccharomyces sp* sobre a incidência de diarreia em quem usou placebo. Quando as incidências são iguais, o resultado é igual a 1, representado pela linha vertical do gráfico. Cada estudo incluído é apresentado por uma linha horizontal. O tamanho da linha é influenciado pela precisão do RR (IC 95%). Quando uma linha horizontal cruza a linha vertical, significa que as incidências de diarreia entre *Saccharomyces sp* e placebo não possuem diferenças estatísticas. Os quadrados presentes em cada linha simbolizam o RR encontrado. Os diversos tamanhos dos quadrados refletem o quanto cada estudo contribuiu na meta-análise. O losango do gráfico representa o resultado da meta-análise. Nesse cálculo, são ponderados o número de eventos e o tamanho da amostra de cada estudo. A largura do losango indica a precisão da meta-análise.

10. A probabilidade de vies de publicação foi avaliada?

Os revisores devem explorar a possibilidade de que os resultados encontrados estejam enviesados.⁴ O mais comum é investigar se existem potenciais vieses de publicação, como ausência de estudos com resultados negativos, com pequeno tamanho de amostra ou sem financiamento da indústria. Vários testes estatísticos estão disponíveis e podem ser encontrados na literatura especializada.

O vies de publicação foi avaliado pelos revisores da publicação selecionada mediante uso do teste de Egger e do teste de Begg.¹ A figura 2 abaixo apresenta o gráfico de funil dos estudos que avaliaram o uso de *Saccharomyces sp*. Observa-se que os estudos estão relativamente bem distribuídos na área interna do gráfico (dentro do funil), o que condiz com o resultado do teste estatístico adotado ($p = 0,147$).

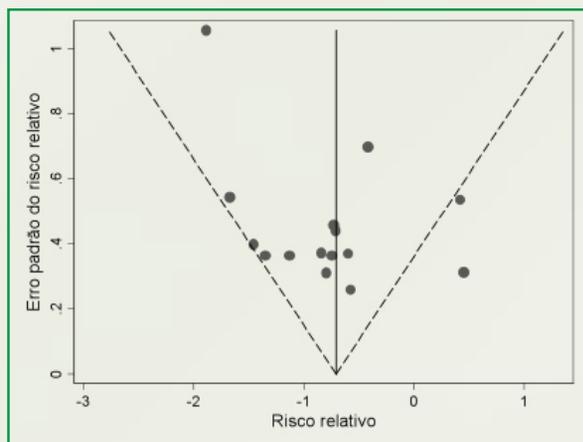


Figura 2: gráfico de meta-análise adaptado de Hempel, 2012¹.

11. Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?

Os potenciais conflitos de interesse em revisões sistemáticas podem ser entendidos como o conjunto de condições nas quais o julgamento e as recomendações colocadas tendem a ser influenciadas por algum interesse secundário, principalmente econômico. É fundamental que os autores de revisões sistemáticas descrevam as fontes de financiamento ou qualquer tipo de subsídio.⁴ Essencialmente, é necessário que esteja claro o papel do financiador na condução da revisão sistemática. Por vezes, essa análise é subjetiva e pode requerer alguma dedução ou busca especializada (<http://www.coifinder.com>).

Os pesquisadores do estudo selecionado declararam nenhum conflito de interesse potencial.¹ A revisão sistemática foi financiada pela *RAND Corporation* (instituição americana sem fins lucrativos), NIH (agência de pesquisa em saúde dos Estados Unidos), FDA (órgão de regulação sanitária dos Estados Unidos) e pelo *Department of Veterans Affairs* (plano de saúde governamental direcionado aos militares e veteranos de guerra dos Estados Unidos). Os pesquisadores declararam que os patrocinadores não influenciaram as etapas da revisão sistemática.

De volta ao cenário

A melhor evidência disponível (de baixa qualidade) sugere que o uso de *Saccharomyces boulardii* pode apresentar alguma eficácia na redução da incidência de diarreia associada a antibacterianos. Até o momento, contudo, não se sabe qual a melhor dose, frequência diária e tempo de duração do tratamento; também não se sabe para quais antibacterianos indutores de diarreia seria mais eficaz o probiótico. A cada 10 pacientes tratados com *Saccharomyces*, 9 desenvolverão diarreia (NNT = 10). Considerando que o medicamento pode ser eficaz e que o paciente está desidratado, além da conduta de reidratação, o prescritor pode lançar mão do medicamento, caso o paciente desenvolva diarreia.

Referências

- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69.
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Diretrizes para utilização da literatura médica. Manual para prática da medicina baseada em evidências. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010 Jul 16;4:84-91.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):W65-94.

Agradecimentos: Ivan Ricardo Zimmermann, Kathiaja Miranda Souza, Marina Gonçalves de Freitas, Mário Henrique Osanai e Tais Freire Galvão.

O que há de novo?

Vernacalanto (Brinavess[®], Merck Sharp & Dohme) para cardioversão em fibrilação atrial aguda

Fibrilação atrial aguda (FAA) é atividade atrial rápida, irregular e caótica, com duração inferior a 48 horas, que aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e de insuficiência cardíaca. A condição se resolve espontaneamente no prazo de 24 a 48 horas, em mais de 50% das pessoas; contudo, muitas delas necessitam de intervenções para controlar a frequência cardíaca ou restaurar o ritmo sinusal. Pessoas com fibrilação atrial (FA), hemodinamicamente instáveis, devem receber cardioversão elétrica.¹

Em pacientes com FA, hemodinamicamente estáveis, sem fator precipitante agudo (por exemplo, ingestão de álcool) e passíveis de reversão espontânea, prioriza-se controlar o ritmo cardíaco.² Nesses casos, recomenda-se tratamento antitrombótico com heparina, antes da cardioversão.¹ Cardioversão farmacológica intravenosa (com flecainida ou amiodarona) é especialmente empregada em pacientes com FAA e cardioversão elétrica para FA prolongada.²

Ainda não foi demonstrada diferença significativa entre controle da frequência cardíaca *versus* controle do ritmo cardíaco, em pacientes com FA, para os desfechos mortalidade e AVC.³

Vernacalanto é um novo antiarrítmico, que inibe seletivamente as correntes repolarizantes de sódio e potássio atrial. Este fármaco é empregado para promover rápida cardioversão em pacientes com fibrilação atrial de início recente,⁴ sendo limitada sua eficácia para conversão de FA com duração superior a 7 dias.³ Em ensaios clínicos fase III, vernacalanto foi mais eficaz que placebo para promover cardioversão em pacientes com FA, especialmente com duração de até 7 dias.² Em um ensaio clínico controlado aleatório (n = 254), duplo cego, vernacalanto foi mais eficaz que amiodarona para promover cardioversão em 90 minutos (52% *versus* 5%), em pacientes com FAA. Contudo, desfechos mais relevantes, como redução de tromboembolismo, AVC, ataque isquêmico ou

mortalidade, não foram devidamente avaliados. Foram excluídos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada ou síndromes coronarianas, cardiomiopatia hipertrófica, história de arritmias ventriculares ou intervalo QTc basal superior a 440 milissegundos, e cerca de 72% dos pacientes eram hipertensos.⁵ O uso de vernacalanto associou-se a eventos adversos graves, incluindo hipotensão, bloqueio atrio-ventricular completo, bradicardia sinusal, parestesia e morte.^{2,5}

O vernacalanto é empregado em pacientes com FA não submetidos à cirurgia (até sete dias após início da FA), ou em pacientes submetidos à cirurgia (até três dias após início da FA).⁴ Seu uso é contraindicado em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca grave, doenças cardíacas valvares significantes, prolongamento do intervalo QTc e bradicardia.³

O uso de vernacalanto requer cautela em razão do risco de efeitos adversos como flúter atrial, hipotensão, especialmente em pacientes com doenças cardíacas ou comorbidades excluídas nos estudos.

Referências

1. Lip GYH, Tse HF, Lane DA, Apostolakis S. Atrial fibrillation. *The Lancet* 2012; 379: 648-661. Clinical Evidence 2011 [citado em 03 Jul 2012]; 02:210.
2. University of Birmingham. National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Vernacalant (IV) (Brinavess) for the treatment of recent onset atrial fibrillation. May 2010. [citado em 03 Jul 2012]; Disponível em: <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/topics/vernacalant-kynapid-for-atrial-fibrillation-recen/>.
3. Klasco RK (Ed): Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [citado em 02 Jul 2012]; Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/>.
4. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, et al. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernacalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(3): 314-321. [citado em 02 Jul 2012] Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1144058>.

Novos antivirais para adição à terapia padrão de hepatite C crônica: boceprevir e telaprevir

Hepatite C é uma doença hepática causada pelo vírus hepatite C (VHC), cuja transmissão se dá por contato com sangue de pessoa infectada. Estima-se em cerca de 150 milhões, o número de pessoas com hepatite C crônica (HCC) no mundo. Esta doença é uma das principais indicações para transplante de fígado no mundo ocidental.^{1,2} Anualmente, no Brasil, são registrados cerca de 10.000 novos casos de hepatite C e cerca de 2.000 mortes relacionadas a esta infecção.²

Diagnóstico de HCC requer detecção sorológica persistente do VHC por mais de seis meses, com ou sem alteração de função hepática. Cerca de 60% a 85% dos infectados com o vírus desenvolvem HCC e podem evoluir para cirrose, doença hepática e carcinoma hepatocelular.³

Os portadores do VHC podem ser assintomáticos, incluindo muitos dos que evoluem para cirrose, por isso é aconselhável triagem de rotina para pessoas em grupo de alto risco de infecção.³ A doença pode ser curada com antivirais, contudo, ainda não se dispõe de vacina.⁴ Os objetivos do tratamento são: erradicar a infecção, prevenir progressão para doença hepática terminal, reduzir transmissão do vírus, prevenir carcinoma hepatocelular, reduzir transplante hepático, melhorar qualidade de vida e reduzir mortalidade com mínimos efeitos adversos.³

Independente do genótipo, a probabilidade de alcançar resposta viral sustentada (RVS) é maior, quanto menor for a carga viral inicial e menor o grau de fibrose. Resposta virológica rápida e genótipo favorável também são importantes preditores de resposta.^{1,2} Assim, antes de iniciar tratamento, recomenda-se identificação do genótipo do VHC e mensuração da carga viral, para orientar conduta terapêutica.⁵ O tratamento padrão com alfafepeginterferona + ribavirina (terapia dupla), durante 48 semanas, produz RVS em até 50% dos pacientes com genótipo 1.^{1,2} A al-

fapeginterferona deve ser usada isoladamente, se a ribavirina for contraindicada ou não tolerada. Monoterapia com ribavirina é ineficaz.⁵ Boceprevir e telaprevir são novos antivirais que interferem na replicação do VHC genótipo 1, por inibirem as proteases NS3 e NS3-4A, respectivamente.^{1,2,5} Monoterapia não é recomendada, em razão do elevado risco de desenvolver resistência. Neutropenia parece mais frequente com boceprevir do que com telaprevir; por outro lado, ocorrência de exantema é particularmente mais significativa com telaprevir; do que com boceprevir.⁵

Boceprevir e telaprevir são substratos e inibidores da isoenzima microsossomal CYP3A4 e da glicoproteína P, por isso podem apresentar interações perigosas com fármacos como rifampicina, amiodarona, estatinas, entre outros.⁶ Não foi encontrado estudo comparativo direto entre telaprevir e boceprevir.

Boceprevir (Victrelis®, Merck Sharp & Dohme)

A eficácia do boceprevir foi avaliada *versus* placebo (terapia tripla por 32 ou 44 semanas) em ensaio clínico controlado (n = 403) envolvendo pacientes com HCC genótipo 1 previamente submetidos à terapia dupla por quatro semanas. A resposta virológica sustentada após 44 semanas de tratamento foi maior com boceprevir do que com placebo (66,5% *versus* 21,3%; NNT = 2; p<0,0001). Houve mais abandonos por efeitos adversos com boceprevir do que com placebo (12,4% *versus* 2,5%; NND = 10; p<0,05). Anemia (46% *versus* 20%; NND = 3,8; p<0,001) e neutropenia grau 3 (19,9% *versus* 8,8%; NND = 9; p<0,05) tiveram maior incidência no grupo do boceprevir.⁷ Em outro ensaio clínico controlado, com terapia tripla por 24 ou 44 semanas, em pacientes sem tratamento anterior (n = 1.099), RVS após 44 semanas de terapia também foi maior com boceprevir do que com placebo (66,1% *versus* 37,7%; NNT = 3,5; p<0,0001). Anemia (48,9%

versus 29,5%; NND = 5; $p < 0,001$) e neutropenia grau 3 (24,6% versus 13,8%; NND = 9; $p < 0,001$) tiveram maior incidência no grupo do boceprevir.⁸

O boceprevir possivelmente não oferece benefício, como terapia tripla inicial, nos pacientes que alcançam carga viral indetectável até a quarta semana apenas com a terapia dupla. Os pacientes cirróticos, que poderiam obter maior benefício do tratamento em curto prazo, não foram bem representados nos ensaios clínicos.¹ No estudo em que os pacientes foram previamente expostos à terapia dupla, a adição de boceprevir aumentou a necessidade de transfusão para tratar anemia.⁸ Neutropenia também teve maior incidência entre pacientes tratados com boceprevir.^{7,8} Os efeitos adversos mais relatados nos estudos foram fadiga, anemia, náusea, cefaleia e disgeusia.^{7,8}

Recomenda-se hemograma completo antes do início, e regularmente, durante tratamento com boceprevir. O tratamento pode requerer ajuste em razão dos efeitos adversos sobre o sangue. Além disso, boceprevir é contraindicado em pacientes com função hepática descompensada.⁹

Telaprevir (Incivo®, Janssen-Cilag)

A eficácia do telaprevir foi avaliada versus placebo (terapia tripla por 12 semanas) em ensaio clínico controlado ($n = 663$), envolvendo pacientes com hepatite C crônica genótipo 1 previamente submetidos à terapia dupla. A resposta virológica sustentada foi maior com telaprevir do que com placebo (66,3% versus 16,7%; NNT = 2; $p < 0,001$). Houve mais abandono por efeitos adversos associados ao telaprevir do que ao placebo (12,9% versus 6%; NND = 14,5). Anemia (36% versus 15%; NND = 4,8; $p < 0,001$) e exantema (36% versus 19%; NND = 6; $p < 0,05$) tiveram maior incidência no grupo do telaprevir.¹⁰

Em outro ensaio clínico controlado, com terapia tripla por 8 ou 12 semanas, em pacientes sem tratamento anterior ($n = 1.095$), RVS após terapia por 12 semanas também foi maior com telaprevir do que com placebo (74,7% versus 43,8%; NNT = 3,2; $p < 0,0001$). Anemia (37% versus 19%; NND = 5,5; $p < 0,05$), exantema (37% versus 24%; NND = 7,7; $p < 0,05$) e prurido (50% versus 36%; NND = 7,1; $p < 0,05$) tive-

ram maior incidência no grupo do telaprevir.¹¹

A adição de telaprevir à terapia dupla promove significativa RVS em pacientes com HCC genótipo 1, como tratamento inicial ou após insucesso com terapia dupla.² Contudo, anemia e efeitos adversos dermatológicos exigem cautela no uso deste fármaco.

A partir de 2013, o boceprevir e o telaprevir serão incorporados ao programa de tratamento da hepatite C do Ministério da Saúde do Brasil, para pacientes infectados com o genótipo 1 do vírus e com fibrose avançada ou cirrose hepática.¹²

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164, July 2012. [citado em 16 Jul 2012]; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.
2. Osakidetza. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario. Boceprevir: Informe de Evaluación N°19, Marzo 2012. [acesso em 17 Jul 2012]; Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/adjuntos/boceprevir_informe.pdf.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais (versão preliminar). Ano III, nº 01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [citado em 24 Ago 2012]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_hepatites_miolo_2012_pdf_11235.pdf.
4. Mohsen A, Norris S. Hepatitis C (chronic). Clinical Evidence 2010 [citado em 16 Jul 2012]; 02: 921. [Search date April 2008].
5. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 63 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2012. [citado em 16 Jul 2012].
6. Telaprevir (Incivek) and Boceprevir (Victrelis) for Chronic Hepatitis C. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2011 [citado em 2012 Jul 24]; 53(1369):57-59. [citado em 24 Jul 2012]. Disponível em: <http://secure.medicalletter.org/system/files/private/TML-article-1369a.pdf>.
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011;364(13):1207-1217. [citado em 24 Jul 2012]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1009482>.
8. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulikowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011. [citado em 24 Jul 2012]; 364(13):1195-1206. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1010494>.
9. New drugs: Boceprevir. Australian Prescriber 2012 [citado em 13 Jul 2012]; 35(3): 102. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/issues/169.pdf>.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011 [citado em 24 Jul 2012 Jul]; 364(25):2417-2428. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1013086>.
11. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011 [citado em 24 Jul 2012]; 364(25): 2405-2416. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1012912>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Hepatites Virais no Brasil 2012. [citado em 24 Ago 2012]; Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/dadoshepatites_2012_pdf_25807.pdf.

Alertas de Farmacovigilância

Agência Europeia do Medicamento (EMA) disponibiliza dados sobre notificações de suspeitas de reações adversas aos medicamentos na internet

Farmacovigilância compreende a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado com fármacos.¹ A Agência Europeia do Medicamento (EMA – European Medicines Agency) lançou portal na Internet com dados oriundos das notificações de suspeitas de reações adversas aos medicamentos. As notificações são inicialmente submetidas, por meio eletrônico, à base de dados europeia em farmacovigilância, a EudraVigilance. A página na Internet foi criada a partir de diretrizes contidas em documentos sobre a política de acesso à EudraVigilance, e alteração da política de farmacovigilância na Comunidade Europeia.²

A base de dados em farmacovigilância foi criada para melhorar a saúde pública, apoiar

a monitorização da segurança dos medicamentos e aumentar a transparência do órgão junto à população. O objetivo geral é que os pacientes europeus tenham mais informações sobre os possíveis efeitos adversos aos medicamentos.²

A base de dados europeia com os dados das notificações de suspeita de reações adversas aos medicamentos está disponível para acesso gratuito em <http://www.adrreports.eu/PT/index.html>.

Referências

1. OMS. The Upsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. 2008, 48 p., ISBN 92 4 1590157.
2. Base de Dados Europeia de Notificações de Reações Adversas Medicamentosas Suspeitas. Europe; 2012. [citado em 15 Mai 2012]. Disponível em: <http://www.adrreports.eu/PT/index.html>.

Risco cardiovascular associado ao uso de azitromicina

Há algum tempo que se conhece a associação entre o uso dos antibacterianos macrolídeos eritromicina e claritromicina e aumento do risco de arritmias ventriculares graves e de morte cardíaca súbita. Porém, é recente a publicação de relatos que sugerem o mesmo risco com o uso de azitromicina, que também é um macrolídeo. Em 2011, a *Food and Drug Administration* (FDA/EUA) revisou as informações de bula dos macrolídeos, com inclusão de dados sobre risco de prolongamento do intervalo QT e torsades des pointes.¹

Em um estudo de coorte recentemente pu-

blicado,² foram examinados os dados de pacientes cadastrados no programa MEDICAID, do Tennessee, EUA, no período de 1992 a 2006. O estudo incluiu pacientes que usaram azitromicina (347.795 prescrições), amoxicilina (1.348.672 prescrições), ciprofloxacino (264.626 prescrições), levofloxacino (193.906 prescrições), e nenhum antibacteriano (controles, 1.391.180). A maioria dos pacientes incluídos era do gênero feminino (77%), com idade média de 49 anos (30-74). O escore de risco cardiovascular foi definido considerando-se fatores como: história de infarto do

miocárdio, insuficiência cardíaca, diabetes, idade e gênero. As doenças que mais justificaram as prescrições eram de baixa gravidade, tais como sinusite crônica e bronquite aguda. Com base nos resultados deste estudo, estimou-se que o uso de azitromicina por cinco dias acrescenta 47 mortes por causa cardiovascular por milhão de cursos de tratamento, em comparação à amoxicilina.

Durante cinco dias de terapia, pacientes recebendo azitromicina, em comparação com aqueles que não foram tratados com antibióticos, tiveram aumento do risco de morte por causa cardiovascular [RR 2,88 e IC de 95%; (1,79 a 4,63); $P < 0,001$]. Em subgrupo de pacientes com maior risco cardiovascular, o mes-

mo índice foi estimado em 245. Pacientes que utilizaram amoxicilina não tiveram aumento do risco de morte durante este período. Referente à amoxicilina, azitromicina foi associada com aumento do risco de morte por evento cardiovascular [RR 2,49; IC de 95%; (1,38 a 4,50); $P = 0,002$].²

Referências

1. Food and Drug Administration. Zithromax (azithromycin): FDA Statement on risk of cardiovascular death. USA; 2012. [citado em 21 Mai 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm304503.htm>.
2. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*. 2012 [citado em 21 Mai 2012]; 366:1881-1890. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003833>.

Boceprevir: interação farmacológica com medicamentos inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) potencializados com ritonavir

A agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) notificou aos profissionais da saúde e pacientes sobre interação farmacológica entre boceprevir, um inibidor de protease do vírus da hepatite C (VHC), e inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV), potencializados com ritonavir. Esta interação pode reduzir a efetividade desses medicamentos, quando são utilizados em associação. A FDA atualizará a bula de boceprevir para incluir informação sobre esta interação farmacológica medicamento-medicamento.¹ Ritonavir é um inibidor de protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e é administrado em baixas doses, juntamente com outros inibidores de protease do HIV, para aumentar as concentrações destes no sangue e torná-los mais efetivos (atazanavir, lopinavir e darunavir).¹

Estudo farmacocinético avaliou interações farmacológicas entre boceprevir e inibidores de protease do HIV potencializados com ritonavir, em voluntários sadios ($n=39$). Boceprevir reduziu significativamente concentrações de ritonavir como potencializador de atazanavir, lopinavir e darunavir em, respectivamente, 49%, 43% e 59%. A coadministração de boce-

previr com atazanavir, potencializado por ritonavir, não alterou a exposição de boceprevir. Porém, a coadministração de boceprevir com lopinavir/ritonavir ou darunavir, potencializados por ritonavir, reduziu a exposição de boceprevir em 45% e 32%, respectivamente.¹

Em carta aos profissionais da saúde no Brasil e publicada na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) pelo fabricante do boceprevir (Victrelis®), a Merck Sharp & Dohme não recomenda a coadministração de Victrelis® e inibidores da protease do HIV potencializados com ritonavir.²

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs. USA; 2012. [citado em 25 Jun 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm>.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta da empresa: comunicação aos profissionais de saúde sobre interações medicamentosas entre Victrelis® (boceprevir) e medicamentos utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Brasil; 2012. [citado em 11 Jul 2012]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/928a88004a7d37c8beb4fe4600696f00/Carta_VICTRELIS.pdf?MOD=AJPERES.

Dia-a-dia

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

Muitas prescrições médicas da rede municipal contém omeprazol 20mg e ranitidina 150mg, para uso concomitante. Há racionalidade terapêutica nessas prescrições, considerando-se que o omeprazol bloqueia cerca de 95% da secreção gástrica?

Os agonistas fisiológicos da secreção gástrica conhecidos e seus respectivos receptores gástricos são: (1) acetilcolina (receptor M3); (2) gastrina (receptor de colecistocinina 2 - CCK2); (3) histamina (receptor H2).¹

Os antagonistas dos receptores H2 da histamina - cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina - inibem de forma reversível a secreção ácida por meio de bloqueio competitivo sobre os receptores H2 da célula parietal gástrica e assim impedem a ação da histamina endógena.² São menos potentes que os inibidores da bomba de prótons (IBP) e suprimem a secreção de ácido gástrico, predominantemente a secreção basal, em cerca de 70%, durante 24 horas.¹

Os IBP - omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol - suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica e irreversível da bomba H⁺/K⁺ ATPase, presente na superfície luminal da célula parietal gástrica.² Dessa forma, suprimem a secreção de ácido gástrico independentemente da via de estímulo (receptores M3, CCK2 e H2), por isso são mais potentes e diminuem a produção diária de ácido, basal e estimulada, em 80% a 95%.¹ Considerando-se que a inibição da bomba de prótons impedirá a secreção gástrica proveniente de estímulo dos receptores H2, torna-se redundante o uso da combinação de omeprazol com ranitidina. Dessa forma, não há justificativa farmacológica razoável para a associação destes fármacos.

Referências

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006.
2. Fuchs FD, Wannmacher L (Eds.). Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são absorvidos no intestino, mas sofrem inativação pelo ácido gástrico, por isso estão dispostos em grânulos com revestimento entérico, cuja trituração é contraindicada. Quando administrados através de sonda nasogástrica, podem ser misturados com suco de laranja ou de maçã, que são ácidos, para proteger a integridade do revestimento dos grânulos, até que cheguem ao intestino. Se esses fármacos são inativados em ácido gástrico, por que se recomenda suco de laranja ou maçã, uma vez que são ácidos?

A estabilidade do omeprazol em solução ou suspensão é dependente do pH do veículo. Sua estabilidade máxima é observada em pH 11, enquanto sua decomposição é rápida em pH abaixo de 7,8.¹

O revestimento dos grânulos de omeprazol não é dissolvido em meio ácido;^{1,2} portanto, sucos ácidos, como os de laranja e de maçã, não alteram o revestimento. Desta forma, são recomendados como veículos para administração de omeprazol por sonda nasogástrica. Quando os grânulos intactos alcançam o intestino, que tem pH alcalino, o revestimento será então dissolvido e o omeprazol liberado para ser absorvido.² Se os grânulos de omeprazol fossem veiculados em líquido com pH alcalino, o revestimento protetor seria dissolvido e o fármaco liberado.

Se a sonda estivesse posicionada no intestino (sonda nasoenteral), não haveria problema em usar líquido alcalino como veículo, porque, embora o revestimento dos grânulos fosse dissolvido, o omeprazol “desprotegido” seria disponibilizado diretamente no intestino, que tem pH alcalino e não o degradaria.

Referências

1. Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 4th ed. Washington (DC): American Pharmacists Association, 2009.
2. McEvoy GK (Ed.). AHFS: Drug Information 2011. Bethesda: ASHP, 2011.

Em relação à prescrição de omeprazol, gostaria de receber esclarecimento sobre o tempo limite para uso do mesmo, uma vez que tenho atendido várias prescrições que indicam uso contínuo desse fármaco, especialmente em pacientes sob uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE).

Para a maioria dos pacientes com sintomas gastrintestinais persistentes, é possível tratamento intermitente com inibidores da bomba de prótons (IBP).¹

Quando houver necessidade de prolongamento da terapia com IBP, antes a indicação inicial deve ser revista, porque sintomas persistentes podem requerer maiores investigações. Normalmente, os distúrbios que requerem terapias prolongadas são a doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e úlcera duodenal e gástrica.¹

A expressão “uso contínuo”, muito presente nas prescrições médicas, é imprecisa e não tem base terapêutica racional, pois não indica a duração do tratamento. Caso o tratamento seja prolongado, por exemplo, por três ou seis meses, será necessária nova prescrição, quando então o paciente deverá ser avaliado quanto ao efeito terapêutico e sinais e sintomas de efeitos adversos.²

Pacientes em uso de IBP estão sujeitos a aumento no risco de enterites bacterianas, como resultado da diminuição da acidez gástrica, sofrendo colonizações de patógenos ingeridos. Grande preocupação em relação aos IBP é seu efeito de longo prazo, que gera intensa supressão ácida e consequente aumento na secreção de gastrina. A eliminação do efeito

inibitório de feedback do ácido sobre a secreção de gastrina leva a uma hipergastrinemia. Há evidências de que a gastrina apresente efeito trófico sobre a mucosa gástrica, e ratos tratados com omeprazol por dois anos sofreram aumento nas células enterocromafinas e desenvolveram tumores gástricos relacionados com a dose. Hipergastrinemia crônica pode progredir para câncer gástrico em ratos; todavia, tais observações ainda não foram comprovadas em humanos.³

De modo geral, o uso prolongado de IBP está associado aos seguintes efeitos adversos:^{1,3}

- Hipergastrinemia, rapidamente normalizada após suspensão da terapia;
- Câncer gástrico;
- Aumento no risco de enterites bacterianas;
- Aumento no risco de pneumonia e colite causada por *Clostridium difficile*;
- Alteração na absorção de minerais e vitami na B12, visto que a acidez gástrica aumenta a absorção de diversos nutrientes.

Portanto, pacientes e médicos devem ser esclarecidos sobre os efeitos adversos associados ao uso prolongado de omeprazol. Além disso, se o uso prolongado do omeprazol for para prevenir efeitos gástricos de outros medicamentos, devem-se recomendar condutas não farmacológicas, tais como controle ou eliminação de fatores de risco (tabagismo, consumo de álcool e de café), administração de AINE com alimentos ou grande quantidade de água, e uso de dose mínima eficaz ou substituição do fármaco indutor da intolerância gastrintestinal.

Referências

1. Al-Sohaily S, Duggan A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. Australian Prescriber. 2008 [citado em 24 Jul 2012]; 31(1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/31/1/5/7/>.
2. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Centro de Informação sobre Medicamentos. Alerta Terapêutico: Uso racional de omeprazol. Junho 2009. [citado em 24 Jul 2012] Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistencia-farmacologica/omeprazol.pdf>.
3. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther 2000. [citado em 24 Jul]; 25(5): 333-40. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2000.00312.x/full>

Novas Publicações

MDS-3: *Managing Access to Medicines and Health Technologies*. 2012. Arlington, VA: *Management Sciences for Health*, 1088 páginas

A maioria das causas de morte e incapacitação em países em desenvolvimento pode ser prevenida, tratada, ou ao menos minimizada com medicamentos essenciais custo-efetivos. No entanto, centenas de milhões de pessoas não têm acesso regular aos medicamentos essenciais. Muitas das que têm acesso recebem tratamento inadequado, ou recebem pouco medicamento, ou não usam o medicamento de forma correta.

O manual MDS-3: *Managing Access to Medicines and Health Technologies* apresenta métodos práticos para os formuladores de políticas governamentais, gerentes de programas de medicamentos essenciais, organizações não governamentais (ONG), entre outros, para garantir que medicamentos essenciais de alta qualidade estejam disponíveis, acessíveis e sejam usados racionalmente.

O MDS-3 está organizado em torno das quatro funções básicas da estrutura gerencial de abastecimento farmacêutico: seleção, aquisição, distribuição e uso, com abordagem às atividades de apoio à gestão, que incluem: planejamento e administração, organização e gerenciamento, gerenciamento de informação e gerenciamento de pessoal.

Este manual fornece conceitos e abordagens que podem produzir melhorias mensuráveis em saúde, por meio do maior acesso e do uso mais racional de medicamentos. Porém, os que usam este manual devem desejar e oferecer os recursos necessários para colocar em prática os conceitos e abordagens nele contidos.

A versão digital deste manual pode ser gratuitamente acessada em: <http://www.msh.org/resource-center/mds-3-digital-edition.cfm>.

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