Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Análise da prescrição de fármacos não constantes da
Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
do município de São Paulo, 2008-2013

José Ruben de Alcântara Bonfim

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientador: Prof^a Dr^a Aurea Maria Zöllner Ianni

São Paulo
2015

Análise da prescrição de fármacos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais do município de São Paulo, 2008-2013

José Ruben de Alcântara Bonfim

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientador: Prof^a Dr^a Aurea Maria Zöllner Ianni

**Versão corrigida
São Paulo
2015**

É expressamente proibido o comércio deste documento, tanto sob forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Carmen Campos Arias Paulenas – CRB8ª/3068

Bonfim, José Ruben de Alcântara

Análise da prescrição de fármacos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais do município de São Paulo, 2008-2013/ José Ruben de Alcântara Bonfim. São Paulo, 2015. 763p.

Tese - Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Área de concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientadora: Profª Drª Aurea Maria Zöllner Ianni

1.Medicamentos sob Prescrição 2. Assistência Farmacêutica
3.Medicamentos Excepcionais 4.Medicamentos para a Atenção
Básica 5. Guias de Prática Clínica como Assunto 6. Sistema Único
de Saúde I. Título.

“Ora, se a amizade encerra todas as vantagens, e a valer, ela as ultrapassa todas, porque aureola o futuro de otimismo e não admite nem a desmoralização dos espíritos nem sua capitulação. De fato, observar um verdadeiro amigo equivale a observar uma versão exemplar de si mesmo: os ausentes são então presentes, os indigentes são ricos, os fracos cheios de força e, o que é mais difícil de explicar, os mortos são vivos, na medida em que o respeito, a lembrança, o pesar de seus amigos continuam ligados a eles.”

Marco Túlio Cícero, 103-43 a. C. Saber envelhecer, seguido de Lélío, ou a Amizade.
Tradução de Paulo Neves. Porto Alegre; L & PM; 1997. pág. 88.

Dedico este trabalho aos amigos ausentes, que por diversos modos influíram na minha vida pessoal e profissional.

- Fernando Vitor de Araújo Alves (1944-1992), ecologista autodidata e político;
- Adalgisa Pereira da Silva Aderaldo (1943-1993), um dos fundadores da Editora Hucitec;
- Joaquim Alberto Cardoso de Melo (1936-1993), cirurgião-dentista sanitarista e educador de Saúde Pública;
- Demócrito de Oliveira Moura (1929-1993), jornalista dedicado à saúde, ao meio ambiente e à defesa do consumidor;
- Francisco Augusto Vieira Nunes [Bacurau] (1939-1997), fundador do Movimento de Reintegração do Hanseniano (Morhan) e ativista dos direitos humanos;
- Guilherme Montenegro Abath (1930-1999), neuropatologista e professor de medicina preventiva e social;
- David Capistrano da Costa Filho (1948-2000), médico sanitarista e político;
- Antonio Sergio da Silva Arouca (1941-2003), médico sanitarista, professor de medicina preventiva e social, e político;
- Nailson da Silva Gondim (1950-2005), jornalista, poeta e linguista autodidata;
- Maria da Conceição de Souza Cahú (1944-2006), desenhista, caricaturista e pintora;
- Eleonora Machado Freire (1946-2007), médica sanitarista e dermatologista;
- Arnaldo Ferreira dos Santos (1944-2007), médico sanitarista e gerontologista;
- Gildo Marçal Brandão (1949-2010), jornalista e professor de ciência política;
- Denis Antônio de Mendonça Bernardes (1948-2012), historiógrafo e escritor.

E a meus pais Ruben Alcântara Bonfim (1917-1980) e Lindinalva Ferreira Bonfim (1922-2010), que tudo fizeram para que seus filhos (José Ruben, Osiel, Rômulo, Luiz Ruben, Alessandro e Luciane) se constituíssem cidadãos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero registrar meu apreço e gratidão aos profissionais que atuam no campo da biblioteconomia, pois eles têm múltiplas funções e atividades para subsidiar o trabalho do pesquisador, e almejam o progresso de seu mister. Muitas delas foram antevistas por José Ortega y Gasset (1883-1955), em 1935 (Missão do Bibliotecário. Tradução e posfácio de Antonio Agenor Briquet de Lemos. Brasília: Briquet de Lemos Livros; 2006). Eis uma delas (p.42-43):

É preciso que deixe de ser problema para um autor reunir a bibliografia descritiva e seletiva sobre assunto de seu interesse. Que isso ainda não ocorra nos dias atuais parece incompatível com este momento da história. A economia do esforço mental exige isso com premência. É, preciso, pois, criar uma nova técnica bibliográfica de um automatismo rigoroso. Nela alcançará sua potência máxima o que vosso ofício iniciou há séculos com a figura da catalogação.

Biblioteca do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Carmen Campos Arias Paulenase Maria Aparecida Esteves (bibliotecárias) e Elcio Ribeiro do Couto (auxiliar bibliotecário)

Faculdade de Saúde Pública da USP

Antonia Maria Vieira do Nascimento (auxiliar de Documentação e Informação) e os bibliotecários José Estorniolo Filho, Maria Lucia Evangelista de Faria Ferraz, Sonia Garcia Eleutério e Suely Assunção de Olim Santos.

Faculdade de Medicina da USP

Antonio Belo da Silva, José do Nascimento e Maria Céu Pereira Faria (auxiliares bibliotecários) e os bibliotecários Marinalva de Souza Aragão, Quintino João de Souza Teixeira, Rogéria Cristina Dias e Valéria de Vilhena Lombardi.

Faculdade de Medicina da USP – Ribeirão Preto

Wagner Del Gatto (auxiliar administrativo)

Biblioteca Campus São Paulo – UNIFESP (antiga Biblioteca Central EPM – Prof. Dr. Antônio Rubino de Azevedo)

Claudia Aparecida Cavalcante, Maria Eliza Rangel Braga, Rosely de Fátima Pellizzon e Teresa Avalos Pereira.

Centro de Documentação da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Lilian Nunes Schiavon, Sandra Alves Moraes e Viviane Ferreira Bueno.

A minha formação profissional teve novo impulso quando, em 1997, estando atarantado em busca de um lugar onde pudesse ter a convivência intelectual de que necessitava (era vítima dos expurgos feitos aos sanitaristas pelo Plano de Atendimento a Saúde [PAS] da administração Paulo Maluf, pois era médico da Prefeitura de São Paulo, por concurso, desde 1992, função acumulada à de médico da SES-SP desde 1976, também por concurso, e atuava como médico de creche municipal), fui acolhido por José da Rocha Carvalheiro, Maria Lúcia Rosa Stefanini e Elza Lobo então a direção do Instituto de Saúde. Por isso sou profundamente grato a todos os amigos que fiz e peço-lhes desculpas por não citá-los, uma vez que a lista seria, creio, muito extensa. No entanto, gostaria de registrar igual apreço aos meus colegas técnicos do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS, efetivado a partir de 2011 no Instituto de Saúde – Sonia Isoyama Venancio, Tereza Setsuko Toma, Ana Aparecida Sanches Bersusa (atuando desde fins de 2013 no Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros), Patrícia Nieri Martins, Maritisa Carla de Bortoli, Kátia Cibelle Machado Pirotta, Lenise Mondini e Marília Cristina Prado Louvison (a partir de 2013, professora concursada da FSP-USP) e à equipe de apoio técnico-administrativo – Anabela Ribeiro Fraga da Silva, Cláudia Muniz Ramos, Leocir Aparecida de Oliveira, Márcia Regina Barbieri e Rosangela Costa. Friso também o contínuo apoio que tenho recebido de Luiza Stermann Heimann, diretora do Instituto de Saúde desde 2008.

Em 2007 decidi reassumir funções na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e tive aventura de receber novo acolhimento, que permitiu a geração desta tese: fui compor a equipe de Assistência Farmacêutica da SMS-SP (da qual já era colaborador informal) instituída em 2001 por Dirce Cruz Marques e Sandra Aparecida Jeremias, contandopoucos anos depois com Daisy de Castro Ferraz e Laura Satiko Yano Nakano, e em 2013 por Edmea Costa Pereira.

Esta tese não teria sido feita sem a prestimosa colaboração em muitas etapas de sua construção (organização de dados empíricos, pesquisa de fontes eletrônicas, digitação, elaboração de gráficos, figuras e tabelas, diagramação inicial e final) sem o concurso da médica Tereza Setsuko Toma, enfermeira Karen Jaqueline Santana Gomes, da quintanista de Enfermagem Carla Müller Batisteli Barros, da jornalista Camila Verbisck Alcântara Bonfim e da coordenadora de edição da Editora Hucitec Mariana Nada.

Agradeço a Silvia Helena Bastos de Paula pelo zelo que teve comigo durante todo o percurso desse doutorado e também pelas suaves advertências quanto à minha propensão de procrastinação seletiva (outrora o grau era maior, mas nunca foi absoluto) na redação do trabalho, em meio às atividades profissionais de médico sanitarista.

Sem o estímulo e acompanhamento de minha orientadora Aurea Maria Zöllner Ianni, creio que este estudo não teria chegado a bom termo para mim.

Terei gratidão perene por esta tese ter sido examinada pelos membros titulares de banca: José da Rocha Carneiro, Milton de Arruda Martins, Hillegonda Maria Dutilh Novaes e Nicolina Silvana Romano Lieber; e acolhida dos membros suplentes: Paulo Antônio de Carvalho Fortes, Flávio José Dantas de Oliveira, Laura Camargo Macruz Feuerwerker, Carlos Botazzo e Paulo Roberto do Nascimento.

Agradeço às filhas Camila e Larissa por terem tido a compreensão do que lhes disse: Estou hibernando, sob clima da Copa, para prosseguir na redação da Minha Querida Tese (designação que absorvi de uma colega doutoranda, farmacêutica, de Sergipe), inteligente estratégia de autoestima, pois trabalho acadêmico não deve ser um fardo e sim etapa de autorrealização, a contínua busca de sermos um pouco melhores para os outros.

Por fim, mas não menos importante, registro os ensinamentos, desde 1976, de Flávio George Aderaldo, de quem me tornei permanente aprendiz da arte de Gutenberg.

Pós-escrito. Em razão de imprevisto, em 14 de abril de 2015 quando esta tese foi examinada, José da Rocha Carneiro foi substituído por Flávio José Dantas de Oliveira.

[...], a educação individual tem vantagens sobre a coletiva, como acontece com o tratamento médico; realmente, enquanto de um modo geral o repouso e o jejum são bons para as pessoas febris, para determinadas pessoas eles podem não ser bons; e presumivelmente um professor de pugilismo não prescreve o mesmo estilo de luta para todos os seus alunos. Parece então que os detalhes são tratados com mais atenção se o cuidado é individual, pois é mais provável que nesta modalidade cada pessoa receba a atenção que seu caso requer.

Mas os detalhes podem ser melhor tratados, um por um, através de um médico ou um professor de ginástica, ou qualquer outra pessoa que tenha conhecimento geral do que é bom para cada pessoa ou para as pessoas de certo tipo (diz-se e realmente acontece, que as ciências tratam do universal); apesar disto, nada impede que algum detalhe particular possa eventualmente ser bem tratado por uma pessoa sem formação científica, se ela houver estudado cuidadosamente à luz da experiência o que acontece em cada caso, da mesma forma que algumas pessoas parecem ser seus próprios médicos, embora não possam ajudar quaisquer outras pessoas. Entretanto, talvez se possa concordar com que, se uma pessoa deseja dominar uma arte ou uma ciência, ela deve ir ao universal, e deve conhecê-lo tão bem quanto possível, pois, como dissemos, é do universal que a ciência trata.

Certamente uma pessoa que deseja, graças aos seus cuidados, tornar as outras melhores, sejam estas muitas ou poucas, deve tentar capacitar-se para legislar, na presunção de que podemos tornar-nos melhores graças às leis. De fato, moldar adequadamente o caráter de alguém – seja quem for que se nos apresente – não é tarefa para qualquer pessoa ao acaso; se uma pessoa pode fazer isto, esta é a pessoa que tem o conhecimento adequado, da mesma forma que na medicina e em todas as outras profissões cujo exercício pressupõe cuidado e discernimento.

Aristóteles (384-322 a.C.). *Ética a Nicômacos*. 4 ed. Tradução do grego, introdução e notas de Mário da Gama Kury. Brasília: Editora Universidade de Brasília; 2001. Livro X. 1180b. p. 208-209

É muito mais fácil escrever sobre uma doença do que acerca de um remédio. A primeira está nas mãos da natureza, e um observador fiel com um olhar de julgamento tolerável não pode deixar de delinear uma semelhança. O último estará sempre sujeito aos caprichos, às imprecisões e aos erros da humanidade.

William Withering (1741-1799) In: Strauss MB. *Familiar Medical Quotations*. Boston: Little, Brown and Company; 1968. p.494.

Os dois braços da boa Medicina são a razão e a experiência; com eles adquirem os professores um bom nome, tanto na teoria como na prática. O confessor também deve exercitar o seu ministério com estes dois braços. Ora, a razão lhe mostra que mal poderá ele combinar os pecados dos homens com as leis divinas, se conhecendo somente estas não examinar todas as circunstâncias que influem naqueles; mas como a experiência igualmente mostra que muitos pecados humanos têm sua origem não digo só nas enfermidades da natureza em geral, mas ainda em doenças particulares do corpo, logo, para se dizer que o confessor é dotado de razão e experiência, deve possuir o que esta mesma razão e experiência persuadem ser-lhe necessário e, sendo a Medicina o que estão persuadindo, segue-se que, quando o confessor a possui, então é que ele é qualificado de bom.

Francisco de Melo Franco (1757-1823). Capítulo II. Se pode ser bom confessor o teólogo que for bom médico. Medicina Teológica ou Súplica humilde, feita a todos os senhores confessores e diretores sobre o modo de proceder com seus penitentes na emenda dos pecados, principalmente da lascívia, cólera e bebedice. Apresentação de Antonio Candido. Introdução de Alberto Dines. São Paulo: Editora Giordano; 1994. p. 23-24.

“Pelos novos Estatutos, além do sagrado juramento prestado sobre o livro dos Santos Evangelhos, como acabamos de referir, accrescentaram: O doutorando levanta-se, e, pondo a mão sobre as obras de Hippocrates, continua: “Prometto sobre as obras de Hippocrates que, penetrando no interior das familias, os meus olhos serão cegos, e a minha língua callará os segredos que me forem confiados; nunca de minha profissão me servirei para corromper os costumes, nem para favorecer o crime”. E, ao entregar ao candidato um exemplar das obras de Hippocrates, diz o director: “Lêde e meditai as obras do pai da medicina. Regule-se a vossa vida pela delle e os homens cobrirão de bênçãos o vosso nome” e, finalmente, pondo o anel no dedo do doutorando, diz-lhe: “Recebei este anel como symbolo do grau que vos confio. Podeis praticar e ensinar a medicina”. (José Olympio d’Azevedo. Memória Histórica da Faculdade de Medicina da Bahia (39p.), 1884. Aprovada pela Congregação em 2 de Março de 1885, páginas 38 e 39).

Tavares-Neto J. Juramento de Hipócrates Utilizado na Faculdade de Medicina da Bahia de 1832 ao Primeiro Quartel do Século XX, e Informações Atuais sobre a Solenidade de Diplomação dos Médicos. Gaz. méd. Bahia 2006;76:2(Jul-Dez):45-60. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/330/318>

E eu gostaria de protestar contra a usurpação por parte desses homens [fornecedores de produtos farmacêuticos] de nossa função como professores. [...] Que direito tem Z. e Cia. de enviar em um cartão as instruções quanto ao tratamento da anemia e dispepsia, acerca de assuntos de que eles sabem tanto quanto um bebê que ainda não nasceu, e, se eles se fixassem ao seu negócio legítimo, sobre a mesma oportunidade de obter informações? Durante anos, a profissão tem sido explorada desse modo até que o mal se tornou insuportável [...].

William Osler (1849-1919). The treatment of disease. Can Lancet 1909 July, 24; 187. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2320301/pdf/brmedj07919-0001.pdf>

É vasto o conjunto da doença que hoje é controlado por grandes empresas farmacêuticas, que têm nos escravizados em possível pseudociência. O remédio é óbvio: dar aos nossos alunos um entendimento de primeira mão sobre a doença e dar-lhes um conhecimento prático aprofundado dos fármacos importantes, e lhes irradiaremos independência, lucidez, que os farão médicos prudentes por seus próprios pensamentos e não mais estarão à mercê de uma literatura de ouropel que mina nossa independência.

Idem, ibidem.

Sabemos mais e aproveitamos as grandes oportunidades e com elas temos maiores responsabilidades, mas se Hipócrates pudesse voltar, ele poderia não encontrar mudança naquelas obrigações de essência nas quais ele é ainda nosso grande exemplo. Elas são quatro: estudar os casos para adquirir a faculdade na arte de diagnóstico, que deve preceder, em todo lugar, o tratamento racional da doença; crescer no julgamento clínico de modo a que se possa aprender a examinar o valor relativo dos sintomas e sinais físicos, e dar ao paciente e seus amigos uma previsão ou prognóstico; e assim fazer o tratamento de modo que o paciente possa ter sua saúde restaurada com a maior brevidade de tempo possível, ou, em caso de falha, dar-lhe o maior grau possível de alívio, seja pelo uso de fármacos, cuja ação o médico deve estudar cuidadosamente, e ter forte e permanente convicção naqueles que tenham sido experimentados e não se encontrou protelação de resultados, seja pela dieta, pelo exercício, ou por todos os meios físicos disponíveis, e muitas vezes pela aplicação de sua própria personalidade zelosa; e, por fim, dispor providências sanitárias e de higiene de sorte que, sempre que possível, a doença possa ser prevenida.

William Osler (1849-1919). Introduction. The Evolution of Internal Medicine. In: Osler W, McCrae T. Modern Medicine: Its Theory and Practice, in original contributions by American and foreign authors. Volume 1. Philadelphia: Lea Brothers; 1907.p.XV-XXXIV.
Disponívelem: <https://archive.org/details/modernmedicineit01osleuoft>

Meus senhores:

Este homem que veio ao nosso ambulatório por causa de uma bronquite, esqueceu em nossas mãos esta receita, que vos passo sem o nome que a firma; vêde que na garrafa entrou toda a botica só faltando o boticario, e imaginai como ficou tonta a natureza para attender a tantas ordens ao mesmo tempo.

Nenhuma prova maior podia dar esse profissional da falta de confiança em cada uma das substancias componentes da sua formula, pois se a tivesse numa, seria essa a única prescripta. São medicos de formulas feita; só creem nellas como as viu architectadas ou as architectou, e como ellas cahem em cima dos doentes e dos collegas. E, em verdade, contra as doenças ou nada ha a fazer, dada a fatalidade das cousas humanas, e tudo é permitido administrar ao doente para illudil-o, e quanto mais simples tanto melhor; ou existem recursos a empregar, e se estes são medicamentos, ha um, talvez dois, quando muito tres para cada doença, utilizados cada um a seu turno, na hora e na dose convinavel.

Como nos estamos a despedir, doutorandos ou quasi doutorandos que sois, permiti-me vos fazer um pedido, e é que não compreis no futuro nenhum formulário therapeutico e se algum cliente agradecido vos fizer presente de um, jogai-o pela janella,... naturalmente o formulario. Ainda lhes não comprehendí a utilidade e cálculo a perniciosidade; qualquer destas condições isoladas bastaria para vos acautelar contra a sua leitura, mesmo que vos ficassem sobras de tempo. Taes trabalhos não escapam a este delemma: ou o medico tem noção completa, em pharmacodynamica e therapeutica dos ingredientes servidos nas formulas, ou não; no primeiro caso o formulario é inutil, no segundo pernicioso; inutil porque ensina o que elle já sabe; pernicioso porque não ensina o que elle ignora e o induz a receitar o que não conhece. No primeiro caso do que precisa o medico, se não tem, é de doentes para applicar os seus conhecimentos; no segundo é de adquirir esses conhecimentos.

Evitai as polypharmacias nas vossas prescripções; já tiveram a sua época, mas se acham decahidas como prejuduciaes aos doentes e aos medicos, — aos doentes que, como menor dos males, nem sempre ficam com o estomago em bom estado; aos medicos que nem sempre podem conhecer o valor therapeutico de uma dada substancia, — com tantas outras foi ella

associada. Ao demais, sendo a therapeutica a sciencia das indicações, e não havendo em clinica doenças mas doentes, estes e não aquellas fornecem os elementos das indicações; a formula, que só tem por fim as attender, só póde ser composta á cabeceira do doente, cujas condições individuaes multiplas modificaram de tal ou tal forma a physionomia symptomatica da doença de que foram acommettidos.

No numero restricto de casos em que a molestia tem o seu especifico, ou não foi alterada na sua revelação clinica pelo paciente, e que é ella e só ella que tem de ser enfrentada, então é o medicamento isolado que tem que ser prescripto.

Cuidado! Pela simples leitura de uma receita se julga a cultura do seu autor.

Miguel de Oliveira Couto (1864-1934). Medicamentos e formulas. Clinica Medica. v.1. 3ª edição. Rio de Janeiro: Flores & Mano Editores; 1935. p. 79-80 [Bibliotheca Universitaria Brasileira, v.13].

Todos se queixam de que os remédios andam muitos caros. E é verdade. Mas é preciso notar como, nestes últimos tempos, os remédios melhoraram: não direi de eficácia, pois não entendo do assunto, mas de aparência. Os tristes doentes, confinados em seus quartos, sem grandes novidades que os distraiam, descobrem, de repente, que agora vão tomar cápsulas côr-de-rosa, amarelas, prateadas, de diferentes formas e tamanhos, cápsulas que são verdadeiros brinquedinhos que êles ingerem com alegria, o que muito deve contribuir para a sua rápida melhora. Assim o desejamos. [...]

De certo por isso é que os remédios agora são mudos: os pacientes não sabem mais o que tomam: mas são coisas lindas, de todas as côres e feitios, muito ornamentais, como se estivéssemos passado do reino literário para o das artes plásticas e ingeríssemos pequenos quadros modernos, com os quais vamos assegurando essa coisa misteriosa que é a vida.

Cecilia Meireles (1901-1964). Inéditos (Crônicas). Remédios Bonitos e Bulas Eficazes. Rio de Janeiro. Edições Bloch; 1967. págs. 179-180 (Coleção Rosa dos Ventos).

Resumo

Introdução. Desde 2006 a Assistência Farmacêutica da Coordenação de Atenção Básica da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo (SMS-SP) recebeu, por ano, em média, cerca de 125 solicitações de medicamentos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais - Remume-SP, antes de 2011, e a partir deste ano 250 solicitações, demanda que ainda não foi objeto de estudo para se conhecer de forma sistemática sua natureza e as implicações quanto à regulação sob o marco do acesso racional a fármacos. **Objeto do estudo.** Avaliou-se as solicitações de produtos farmacêuticos não constantes da Remume-SP, de 2008 a 2013. **Método.** Análise de documentos, segundo a prática médica com base em provas científicas, de solicitação de medicamentos não disponíveis na Remume-SP decorrente de prescrição médica por meio de Formulário de Justificação para aquisição de medicamentos não constantes da Remume-SP, e oriunda de serviços da SMS-SP no período do estudo. **Resultado.** Analisou-se os processos advindos de 1.174 solicitações, de 2008 a 2013, que levou à não autorização de aquisição de 58,9% (N=692), pelos seguintes motivos: 1- não há prova suficiente na literatura, 15 (17%); 2- consta da Remume-SP, 11 (1%); 3- disponível na SES-SP, 56 (8%); 4- informação clínica insuficiente, 151 (22%); 5- fornecimento CACON, 10 (1%); 6- fármaco desnecessário, 18 (3%); 7- indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo), 169 (24%); 8- solicitação de parecer de área técnica relacionada, 62 (9%); 9- paciente não acompanhado em serviço municipal de saúde, 12 (2%); 10- erro de prescrição, 39 (6%); 11- não há prova suficiente na literatura e informação clínica insuficiente, 49 (7%). As razões do não acolhimento do pedido do médico estão apresentadas em exemplos, das principais categorias farmacêuticas, considerando-se a variedade das solicitações, todos documentados pela literatura e extraídos dos processos de solicitações. Faz-se recomendações para a melhoria da regulação da prescrição farmacológica e possíveis ajustes na relação entre os formuladores e executores de políticas do município e os conjuntos dos prescritores, tendo como centro das preocupações a segurança do usuário do SUS e a melhoria do acesso a fármacos com a melhor relação benefício-risco.

Descritores: Medicamentos sob Prescrição, Assistência Farmacêutica, Medicamentos Excepcionais, Medicamentos para a Atenção Básica, Guias de Prática Clínica como Assunto, Sistema Único de Saúde.

Bonfim JRA. Prescription analysis of drugs not included in the Municipal List of Essential Medicines of São Paulo, 2008-2013 [Thesis]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

Abstract

Introduction. Since 2006, the Assistência Farmacêutica da Coordenação de Atenção Básica da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo (SMS-SP) (Coordination on Pharmaceutical Care of the Municipal Health Secretariat of São Paulo) received about 125 requests yearly, on average, before 2011, and after this year, 250 requests yearly for drugs not listed in the Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (Municipal Register of Essential Medicines) – REMUME-SP, demand whose object of study was not known in a systematic nature and whose implications regarding regulation were not studied under the framework of rational access to drugs. **Object of the study.** Evaluate requests for pharmaceuticals not listed in REMUME-SP, from 2008 to 2013. **Method.** Analysis of documents, according to medical practice based on scientific evidence, of request for products not available in REMUME-SP, prescribed via Form Justification for the purchase of drugs not listed in REMUME - SP, and generated from SMS-SP, during the studied period. **Results.** Analysis of processes arising from 1.174 requests, 2008 to 2013, has brought to the non-permit of acquisition of 58,9% (N=692), due to the following reasons: 1- there is not enough evidence in the literature, 15 (17%); 2- listed in Remume-SP, 11 (1%); 3- available in SES-SP, 56 (8%); 4- insufficient clinical information, 151 (22%); 5- supplied by CACON, 10 (1%); 6- unnecessary drug, 18 (3%); 7- indication of other drug, or other concentration of the requested drug, or other device, or still other treatment (surgical, for example), 169 (24%); 8- solicitation of report from related technical area, 62 (9%); patient not cared by the municipal health service, 12 (2%); 10- prescription mistakes, 39 (6%); 11- there is not enough evidence in the literature and not sufficient clinical information, 49 (7%). The reasons of the non-acceptance of the medical requests are presented in examples, from the main pharmaceutical categories which were requested, considering its variety, all documented in the literature and extracted from the processes of solicitation. Recommendations on the improvement of medical prescription are done and possible arrangements of prescription in the relationship among policy makers and executors in the municipality and the sets of prescribers, whose main concern is the safety of users of SUS and improving access to drugs with the best benefit-risk relation.

Key words: Prescription Drugs, Pharmaceutical Services, Drugs for Primary Health Care, Exceptional Drugs, Practice Guidelines as Topic, Unified Health System.

SUMÁRIO

1	VISÃO GERAL DO ESTUDO, SUA JUSTIFICAÇÃO E MÉTODO DE ANÁLISE EMPREGADO	21
1.1	CENÁRIO DE POLÍTICAS FARMACÊUTICAS E PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA	21
1.2	PRESCRIÇÃO MÉDICA E PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA	23
1.3	FÁRMACOS ANTIGOS E INOVADORES	30
1.4	RELAÇÕES DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS NO PAÍS	32
1.5	USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	34
1.6	JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO	36
1.7	OBJETO DO ESTUDO	37
1.7.1	Geral	38
1.7.2	Específicos	38
1.8	MÉTODO	38
1.8.1	Tipo de Estudo	38
1.8.2	Fontes de Documentos	38
1.8.3	Etapas do Estudo	38
1.8.4	Aspectos Éticos da Pesquisa	39
1.8.5	Procedimentos de Análise dos Documentos	39
2	RISCO, RISCO EPIDEMIOLÓGICO, RISCO FARMACOLÓGICO, RISCO SEGUNDO AS CIÊNCIAS SOCIAIS E SOCIEDADE DE RISCO	41
2.1	RISCO, RISCO EPIDEMIOLÓGICO E RISCO FARMACOLÓGICO	42
2.2	CONCEITO DE RISCO NAS CIÊNCIAS SOCIAIS E SOCIEDADE DE RISCO	45
2.3	A QUANTIFICAÇÃO DO RISCO	48
3	A CIÊNCIA DA PRESCRIÇÃO: TÉCNICA, ARTE E ÉTICA	55
3.1	CONCEITO DE PRESCRIÇÃO RACIONAL E SEUS CAMPOS DE ABRANGÊNCIA	55
3.2	A ÉTICA DA PRESCRIÇÃO	60
3.3	O USO RACIONAL DE FÁRMACOS	64
3.4	A REDAÇÃO DA PRESCRIÇÃO	68
3.5	PADRÕES DE PRESCRIÇÃO E ERROS DE TRATAMENTO	70

	FARMACOLÓGICO DO PRESCRITOR	
	3.6 UMA NOTA SOBRE A ARTE DA PRESCRIÇÃO	73
4	PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS:	75
	FUNDAMENTOS DE CONSTRUÇÃO E CRÍTICA DE APLICAÇÃO	
5	DIAGNÓSTICOS EXCESSIVOS / TRATAMENTOS EXCESSIVOS E SEUS ANTÍDOTOS	87
	5.1 A QUESTÃO DO DIAGNÓSTICO EXCESSIVO E SEU SUBSEQUENTE TRATAMENTO EXCESSIVO	87
	5.2 ANTÍDOTOS PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, INCLUINDO OS EXCESSIVOS	94
	5.3 OUTRA DESIGNAÇÃO DE ANTÍDOTO PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EXCESSIVOS: A PREVENÇÃO QUATERNÁRIA	98
	5.4 DIREITOS DOS PACIENTES NO PROCESSO DE PRESCRIÇÃO	99
6	OBSERVÂNCIA TERAPÊUTICA	102
	6.1 CONCEITOS E PROPÓSITOS DE ESTUDO	102
	6.2 A INOBSERVÂNCIA TERAPÊUTICA É A REGRA	105
	6.3 O DESAFIO TERAPÊUTICO DA MULTIMORBIDADE	107
	6.4 COMO TORNAR ÓTIMO O USO DE FÁRMACOS	110
7	ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO PAÍS E NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.	116
	7.1 ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO PAÍS	116
	7.2 ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO	119
8	ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS NÃO CONSTANTES DA REMUME – SP SOLICITADOS DE 2008-2013	124
	8.1 LEGISLAÇÃO MUNICIPAL DE REGULAÇÃO DA PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS	124
	8.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ANÁLISE DAS SOLICITAÇÕES DE FÁRMACOS NÃO CONSTANTES DA REMUME- SP	127
	8.2.1 O registro de solicitação do prescritor	127
	8.2.2 Constituição de banco de dados para elaboração de planilhas	127

8.2.3	Caracterização da amostra	135
8.2.4	Análise das solicitações de fármacos não constantes da Remume-SP de 2008 a 2013	137
8.2.5	Lista dos fármacos menos solicitados (abaixo de 6 vezes no período 2008 - 2013)	644
8.2.6	Apresentação dos fármacos solicitados de 2008 a 2013, ano a ano	650
8.2.6.1	Dados de 2008	650
8.2.6.2	Dados de 2009	654
8.2.6.3	Dados de 2010	658
8.2.6.4	Dados de 2011	664
8.2.6.5	Dados de 2012	677
8.2.6.6	Dados de 2013	693
9	RECOMENDAÇÕES PARA A MELHORIA DA QUALIDADE DE PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA DA ATENÇÃO BÁSICA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO	713
10	EPÍLOGO	718
10.1	CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA	719
10.2	EXEMPLOS RECENTES DE DISCORDÂNCIAS DE INSTITUIÇÕES MÉDICAS QUANTO A REGULAÇÃO DE PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA EMITIDA PELA SMS-SP	720
10.3	A VISÃO NECESSÁRIA E SUFICIENTE DE FÁRMACOS PARA A BOA PRESCRIÇÃO	725
10.4	A CORRUPÇÃO INSTITUCIONAL E OS CONFLITOS DE INTERESSE	728
10.5	A NECESSIDADE DE CONTROLE DA PROPAGANDA FARMACÊUTICA	732
10.6	CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA QUE PRODUTOS FARMACÊUTICOS SEJAM ÚTEIS	734
10.7	DESCONSTRUINDO A “CASTA MÉDICA”	736
10.8	A PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE NA TOMADA DE DECISÕES	739
11	REFERÊNCIAS	741

1. VISÃO GERAL DO ESTUDO, SUA JUSTIFICAÇÃO E MÉTODO DE ANÁLISE EMPREGADO

Os sistemas de saúde para orientar a prescrição terapêutica farmacológica adotam listas ou relações de medicamentos que são constituídas de uma seleção de produtos bem avaliados – com provas adequadas de suas vantagens terapêuticas em relação a outros produtos, com base em estudos comparados, conceito que já estava presente na primeira lista modelo de medicamentos essenciais da OMS em 1977 – pois têm boa relação benefício-risco, e este é o critério de fundamento a ser considerado quando se pretende atender a maioria das necessidades terapêuticas de uma população (Prescrire International, 2001:90). Os fármacos selecionados, em maioria, não são novos (com exceção de parte dos produtos utilizados no tratamento da Sida/Aids) e a maioria não está sob regime de proteção de patente, ou seja, têm disponibilidade sob versões genéricas (Bonfim, 2006).

O Sistema Único de Saúde do município de São Paulo, desde 2002, tem a sua Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (Remume-SP). Em 2004 instituiu portaria para permitir o acesso a medicamentos fora da Remume-SP (SMS-SP, 2004). Esta norma permitiu que profissionais encaminhassem solicitações, tratadas como processos administrativos, por meio de Formulário de utilização de medicamentos não constantes da REMUME, para possível aquisição de fármacos prescritos depois de avaliada sua necessidade pela Comissão Farmacoterapêutica da SMS. Desde 2008 a Assistência Farmacêutica da Coordenação de Atenção Básica da SMS-SP recebeu em média 125 solicitações por ano, até 2010, e 250 solicitações por ano, de 2011 a 2013, demanda que ainda não foi objeto de estudo para se conhecer de forma sistemática sua natureza e as implicações quanto à regulação sob o marco do acesso racional a fármacos.

1.1 CENÁRIO DE POLÍTICAS FARMACÊUTICAS E PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA

Todo sistema de saúde tem características determinados por sua história e influências advindas de outros sistemas. Particularmente, a prescrição médica, esta marcada, no Exterior e em nosso meio, quanto ao estabelecimento de hábitos de prescrição, pela ampla atuação de

corporações transnacionais farmacêuticas (pois são elas que praticamente introduzem os fármacos novos), mas também existe influência de indústrias brasileiras.

As influências sobre a prescrição, segundo Moynihan (2003) *apud* Wannmacher (2007:2), se expressam em múltiplas estratégias de convencimento de prescritores (visitas de propagandistas, distribuição de brindes, viagens e hospedagens para encontros patrocinados pelos produtores, convites para jantares e reuniões sociais e recreativas, patrocínio de cursos de educação continuada ou assemelhados, patrocínio de simpósios satélites e conferências em congressos científicos, condução de pesquisa clínica patrocinada, entre outros).

O fenômeno da influência crescente, das empresas farmacêuticas na prescrição médica já nos anos de 1950 assim foi percebido por Joshua Harold Burn (1892-1981), notável farmacologista inglês, da Universidade de Oxford:

Se um manufactor farmacêutico consegue persuadir alguns médicos a receitarem o seu próprio produto, ganha muito mais dinheiro. Assim, o manufactor farmacêutico bombardeia os médicos, para vencer graças à persuasão pessoal. Muitos médicos se deixam aliciar desta maneira. E pode-se calcular facilmente como é intensa a competição entre as várias firmas para cativar os médicos, e quanto dinheiro se gasta com isso. Escusado seria dizer que esse dinheiro tem de ser recuperado. E é óbvio que tem de ser recuperado através do doente, pelo preço do medicamento. Portanto, o doente paga o custo da competição entre os manufactores. (Burn, s.d.:198)

Em nossos dias, Norris y colaboradores (2007) realizaram ampla revisão de 2.700 artigos da base de dados da OMS e da *Health Action International* (HAI) sobre a propaganda farmacêutica; descobriram que os médicos com frequência utilizam a propaganda como fonte de informação sobre novos fármacos e, em concordância com os achados de Avorn y colaboradores, essa propaganda influi nas atitudes muito mais do que se apercebiam os médicos (Norris et al, 2005 *apud* Mintzes, s.d.:22-23)

Em texto considerado clássico, Arnau et al (1993:49-50) explana que

a prescrição que o médico expede ao fim da consulta é, em sentido muito geral, o reflexo resumido de suas atitudes e expectativas em relação ao curso da enfermidade e quanto a função que os fármacos desempenham no tratamento. A prescrição expressa os fármacos disponíveis, a informação difundida acerca deles – que chegou ao médico e por ele interpretada – assim como as condições – tempo,

meios diagnósticos, doenças prevalentes – nas quais se desenvolveu a assistência médica. A prescrição não é mais do que um dos elos da “cadeia do medicamento”.

Os efeitos finais do fármaco não são unicamente determinados pela prescrição médica. A percepção cultural do usuário de produtos farmacêuticos (especialmente aqueles atendidos em ambulatorios de saúde, uma vez que na administração de fármacos em serviços de hospital esta percepção não se aplica) recebe influência de profissionais de saúde, do seu entorno social, e da propaganda farmacêutica nos meios de comunicação de massa, constituindo-se em um determinante decisivo do efeito do tratamento (Arnau et al,1993).

Entre os determinantes da quantidade e qualidade do consumo de medicamentos em uma população, estão bem estabelecidos: o efeito de produtos disponíveis, a estrutura e prioridades do sistema de saúde, a propaganda e a informação sobre os produtos farmacêuticos. Outros fatores determinantes continuam sendo pesquisados: a educação farmacológica do prescritor e de outros profissionais de saúde; as atitudes dos usuários e as pressões às quais estão submetidos para que recebam uma prescrição farmacológica – particularmente quando há cobertura do poder público quanto ao gasto farmacêutico, pois cada vez mais mesmo pacientes de renda elevada procuram obter tratamentos farmacológicos que tenham custeio público; e a prevalência das doenças e seu perfil epidemiológico (Arnau et al, 1993).

1.2 PRESCRIÇÃO MÉDICA E PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA

As boas práticas de prescrição constituem preocupação em todos os sistemas de saúde especialmente nos países desenvolvidos. As questões chave são: o que é uma boa prescrição e como se pode defini-la e mensurá-la? Como se pode medir o quanto a prescrição é necessária e em que áreas? E, quando a prescrição é deficiente em qualidade ou quantidade, então como se pode melhorá-la naquele momento (Chapman et al, 2004).

De acordo com Saturno Hernández (1996:331),

é praticamente impossível contestar a extraordinária importância que tem o uso racional de fármacos como objeto em si para sua avaliação e melhoria, e também como parte integrante dos característicos que há de ter uma assistência clínica de qualidade. Quantitativamente, o medicamento é talvez o recurso terapêutico mais utilizado, e em consequência, o gasto farmacêutico é, depois dos gastos de pessoal, o capítulo mais importante dos recursos consumidos no sistema de saúde. [...].

E ainda,

o conceito de prescrição correta é quase tão abstrato como o de saúde, ao incluir de forma simultânea aspectos farmacológicos, clínicos, sociais, e econômicos. É muito provável que esta complexidade contribua também para a grande variedade existente tanto no volume como no tipo de fármacos prescritos em diferentes países, em um mesmo país, e inclusive em uma mesma instituição segundo os diferentes médicos; e mesmo quando se fala de fármacos em geral, quando se analisa algum em particular ou para alguma doença concreta. (Saturno Hernández, 1996:331)

A análise da prescrição médica no contexto deste estudo quer dizer análise da prescrição farmacológica médica, pois a prescrição médica em sentido amplo deve ter três elementos gerais: a anamnese, o diagnóstico, e a terapêutica, descritos no prontuário médico do paciente (CRM-DF, 2006); a receita com a indicação dos fármacos; e a orientação ao paciente.

Laurence et al (1994:175) definem prescrição (*prescription* - *L. praescribere, to write previously*, escrever antecipadamente) como:

- Uma ordem escrita quanto a um fármaco com instrução detalhada do que deve ser dado a quem, em que quantidade, quantas vezes, por qual via de administração, por quanto tempo, e quem ordenou.
- “Escrever prescrições é fácil, o entendimento das pessoas é difícil” (Franz Kafka, 1883-1924, romancista, República Checa)

A obra *A dictionary of pharmacology and clinical drug evaluation* em muitas acepções traz afirmações aparentemente contraditórias. É o caso desta quando Laurence et al chama a atenção, de forma divertida, usando Kafka, uma vez que antes da idade de ouro da indústria farmacêutica, que começou a partir da Segunda Guerra Mundial, o número de fármacos efetivos era muito reduzido e os médicos faziam prescrições de remédios sem nenhum rigor, daí ser difícil o entendimento das pessoas.

Sobre os fatores que influem na prescrição médica, Aronson (2006:490) comenta:

Prescrever é difícil. Requer um conhecimento completo e compreensão da fisiopatologia de doenças, das propriedades farmacológicas de fármacos relevantes e dos meios pelos quais os dois enfoques se encaixam. Nenhuma intervenção simples pode ser confiável para melhorar a prescrição, e uma combinação de intervenções pode ser requerida. Entretanto a educação pode ser o carro-chefe. Aqui está a minha prescrição para o ensino de estudantes de medicina e médicos, e para melhorar sua prescrição:

- Educação, a ser obtida tão frequentemente quanto possível (o aprendizado deve ser por toda vida).
- Módulos de estudo especiais, a ser realizados quando requeridos.
- Avaliação adequada em exame final, a ser feita uma ou duas vezes.
- Um formulário de prescrição nacional, a ser aplicado uniformemente.
- Diretrizes clínicas e sistemas de prescrição executados por computador, a ser aplicados como indicado (suas funções e instituição apropriadas atualmente não têm clareza).
- Regimes semelhantes podem ser planejados para outros prescritores.

As condições subjacentes ao ato de prescrição, com muita frequência de natureza farmacológica, são as de um progresso tecnológico que ao pretender servir à medicina e gerar uma prática médica mais eficiente, quando tenta dominar a doença, faz com que o médico tenha um desempenho de modo rotineiro. A relação médico-paciente rompeu-se, caminhando para ser meramente um momento em que os médicos rapidamente colhem e interpretam dados de maneira impessoal sem destinar a necessária importância ao tratamento humanista e ao cuidado que os pacientes devem receber (Osorio, 2011).

Todos os tratadistas, dos anos de 1960 para cá, assinalam de alguma forma algum aspecto que se encontra sensatamente frisado em Laurence et al (1997:4), pois a edição original deste magnífico compêndio é de 1960:

A terapêutica farmacológica envolve um grande acordo, mais do que corresponder o nome de um fármaco com o nome de uma doença; ela requer conhecimento, capacidade de julgar, perícia, e sabedoria, mas, sobretudo um senso de responsabilidade.

Quando a um paciente se dá um fármaco, as respostas são resultantes de numerosos fatores:

- o efeito farmacodinâmico do fármaco e as interações com qualquer outro fármaco que o paciente esteja tomando;
- a farmacocinética do fármaco e sua modificação no indivíduo em razão de influências genéticas, doença, outros fármacos;
- o estado fisiológico do órgão alvo – se, por exemplo está hiperativo ou hipoativo;
- o ato da prescrição farmacológica, incluindo a via de administração e a presença ou ausência do médico;
- o humor, a personalidade, as atitudes e as crenças do médico;
- o humor, a personalidade, as atitudes e as crenças do paciente;
- o que o médico tem dito ao paciente;
- a experiência passada do paciente com médicos;
- qual a opinião do paciente sobre o que recebeu e sobre o que deve acontecer como resultado;
- o meio social, isto é, se é apoiador ou desanimador;

Cinquenta anos depois despontam recomendações que dão ênfase a uma prescrição conservadora (Schiff et al, 2009). A necessidade disso tem por base a avaliação da

Association of American Medical Colleges (AAMC), que lamentou o estado atual do ensino farmacológico e a extensão perturbadora da influência da indústria farmacêutica em todos os estádios da educação médica; além disso, como existe uma bem documentada prevalência de danos relacionados a tratamento farmacológico e a prescrição inapropriada, uma reforma educacional é necessária, mas não suficiente para assegurar que pacientes sejam tratados de modo ótimo.

De acordo com Schiff et al (2011:1433),

o desejo de ajudar pacientes com os mais recentes e excelentes fármacos é congruente com as mensagens e interesses da indústria farmacêutica, mas há um paradigma opcional que representa uma mudança radical nos comportamentos e atitudes de prescrição. Ironicamente o termo que acreditamos descrever melhor este paradigma é prescrição conservadora.

A prescrição conservadora compreende 24 princípios que se reúnem em seis categorias segundo Schiff et al (2009; 2011):

1. *Pensar além dos fármacos*; por exemplo, considerar a prevenção desde o começo do tratamento, ao invés de ter como centro o tratamento de sintomas ou da doença avançada (v.g., embora a metformina possa retardar o diabetes tipo 2, são mais eficazes as modificações de hábitos e do estilo de vida).
2. *Realizar uma prescrição mais estratégica*; por exemplo, evitar a mudança frequente para novos fármacos sem razões claras e convincentes com base em provas.
3. *Manter uma vigilância reforçada quanto a efeitos adversos*; por exemplo, educar os pacientes sobre possíveis efeitos adversos para assegurar que sejam reconhecidos o quanto antes possível.
4. *Cautela e ceticismo diante de novos fármacos*. Por exemplo, não precipitar-se no uso de fármacos recém-comerciados [esperar pelo menos cinco anos ou provas incontestáveis de seu valor antes disso – JRAB]

5. *Compartilhar os propósitos do tratamento com os pacientes.* Por exemplo, não ceder automaticamente aos pedidos de produtos feitos pelos pacientes, ou a solicitações sem sentido, especialmente se eles os conheceram por publicidade.

6. *Considerar a repercussão do tratamento a longo prazo e em amplo sentido.* Por exemplo, buscar oportunidades para melhorar os sistemas de prescrição, e mudanças que possam tornar mais seguros tanto a prescrição como o uso de produtos farmacêuticos.

A prescrição conservadora já era conhecida por outras denominações igualmente válidas como ceticismo sadio (na prescrição de fármacos), ou prescrição cautelosa, mais prudente, racional. Isto nada mais é do que um aperfeiçoamento que clínicos e farmacologistas clínicos, há décadas – sem outra intenção a não ser a busca de racionalidade no ato terapêutico – têm recomendado, em toda parte, às gerações de prescritores.

É digno de registro um excerto do mais antigo tratado brasileiro de terapêutica, de Jairo de Almeida Ramos (1900-1972) e colaboradores. Ramos foi professor de Clínica Médica na Escola Paulista de Medicina e um de seus fundadores em 1933.

Apesar dos extraordinários progressos nos conhecimentos da farmacodinâmica e dos adiantamentos técnicos que orientam as investigações neste terreno, o médico ainda usa processos bastante empíricos para avaliar a eficácia de certas drogas. A afoiteza que leva alguns clínicos ao uso excessivo e variado de muitas drogas, e para as novidades, não os detém no estudo das intoxicações, das contraindicações e da sensibilidade do doente para com a droga empregada.

Dignas de meditação, neste assunto, são as quatro regras clínicas formuladas por Loeb [Robert Frederick, 1895-1973]:

1. Não faça ao paciente aquilo que não gostaria que fizessem a você.
2. Se o que está fazendo é útil e eficaz, continue a fazê-lo. Não seja um terapeuta nervoso.
3. Se o que está fazendo não surtiu efeito, saiba abandoná-lo no momento oportuno. (Diríamos: não seja um terapeuta teimoso.)
4. Se não souber o que deva ser feito, nada faça. Muitas doenças iatrogênicas são provocadas pelo médico que usa drogas poderosas, apenas com o propósito de fazer alguma coisa. (Ramos, 1963)

É claro que desde 1963, quando este comentário foi apresentado, houve extraordinário progresso no conhecimento de farmacologia clínica, com um salto de qualidade no início dos anos 1980 com a denominada *Evidence-Based Medicine* (prática médica com base em provas), mas percebe-se no texto acima os fundamentos de uma prescrição cautelosa, isto é, conservadora,

hoje fundamentada nos notáveis avanços da farmacoepidemiologia e do desenvolvimento da ética da relação médico-paciente.

Schiff et al (2011:1434), comenta que o conceito de prescrição conservadora

“reúne lições da experiência passada assim como de estudos recentes que demonstram que tratamentos farmacológicos são comumente empregados de modo inapropriado, excessivo e estão associados com danos significantes – sugerindo a necessidade de considerar de modo mais completo as alegações sobre fármacos, especialmente os novos”. E também os autores consideram que “a prescrição conservadora encerra um importante novo construto – o princípio da precaução – um paradigma ecológico que enfatiza o *cuidado antecipado (forecaring)*, a prática de antecipar efeitos adversos em potência mesmo quando as relações causa-efeito não estão ainda plenamente estabelecidas nos aspectos científicos.”

A Organização Mundial da Saúde divulga há duas décadas um guia para a prescrição com fundamento racional e elenca os seguintes passos (De Vries et al., 1994)

1. Definição do problema
2. Especificação dos propósitos terapêuticos
3. Seleção do tratamento mais eficaz e seguro para um paciente específico
4. Prescrição (medidas farmacológicas e não farmacológicas)
5. Informação ao paciente
6. Acompanhamento de resultados

Para Barber (1995:924) em esquema simplificado, mas proveitoso, um prescritor deveria cogitar de pronto não só os propósitos de uma boa prescrição, mas também os seus conflitos mais comuns, tornando-se necessário considerar pelo menos os quatro aspectos abaixo:

Metas da boa prescrição e seus conflitos mais comuns (Barber, 1995)

Outros autores como Peglere Underhill (2005:272) sistematizaram aspectos a observar na utilização de fármacos. Sejam novos ou antigos, um fármaco deve preencher as melhores condições de acordo com os seguintes passos (STEPS), expressão mnêmica em inglês, mas facilmente compreensiva em português:

S – safety (segurança)

T – tolerability (tolerabilidade)

E – effectiveness (efetividade)

P – price (preço)

S – simplicity of use (simplicidade de uso)

Peglere Underhill (2010:53) aplicou, no que diz respeito à segurança e efetividade de novos fármacos, sua proposta de passos:

Um elemento-chave é basear essa avaliação em provas orientadas para o doente, em vez de aceitar provas orientadas para a doença (o que pode ser enganador), ao passo que se evita dependência inapropriada de estudos que informam apenas resultados de não inferioridade ou reduções de risco relativo. A principal questão a ser feita quanto à decisão de prescrição de novo fármaco é: “Há boas provas de que esse novo fármaco é provável de fazer meu paciente viver mais ou melhor, em comparação com opções disponíveis?”

E ressaltaram o que realmente deve ser considerado, sob o aspecto de significância estatística e, subsequentemente clínica, quando um prescritor toma uma decisão relativa ao um novo produto que ele ainda não está habituado e para o qual há carência de estudos expressivos – ensaios clínicos controlados ao acaso – e naturalmente revisões sistemáticas e meta-análises (p.55).

A significação clínica de novos fármacos é determinada de forma mais confiável ao se avaliar a redução do risco absoluto e o número necessário para tratar do que se avaliando apenas dados de redução do risco relativo.

A importância da redução do risco absoluto vs. relativo na avaliação de novos fármacos

Informar RRR em vez de RRA pode exagerar as percepções de benefício ou dano, e pode ser enganador.

Considere o fármaco A, que reduz a mortalidade de 40 para 30 por cento quando tomado por um ano. Neste caso:

- RRR é de 25 por cento

$$[(40-30) / 40] \times 100$$

- RRA é de 10 por cento
40-30

- NNT é de 10 durante um ano
 $1 / \text{RRA}$, que é 1/10 por cento (ou 1 / 0,10)

Agora, considere o uso do fármaco A por pacientes com menor risco de morrer no início do tratamento (por exemplo, o fármaco reduz a mortalidade de 1,00-0,75 por cento, se tomado por um ano). Neste caso:

- RRR ainda é de 25 por cento
 $[(1,00-0,75) / 1,00] \times 100$

- RRA é apenas 0,25 por cento
1,00-0,75

- NNT é de 400
 $1 / \text{RRA}$, que é 1 / 0,25 por cento (ou 1 / 0,0025)

Os pacientes com maior risco no início do tratamento são os mais beneficiados, mas todos necessitam tomar o fármaco assim como os poucos que se beneficiarão. No entanto, todos os pacientes que tomam a terapia têm a possibilidade de risco de efeitos adversos, e o tratamento deve ser provido para todos.

RRA = redução do risco absoluto; NNT = número necessário para tratar; RRR = redução do risco relativo;

Outro aspecto de suma importância a considerar em uma prescrição racional é seu custo. O médico, para realizar uma “prescrição sadia”, deve indicar fármacos cujo custo seja o mais baixo possível, sempre que não se imponham limites que possam prejudicar a qualidade da assistência [por exemplo, entre dois fármacos de mesma classe farmacológica, mas com efeitos esperados finais em que um deles, o mais caro, tem um resultado melhor do que o outro mais barato, porém com resultado inferior, é anético prescrever o segundo fármaco]. No entanto, a responsabilidade não é só do médico, por exemplo, quando se aprova o financiamento de fármacos novos, mais caros que seus semelhantes, sem experiência de uso e com pouco ou nulo valor terapêutico agregado (Butlletí Groc, 2011).

1.3 FÁRMACOS ANTIGOS E INOVADORES

Um fármaco novo em sentido rigoroso quase sempre não significa um fármaco inovador.

O conceito de inovação, exposto por Kopp (2004, *apud* Bonfim et al, 2007), merece adoção, pois compreende três aspectos (comercial, tecnológico e progresso terapêutico) indispensáveis ao se analisar a real utilidade do produto farmacêutico, particularmente sua disposição no Sistema Único de Saúde:

O termo inovação abrange três conceitos. O conceito “comercial” refere-se a qualquer novo produto *me-too* (semelhante ao primeiro que inaugurou uma classe farmacêutica) comercializado, novos princípios ativos, novas indicações de uso, novas formulações, e novos métodos de tratamento. O conceito “tecnológico” significa qualquer inovação industrial como o uso de biotecnologia ou introdução de um novo sistema de liberação de fármaco (por exemplo, adesivo transdérmico ou aerossol), ou a seleção de um isômero ou de um metabolito. O conceito de “progresso terapêutico” é o único que diz respeito aos profissionais: significa que um novo tratamento beneficia pacientes quando comparado com opções existentes.

É interesse das empresas farmacêuticas encobrirem a distinção entre os três conceitos. Em nome de inovação alegada e de aprovação de fármaco sob curso rápido (*fast-tracking of drug approval*), as empresas farmacêuticas e as federações das indústrias farmacêuticas internacionais têm, há muito tempo, tentado impor sua agenda nas agências de regulação e, em grande parte, sido bem-sucedidas (Kopp, 2004:10).

Há mais algumas definições para fármacos novos. Utiliza-se neste estudo, levando em consideração a não preferência pelo termo medicamento, um dos conceitos expostos por Arias (1999:149-150):

fármaco que não foi registrado ou lançado no mercado (em um país determinado) com a finalidade médica, incluindo novos sais ou ésteres de uma substância ativa, novas combinações fixas de substâncias que já estão no mercado, ou qualquer produto farmacêutico anteriormente registrado ou oferecido no mercado, sempre que suas indicações de uso, modo de administração ou fórmula tenham sido mudadas.

A influência dos produtos farmacêuticos ou fármacos novos é notável entre prescritores. Mas estes produtos são escassamente incorporados, a curto ou médio prazo de existência no mercado, em listas de fármacos indispensáveis, ou mesmo em formulários terapêuticos para atendimento de doenças pouco frequentes (neste caso foram denominados de *medicamentos excepcionais* ou de *alto custo* e recentemente fazem parte do *componente especializado* da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Grande parte dos prescritores (o médico e o cirurgião-dentista) e também toda a sociedade, recebem da indústria farmacêutica alegações a respeito de suas novidades terapêuticas como se fossem verdadeiros fármacos inovadores que inauguram uma categoria terapêutica (*breakthrough innovative drugs*) mas

que são, na maior parte das vezes, somente produtos adicionais a um grupo terapêutico existente (*me-too drugs*) e com valor terapêutico discutível (Bonfim, 2006).

É indispensável que recente proposta de Sorenson et al (2011) seja instituída nas agências de regulação, de modo que seja obrigatório, quando a situação requerer, que um fármaco novo proposto seja comparado, em ensaios clínicos controlados ao acaso, com um fármaco disponível que seria um controle ativo, e não como ocorre segundo exigências atuais na maior parte dos casos, quando a comparação é feita com placebo.

“Apesar de questões de método, a eficacidade comparada deve ser exigida no momento da submissão de registro de um fármaco, para permitir que pacientes, clínicos e outros tomadores de decisão na assistência à saúde determinem se um novo fármaco é superior, equivalente ou inferior a suas opções existentes” (Sorenson et al, 2011:1).

1.4 RELAÇÕES DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS NO PAÍS

“Longe de ser uma ideia simplista, relevante apenas para países do Terceiro Mundo, o conceito de medicamentos essenciais pode servir como alicerce tanto para as políticas públicas de saúde, como para a prática médica e farmacêutica particulares” (Prescrire International, 2001:90).

No Brasil, desde a primeira revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, realizada em 1999, mais conhecida como Rename 2000 (recorde-se que a Rename foi instituída em 1980), é feita orientação quanto à indicação de fármacos indispensáveis para a Atenção Básica (que compreende indicações de tratamentos de primeira e segunda escolhas nas nosologias mais prevalentes, disponíveis por meio dos componentes básicos, estratégico e especializado da Assistência Farmacêutica) e para as indicações de fármacos de uso em hospital. Na década de 2000 a Rename teve versões em 2002, e alterações significantes em 2006, 2008 e 2010. Ademais veio a lume o Formulário Terapêutico Nacional - FTN (versão 2008, com base na Rename 2006; e o FTN versão 2010 com base na Rename 2010) (Ministério da Saúde, DAF).

O Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde produz protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas desde 2002, para o que hoje se conhece como componente especializado da assistência farmacêutica (Ministério da Saúde, SAS).

Além disso, há desde a Portaria do Ministério da Saúde nº 2.587, de 30 de outubro de 2008, a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec) reorganizada com base na Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 (que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990) agora denominada Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS), é responsável por receber as propostas de incorporação ou exclusão de tecnologias no SUS, revisão de diretrizes clínicas, protocolos terapêuticos e de assistência (Ministério da Saúde, Conitec).

No âmbito das associações profissionais médicas e de conselho de ética médica, existe ademais o Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM), que orienta diagnósticos e recomenda tratamentos, com base em provas científicas (mas, segundo estas instituições, preservando a autonomia do médico) e as Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, e da AMB e CFM (ANS, AMB, CFM; AMB, CFM).

Todos esses órgãos exercem influência há poucos anos na formação de hábitos de prescrição médica. Os prescritores, no entanto, já trazem desde a sua formação na escola médica atitudes que foram geradas por seus professores ou por diversos meios de aprendizado e particularmente pelo contato precoce, que permanece na sua vida profissional, com a indústria farmacêutica por meio de indução múltipla do que deve ser prescrito para determinada condição nosológica (atuação de propagandistas, distribuição de amostras gratuitas, educação continuada patrocinada pela indústria, difusão de informação científica produzida sob conflito de interesses, entre outras influências).

1.5 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

O princípio que fundamenta um enfoque de terapêutica racional, de natureza farmacológica, é assim estabelecido por Nieremberg et al (1992:4):

Um enfoque lógico de terapia resulta de prescrição racional, mesmo na maioria dos tratamentos farmacológicos comuns. Os requerimentos para a terapia racional incluem:

1. Certeza razoável do diagnóstico
2. Compreensão da fisiopatologia da doença
3. Entendimento da farmacologia dos fármacos que podem ser usados
4. Escolha dos fármacos e da posologia que sejam provavelmente mais adequados
5. Seleção de desfechos de eficácia (eficácia)
6. Desenvolvimento de um contrato ou aliança com o paciente e cumpri-lo; sendo desejável alterar o regime terapêutico se o propósito objetivo de eficácia do fármaco não é alcançado ou se uma toxicidade inaceitável é descoberta.

O autor refere ainda que:

a falha do médico em cada uma destas exigências, algumas vezes mais do que em uma delas, é fácil notar. Destaca que mesmo diante da prescrição de tratamentos comuns e aparentemente triviais como é o caso dos anti-inflamatórios para um paciente com artrite, ou tratar com fármaco um paciente com hiperuricemia leve e assintomática, pode ter muitas implicações importantes. (Nierenberg et al, 1992:4)

Um médico com instrução básica adquirida na graduação ou pela experiência profissional sabe que a observação das seis etapas acima mencionadas são indispensáveis para o sucesso de um tratamento farmacológico, que pode levar em casos não muito graves de doenças infectantes, por exemplo, à cura, ou na maioria das doenças crônicas e degenerativas em estádios iniciais ou moderados, e mesmo intensos, a um controle de sinais e sintomas incômodos e alívio do sofrimento.

O limite da ação terapêutica farmacológica depende, ademais, de intervenções não farmacológicas apropriadas (sobretudo dieta, atividade física regulada, crescente compreensão do paciente e de seus cuidadores sobre seus problemas de saúde com a intenção de que seja atingida a autonomia dele, cuja expressão é o autocuidado), entre outros aspectos do processo terapêutico.

É decisivo, quanto a doenças comuns não transmissivas, que frequentemente requerem intervenção farmacológica duradouras (no jargão dos prescritores, o período do tratamento é “indefinido”), que a relação médico-paciente, ou equipe de saúde-paciente, se constitua em bases sólidas, que foram desenvolvidas no século 20 para o modelo de “participação mútua”, pelo qual a igualdade entre seres humanos (médicos, e também outros profissionais de saúde, e pacientes) produz vantagens. Com este modelo, o médico não manifesta exatamente o que é o melhor para o paciente (ao contrário do modelo paterno da relação médico-paciente, ainda muito presente em nosso meio, em que o paciente desempenha o papel da criança que está

sujeita ao que pais ordenam, isto é, a relação ativa-passiva), segundo Osorio (2011), mais faculta um processo em que ambos se orgulham de igual poder, independência mútua, e satisfação igual, os quais permitem que os pacientes cuidem de si mesmos, como no caso das doenças crônicas. Mas, situação comum em nosso meio, há o caso de a atenção do médico estar somente dirigida para a disfunção de um órgão ou sistema, em que apenas o aspecto técnico é considerado importante para o médico; assim, o paciente é visto como cliente – é um modelo que está atualmente imposto (Osorio, 2011).

Postula-se, ainda de acordo com Osorio (2011:402), que há cinco fatores que influem na relação médico-paciente, e que condicionam o processo de prescrição farmacológica, a saber:

- a) tendência crescente de uso de tecnologias cada vez mais requintadas para obter certeza diagnóstica que permita melhorar o prognóstico.
- b) interconsulta de pacientes com médicos especialistas e de subespecialidades.
- c) sistema público de assistência à saúde que tem sido progressivamente empobrecido.
- d) sistemas de assistência à saúde privados percebidos como negócios médicos fundados exclusivamente em motivos econômicos.
- e) reducionismo médico, com base em concepção biológica da doença.

Em consequência da entrada de empregadores de médicos, de empresas farmacêuticas e de seguros de saúde na única relação privada, a do médico-paciente, esta tornou-se um simples encontro, os termos genéricos de médico e paciente tornam-se provedores de assistência à saúde e cliente, refletindo a crescente impessoalidade do encontro e revelando o comércio da medicina (Osorio, 2011:403).

Nos capítulos subsequentes apresentam-se aspectos subjacentes à prescrição médica farmacológica que determinam a sua consecução (mesmo por um insciente prescritor), o substrato da organização da assistência farmacêutica no país e no município de São Paulo que origina a possibilidade de solicitações de fármacos não constantes de listas do Sistema Único de Saúde, e a análise destas solicitações por médicos da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, de 2008 a 2013, oriundas de vários tipos de equipamentos de saúde, especialmente ligados à Coordenação de Atenção Básica.

Por fim, recomendações para o aperfeiçoamento deste sistema com a intenção de estimular a prescrição farmacológica racional.

1.6 JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

A origem deste projeto de pesquisa está não apenas no meu desempenho como membro fundador da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME) desde 1991, mas principalmente pela agregação, a partir de 2007, à área temática de Assistência Farmacêutica da Coordenação de Atenção Básica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (SMS-SP), onde, a princípio, em condição informal, e depois como membro efetivo da Comissão Farmacoterapêutica desde 2010, realizo análises de solicitações de produtos farmacêuticos que não constam na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais.

De modo concomitante, desde 2005, participei como colaborador *ad honorem*, representando a SOBRAVIME, na Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. A Comissão foi extinta em fins de 2011.

Este tipo de solicitação pelos médicos prescritores da SMS-SP é propiciado pela Portaria SMS.G nº 71/2004 que regula

a utilização de medicamentos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME-São Paulo), considerando o disposto na Portaria SMS.G Nº 2.748/02, que institui a Comissão Farmacoterapêutica da SMS (CFT-SMS) e estabelece a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME-São Paulo) e, ainda, considerando que embora a Remume-São Paulo atenda à necessidade de medicamentos para o tratamento das doenças mais prevalentes da população, existem situações excepcionais de uso restrito, nas quais os pacientes necessitam de tratamentos farmacológicos específicos, cujos medicamentos não estão contemplados nesta relação.

É possível que exista tal procedimento em alguma instância do SUS na esfera municipal ou estadual, para o atendimento de prescritores quando se requer um produto não constante de relações de fármacos seja no Componente Básico ou Especialista da Assistência Farmacêutica, mas não se identificou na literatura.

Esta pesquisa, em realidade reflexão sobre pareceres que realizo na Assistência Farmacêutica da Coordenação de Atenção Básica da SMS-SP e com outras áreas temáticas especialmente a de Saúde do Adulto e a de Saúde da Criança, constituirá em análise de demandas que tiveram respostas com conteúdo de aconselhamento farmacoterapêutico, feitas a cada dia.

Os pareceres observaram as recomendações farmacoterapêuticas de fontes secundárias de informação farmacêutica como: *British National Formulary* (BNF), *Clinical Evidence*, *Prescrire International*, *TRIP Database*, *National Guideline Clearing House* e *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), agora denominado *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), além de boletins farmacológicos ligados à *International Society of Drug Bulletins*, e de fontes terciárias como *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional* de F. Fuchs e L. Wannmacher.

A análise dos processos decorrentes das solicitações permitirá a identificação de questões de regulação da prescrição farmacológica e verificará possíveis ajustes na relação entre os formuladores de políticas do município e os conjuntos dos prescritores, tendo como centro das preocupações a segurança do usuário do SUS e a melhoria do acesso a fármacos com a melhor relação benefício-risco.

1.7 OBJETO DO ESTUDO

1.7.1 Geral

- Avaliar as solicitações de produtos farmacêuticos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais – Remume da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, referente ao período de 2008 a 2013.

1.7.2 Específicos

- Conhecer a natureza da prescrição médica para produtos não constantes da REMUME-SP, na Atenção Básica de Saúde, diante de afecções clínicas mais prevalentes (hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares, asma e doença pulmonar

obstrutiva crônica, osteoartrites e outras), e necessidades adicionais de tratamento farmacológico surgidas na rede municipal de saúde;

- Caracterizar os estímulos para condutas terapêuticas oriundas do governo, de sociedades científicas e da indústria farmacêutica com relação às solicitações de fármacos não constantes da Remume–SP;
- Elaborar síntese crítica dos pareceres emitidos entre 2008 e 2013, com recomendações quanto a critérios a serem observados na regulação da prescrição farmacológica de produtos fora da REMUME.

1.8 MÉTODO

1.8.1 Tipo de Estudo

Análise de documentos de solicitação de medicamentos não disponíveis na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais encaminhados por prescrição médica por meio de Formulário de Justificação para aquisição de medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo, e oriunda de serviços da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (SMS-SP) no período de 2008 a 2013.

1.8.2 Fontes de Documentos

Os documentos analisados foram:

- Formulário de Justificação para aquisição de medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo, cujos dados estão transcritos em arquivo eletrônico segundo denominação do paciente e do principal fármaco solicitado.
- O processo de resposta às solicitações, com considerações farmacoterapêuticas, o qual está armazenado em arquivo eletrônico de acesso restrito aos integrantes da Área Técnica de Assistência Farmacêutica.

1.8.3 Etapas do Estudo

- a) levantamento de todos os arquivos para análise de solicitações de prescritores da rede básica da SMS-SP, e suas respectivas respostas quanto a prescrições de fármacos não constantes da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais feita no período de 2008 a 2013;
- b) verificação da coerência entre o tipo de fármaco solicitado e os dados clínicos informados;
- c) analisar os pareceres em relação aos critérios de boa prescrição segundo referências teóricas assinaladas.

1.8.4 Aspectos Éticos da Pesquisa

O estudo respeita o princípio ético do sigilo tanto em relação ao paciente quanto ao prescritor, ou outros profissionais de saúde envolvidos nos pareceres, pois os nomes não serão mencionados e os fatos tratados na análise não permitem a identificação do prescritor nem do paciente.

O acesso aos documentos e banco de dados para fins deste estudo foi feito sob permissão formal dos administradores da área.

O projeto de pesquisa seguiu os trâmites do Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública.

1.8.5 Procedimentos de Análise dos Documentos

O material das fontes primárias deste estudo foi organizado por técnica de análise de documentos visando sua classificação e indexação, pois o propósito desse tipo análise é a representação condensada da informação.

- Realizou-se levantamento exploratório para situar o objeto da pesquisa nos formulários de solicitação da SMS-SP e quantificar as solicitações por ano, Coordenadoria Regional de Saúde, sexo do paciente, grupo etário. Não pode se aproveitar informações sobre peso e altura, para cálculo do índice de massa corpórea, útil em análises de doenças crônicas e

degenerativas, pois havia ausência de informação que poderiam prejudicar análises específicas.

- Organização e classificação para análise em planilhas Excel, contendo o tipo de fármaco solicitado, a classe terapêutica segundo ATC, a indicação de uso do prescritor (tipo de problema de saúde informado pela menção da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID), se houve ou não autorização e o motivo da recusa;
- Síntese analítica segundo grupos de solicitações autorizadas e não autorizadas para aquisição descentralizada nas Coordenadorias Regionais de Saúde.

2. RISCO, RISCO EPIDEMIOLÓGICO, RISCO FARMACOLÓGICO, RISCO SEGUNDO AS CIÊNCIAS SOCIAIS E SOCIEDADE DE RISCO

Em opinião de número especial de *British Journal of Clinical Pharmacology*, Derek G. Waller, médico consultor e presidente do *Joint Formulary Committee* do *British National Formulary*, o formulário padrão para todo mundo existente há cinquenta anos, afirmou:

a prescrição racional é a culminação de uma cadeia de decisões, algumas conscientes, mas muitas subconscientes. Ela começa com a realização de um diagnóstico ou como resultado de um trabalho diagnóstico, e determina se os benefícios de iniciar um tratamento provavelmente superam os riscos. A escolha de um tratamento pode incluir produtos farmacêuticos e enfoques não farmacológicos. Um fármaco é frequentemente a intervenção mais rápida e acessável, mesmo que não possa ser a solução ótima. (2012:599)

O conceito de risco na prática farmacoterapêutica é definido segundo Arias (1999:200-201) como a:

possibilidade ou probabilidade de que haja a produção de um evento em geral considerado nocivo. Como conceito quantitativo, em muitos campos científicos, o conceito de risco se equipara ao de probabilidade, mas em epidemiologia e bioestatística o risco comumente é quantificado por meio de distintas medidas de incidência, em que intervêm geralmente unidades de tempo e elementos observados, frequentemente combinados para formar unidades de quantidade de observação (por exemplo, anos-pessoa ou segundo proporção nos meses). Quando a incidência se mede em eventos por unidade de quantidade de observação pode-se falar de “coeficiente de incidência”; quando se mede como proporção de elementos em que ocorre o evento, de um total observado durante certo tempo, pode denominar-se de “(coeficiente de) incidência acumulada”, ou de risco em sentido estrito. Na farmacoepidemiologia são frequentes outros tipos de medida de risco, por exemplo, a proporção do total de prescrições de um fármaco em que se observa determinada reação adversa.

2.1. RISCO, RISCO EPIDEMIOLÓGICO E RISCO FARMACOLÓGICO

A observação a seguir é indispensável para esta pesquisa porque, dependendo do campo de conhecimento biomédico ou social, os conceitos têm variedade e muitas vezes não há nítidos pontos em comum. Assim, Goodman e Prineas (2009:292) ao comentarem riscos, danos e erros, e benefícios em potência, no contexto de regulação e educação profissional estabelecem distinção no que diz respeito a pessoas e sua proteção. O termo *risco* refere-se a um possível dano futuro, enquanto dano é definido como um retrocesso de interesses, particularmente na vida, saúde e bem-estar. Expressões como *risco mínimo*, *risco razoável* e *risco elevado* são frequentemente usadas para se referir à chance de ocorrência de um dano, ou sua

probabilidade, mas algumas vezes elas também se referem à gravidade do dano se ele ocorre ou à sua *magnitude*. Os autores são gratos a Tom L. Beauchamp por estas distinções, e acrescentam que há muitos tipos de dano, incluindo físico, mental, financeiro e social. E exemplificam que um participante de uma pesquisa clínica está sob risco de ter dano; se o risco é descoberto antes de o participante concordar com o estudo e se o dano ocorrer mais tarde, o resultado é desafortunado, embora não seja anético.

Esta situação é habitual na prática médica notadamente na prescrição farmacológica porque o prescritor idealmente deveria comunicar ao paciente, em regra, os riscos conhecidos do tratamento farmacológico a ser aplicado, e o paciente, ciente dos benefícios em potência igualmente informados, que deveriam ser sempre maiores do que os riscos, sem necessariamente acolher o tratamento por meio de um consentimento livre e esclarecido, documentado, tacitamente concordará com a intervenção.

Os autores ao conceituarem *erros* observam que “se a informação acerca do risco é omitida ao participante, assim ele é enganado, em acréscimo a ter um dano então foi *prejudicado*”, no sentido jurídico-legal, com direito a ressarcimento pelo dano sofrido, no caso sujeito a sanção judicial.

E ainda os autores estendem o raciocínio: “não é necessário suportar um dano para se sentir prejudicado; o mesmo participante pode não ter sido lesado, mas, no entanto, ter sido prejudicado por causa do engano”.

Esta situação talvez exista com frequência, mas não é possível mensurá-la porque depende de manifestação do prescritor ou então, em casos de exceção, de uma análise detida do paciente ou de outro médico assistente.

Estas considerações bioéticas no campo da farmacoepidemiologia têm consonância com Laurence e Carpenter (1994:100,196): “*perigo* (hazard) – uma situação que em circunstâncias particulares podem levar a dano (segundo *The Royal Society*, do Reino Unido) e *risco* (risk) – a probabilidade que um resultado adverso particular ocorra durante um dado *quantum* (quantidade) de exposição ao *perigo* (ainda segundo *The Royal Society*); o conceito também inclui a gravidade de um evento adverso, isto é, *risco* é igual a probabilidade vs. gravidade.

Existe igualmente o entendimento, em espanhol, de que *hazard* significa *riesgo* ou *peligro* (risco ou perigo) de acordo com Navarro (2002:223).

Para Barber (1995:924) em esquema simplificado, mas proveitoso, um prescritor deveria cogitar, de pronto, não só os propósitos de uma boa prescrição, mas também os seus conflitos mais comuns, tornando-se necessário considerar pelo menos os quatro aspectos abaixo:

Metas da boa prescrição e seus conflitos mais comuns (Barber, 1995).

O esquema amplia as relações entre o risco no tratamento farmacológico e os aspectos intimamente relacionados nos atos da prescrição: a eficácia (comumente denominada eficácia), o preço dos produtos e as preferências do paciente. Analisar-se-á adiante estes outros aspectos.

Um tratado de referência de epidemiologia (Rothman et al, 2008:10) assinala as limitações do conceito de risco e de probabilidade desse modo:

Na linguagem cotidiana, risco é muitas vezes usado como sinônimo de probabilidade. Também é comumente utilizado como sinônimo de perigo como em “viver perto de uma usina nuclear é um risco que você deve evitar”. Infelizmente, na linguagem epidemiológica, mesmo na literatura acadêmica, risco é frequentemente usado para distinguir muitos conceitos: índice, razão de índices, razão de chances de incidência (*incidence odds*), as probabilidades de incidência, prevalência, etc. A definição de risco mais específica e, assim, mais útil, “é a probabilidade de um evento durante um período específico de tempo”. O termo probabilidade tem várias significações. Uma delas é a frequência relativa de um evento. Outra é a de que probabilidade é a tendência, ou propensão, de uma entidade para a produção de um evento. Uma terceira significação é que a probabilidade mede algum grau de certeza em que um evento ocorrerá.

Isto significa que mesmo em uma disciplina consolidada nas ciências da saúde não existe uma definição nítida sobre risco, mas na prática clínica tal conceito apreendido de forma imprecisa orienta decisões terapêuticas.

A dimensão do risco epidemiológico surgiu, segundo Conti et al (2010:60) na primeira metade do século 20 quando uma transição epidemiológica ocorreu e, de modo rápido, houve o desenvolvimento do conceito de enfermidades de causas monofatoriais para doenças de origens multifatoriais, crônicas e degenerativas (tais como as cardiovasculares). “Foi a necessidade de identificar e elucidar os mecanismos patogênicos de doenças cardiovasculares, na segunda metade do século 20, que determinou a elaboração do conceito de fatores de risco”. Os autores os conceituam: “são elementos que predis põem a, e/ou aumentaram o risco de desenvolvimento de distúrbios multidimensionais crônicos”.

E citam Austin Bradford Hill (1897-1991), que nos anos 1960 definiu os requerimentos relacionados ao risco que poderiam caracterizar os principais aspectos de associações epidemiológicas e que se provem úteis na identificação de elementos que aumentem o risco ou predisponham a ele, de natureza causal, envolvidos no surgimento e desenvolvimento da doença (Hill, 1965).

Este requerimento, para os autores ainda válidos hoje, são consistência, potência, especificação, coerência, gradiente biológico, temporalidade, prova de experimento e possibilidade, e devem estar simultaneamente presentes para descrever um verdadeiro fator de risco como tal (Conti, 2010:60).

O médico, portanto, ao prescrever um fármaco, deve levar em conta a escolha de fármaco sob critério farmacoepidemiológico condicionado à avaliação da relação benefício – risco da intervenção, precedida da consideração ética de “antes de tudo não causar dano” (*primum non nocere*).

Mas, há um raciocínio clínico que deve ser feito antecipadamente à prescrição farmacológica, que são as considerações epidemiológicas e estatísticas subjacentes à valorização dos fatores de risco determinantes, segundo a concepção da medicina com base em provas, da caracterização da(s) doença(s) e subsequente intervenção terapêutica.

2.2. CONCEITO DE RISCO NAS CIÊNCIAS SOCIAIS E SOCIEDADE DE RISCO

Nos tópicos acima, examinou-se particularmente o conceito de risco como é entendido no âmbito das ciências da saúde (nas disciplinas de epidemiologia e de farmacologia e de seu entrelaçamento, a farmacoepidemiologia).

O conceito de risco nas ciências sociais tem muitas significações, mas ressalte-se um aspecto que mostra sua origem histórica comum à aplicação também na matemática desde meado do século 19 nos fundamentos da epidemiologia e da bioestatística, e que na farmacoepidemiologia só veio acontecer a partir dos fins dos anos 1940, com o advento do ensaio clínico controlado ao acaso instituído em 1948 por Bradford Hill no experimento da estreptomicina para o tratamento da tuberculose.

A origem comum da influência de conceitos matemáticos no campo científico foi assim assinalada por Neves e Jeolás (2012:17):

No século 19, a análise de probabilidades tornou-se comum, e os cálculos de risco mostraram-se importantes no âmbito da economia, sendo aplicados às esferas do comércio e da indústria, para estimativa de investimentos, em termos de custo-benefício. O termo se consolidou ligado ao sentido de possibilidade – positiva e negativa – incorporando a ideia de escolha racional, ponderadas as possibilidades de ganhos e de perdas. Aos poucos, o sentido de possibilidade de um evento negativo acontecer ganhou hegemonia e o termo foi incorporado como conceito nas ciências modernas (Douglas, 1994; Calvez, 1993).

E assim, segundo os autores, o conceito de risco em grande parte dos domínios em que é utilizado consiste na ideia de probabilidade, acompanhada dos sentidos de racionalidade e de neutralidade, sob complexa tentativa de reduzir as incertezas e de controlá-las melhor (Neves e Jeolás, 2012:17).

Mas o sentido de risco nas sociedades modernas tem outra dimensão que não está adstrita a um cálculo numérico. Trata-se da teoria da sociedade de risco formulada na segunda metade dos anos 1980 por Ulrich Beck, assim apresentada por Ianni (2013:39):

Riscos são definidos como probabilidades de perigos físicos decorrentes de diversos processos, tecnológicos ou outros. Por isso, desde os primórdios da modernidade os *experts* ocuparam uma posição de destaque na definição de agendas, impondo premissas sobre o discurso do risco.

Os peritos, em nosso caso de análise, são particularmente especialistas médicos ou farmacêuticos que propõem diretrizes terapêuticas com a finalidade de redução de risco para serem empregadas em intervenções de diagnóstico e subsequentemente farmacológicas na superação de crescentes problemas (reais ou supostos) nas doenças crônicas e degenerativas (afecções cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer, degenerações osteoarticulares, doenças imunitárias, doenças endócrinas e metabólicas, doenças pulmonares crônicas, infecções causadoras de imunossupressão e até mesmo doenças raras muitas delas de natureza genética). Não obstante o reconhecido valor de providências não farmacológicas para o alívio de grande parte destes problemas de saúde (por exemplo, a obesidade, condicionadora de muitas afecções acima mencionadas), tem tido preeminência as intervenções farmacológicas na prática habitual que confirmam a errônea percepção do médico comum quanto ao valor de exames diagnósticos e de fármacos cada vez mais requintados com a intenção de produzir uma avaliação numérica, ou seja, a quantificação do risco, para que se torne possível o reajuste de funções orgânicas consideradas como normalidade.

Mas esta sociedade cientificamente informada passa a orientar-se pela condução política dos resultados produzidos pelas ciências, pelos riscos autoproduzidos e suas consequências (Ianni, 2013:44).

A intervenção científica na prática de saúde gera novos riscos, e eventos adversos, cada vez mais preocupantes, e, em consequência, multiplicam-se as recomendações voltadas para a segurança do paciente, sempre ameaçada pela explosão tecnológica no campo sanitário.

A sociedade de risco, segundo Beck (Kielland, s.d:5) é um complexo que produz novos e preponderantes riscos, enquanto continuamente em paralelo esforça-se para desenvolver caminhos sistemáticos de governança almejando lidar com os mesmos riscos e produzir *segurança*.

Desse modo existe aparente contradição, pois em verdade ações que poderiam controlar riscos, no campo sanitário, encerram a chance de geração de novos riscos relacionados a essas ações que não podem ser previstos. Por exemplo, intervenções com fármacos da classe das estatinas são recomendadas somente para indivíduos que têm elevado risco cardiovascular, no entanto, habitualmente no Brasil, os médicos prescritores empregam estatinas nas alterações leves e mesmo moderadas do perfil lipêmico que poderiam ser corrigidas por dieta e atividade

física. O uso desses fármacos pode causar eventos adversos importantes, o que não justificaria este tratamento a não ser que o paciente tivesse a possibilidade de agravamento de seu distúrbio metabólico.

Ainda segundo Ianni (2013:44), o conceito de causalidade é explanado por Beck considerando-se que na primeira modernidade os riscos eram absorvidos pela sociedade porque poderiam ser eliminados, uma vez que havia, segundo Beck, a noção de causalidade linear: a cada evento uma ação corretiva, melhorada ou desenvolvida, e uma etapa superada. Então, a noção de progresso era extremamente pertinente.

Na segunda modernidade, as causas dos problemas e os desafios postos às sociedades tornam-se extremamente complexas, são autoproduzidas. Por isso ele dirá que as soluções serão, sempre, de agora em diante, provisórias, inseguras e mesmo sendo cientes, contingentes. A cadeia causal dos riscos e perigos está dissolvida na complexidade dos fenômenos, e o processo de produção social implica a produção e reprodução de certezas fugazes e incertas. E mais, como nesta etapa da modernidade os riscos não estão mais vinculados a causas primárias, perceptíveis, ou de primeira natureza, a intangibilidade dos perigos só ganha consistência e consciência por meio do saber científico (Ianni, 2013:44).

No entanto, no saber científico relacionado às ciências da saúde embora tenha sido incorporado com notáveis avanços a partir da segunda metade do século 20, tem enormes lacunas quanto aos reais benefícios decorrentes da aplicação de técnicas diagnósticas e das terapêuticas farmacológicas no controle das doenças crônicas e degenerativas, mas, de outro lado, este saber tem organizado uma extraordinária coleção de eventos adversos gerados por um precipitado emprego de produtos advindo da lógica mercantil do complexo médico-industrial, que só recentemente desperta as grandes agências reguladoras (Food and Drug Administration – FDA e European Medicine Agency – EMA) quanto à necessidade de aprovar o registro de produtos que deveriam ter elevada relação benefício-risco (máximo benefício com o menor risco). Entretanto, a atuação dessas agências ainda está distante das reivindicações das entidades científicas independentes da indústria farmacêutica, e ainda não se pautam pelo princípio da precaução, que seria atenuação quanto à geração de riscos.

É neste sentido que Ianni (2013:45) cita Beck:

O monopólio do juízo científico sobre a verdade obriga, portanto, aos próprios afetados a fazer uso de todos os meios e métodos de análise científica para a consecução de suas pretensões. (Beck, 2006, p. 101)

Ou seja, é indispensável que os afetados (pacientes, seus familiares, e organizações que os representam de modo independente tanto da indústria quanto dos órgãos de regulação e das sociedades de peritos – os especialistas que produzem os consensos terapêuticos – tenham organização suficiente para entender as tramas e evitar as consequências da sociedade de risco.

2.3. A QUANTIFICAÇÃO DO RISCO

O conceito de risco compreende assim múltiplos aspectos, mas é importante acentuar que a noção de risco está associada à sua quantificação, pois:

alicerça-se numa abordagem e um entendimento racionalista da realidade que pressupõem o controlo da incerteza através do desenvolvimento de procedimentos estatísticos e de probabilidades matemáticas. Efectivamente é possível considerar que esta categoria assume uma grande centralidade no contexto da modernidade, pois a crescente industrialização e criação de instituições de controlo e regulação social tornaram imperativa a necessidade de conhecimentos objectivos e o desenvolvimento do pensamento racional (Raposo, 2009:748).

E, ainda, Helder Raposo observa: “não só se verificou a transformação do conceito de risco em termos do seu significado – estando agora vinculado a uma conotação negativa que decorre da ideia de perigo (Gabe, 2004) –, como também se revelou assinalável a crescente capacidade técnica de ‘domesticação do acaso’, fortemente ancorada na expansão dos desenvolvimentos do cálculo probabilístico.”

O conceito de risco não está dissociado da concepção de *incerteza*, de acordo com Raposo (2009:750, *apud* Nunes, 2002:291) uma vez que

a distinção entre estas categorias constitui um desafio sério dado que numa situação de risco é possível desenvolver acções preventivas, ao passo que numa situação caracterizada pela incerteza se deve remeter para uma acção de tipo cautelar, de forma a evitar abordagens simplificadas com efeitos potencialmente contraproducentes.

E que a proliferação do conceito de risco evidente nas ciências da saúde, particularmente a biomedicina, representa um indicador da própria cientificidade característica deste campo: “os procedimentos de avaliação e gestão do risco que se têm desenvolvido traduzem uma forma

de apropriação da incerteza através de um conhecimento pericial caracterizado por procedimentos de cálculo baseados na ideia de probabilidade” (Raposo, 2009: 750).

A atuação de um prescritor, ao utilizar-se de produtos farmacêuticos sem efetividade demonstrada ultrapassa os limites da lógica com base no cálculo numérico (a medicina com base em provas) e influi no campo da incerteza, ao se querer alcançar algum propósito válido para o paciente, aumentando-lhe, por exemplo, a sobrevivência (sempre mensurada) que há poucos anos é considerada junto da qualidade de vida, igualmente mensurada.

A consequência é uma situação ética muito complexa: é válido prolongar a vida de um idoso com câncer, submetendo-o a um tratamento que estatisticamente não tem resultado aceitável? Um procedimento neste caso é consequente à “interpretação das incertezas como riscos na sua conversão em probabilidades ” (Raposo, 2009:750). A cautela seria mais aconselhável do que uma intervenção sem demonstração de alguma validade, atitude que não é corriqueira na prática clínica – médica ou cirúrgica – em nosso meio.

O tema será discorrido adiante sob a designação de Prescrição Sadia (ou Prudente) sob o ângulo da intervenção farmacológica.

Raposo (2009:750) enfatiza, ao comentar a mudança dos antigos propósitos da prática médica, que valorizava a singularidade do doente, a tendência de crescente quantificação na medicina:

Assim, perante os progressos exponenciais das ciências biomédicas, torna-se relevante perceber que estão em causa inversões fundamentais na própria medicina clínica e na sua relação privilegiada com o doente individual, pois são cada vez mais voláteis as tensões entre o critério clínico e o critério estatístico decorrente da assinalada tendência da quantificação.

Em suma, segundo Raposo (2009:750 *apud* Nunes 2002:290):

a biomedicina adoptou o conceito de risco num sentido muito próximo do que propõe a *Royal Society* britânica, segundo a qual o risco é “a probabilidade de que um acontecimento adverso particular ocorra durante um dado período de tempo ou em resultado de um desafio particular. Enquanto probabilidade no sentido em que a entende a teoria estatística, o risco obedece a todas as leis formais da combinação de probabilidades”.

No consagrado Dicionário de Epidemiologia da Associação Internacional de Epidemiologia confirma-se a observação acima (Porta, 2008) e os conceitos advindos da noção de risco, particularmente os fatores de risco:

Risco é a probabilidade de um evento ocorrer, isto é, que um indivíduo tornar-se-á doente ou morrerá em um período de tempo declarado ou em certa idade. Também é um termo não técnico que compreende uma variedade de medidas de probabilidade de um resultado geralmente adverso (ver Probabilidade).

Probabilidade:

1. Probabilidade de Frequência: o limite de frequência relativa de um evento em uma sequência de N ensaios ao acaso como N aproximações ao infinito, isto é, o limite do Número de ocorrências de um evento N .

Fator de risco: (sinônimo, indicador de risco)

1. Um aspecto do comportamento pessoal ou modo de vida, uma exposição ao meio ambiente, ou um característico nato ou herdado que, com base em provas científicas, é conhecido estar associado com afecção(ões) significante(s) relacionadas à saúde. Na era de causas múltiplas do século 20, um sinônimo de ação determinante no plano individual.

2. Um atributo ou exposição que está associado com o aumento da probabilidade de um resultado específico, tal como a ocorrência de uma doença. Não necessariamente um fator causal, pode ser um marcador de risco.

3. Um determinante que pode ser modificado por intervenção, reduzindo assim a probabilidade de ocorrência de doença ou outros resultados. Ele pode ser referido como um fator de risco modificável, e logicamente deve ser a causa da doença.

A intensificação da quantificação da medicina e já extensa difusão da ideia de fatores de risco não só entre profissionais de saúde, mas nas camadas mais escolarizadas da população permitiu que fosse gerada “uma variedade de estratégias que procuram identificar, tratar administrar ou gerir indivíduos, grupos ou lugares em que o risco se considera elevado” (Rose, 2012:155). O autor assinala que “o termo ‘risco’ neste contexto denota um conjunto de modos de pensar e atuar que carregam cálculos a respeito de futuros prováveis, efetúveis no presente, seguidos de intervenções no presente com o fim de controlar esse futuro possível”.

A prática médica convencida deste enfoque epidemiológico se estrutura para que seja designado “cada indivíduo a uma categoria de risco aplicando um algoritmo constituído pelos fatores de risco” (Rose, 2012:155).

E assim perfis de risco são desenvolvidos a partir da construção de escalas e índices, que são utilizados para identificar indivíduos compreendidos em grupos com graus de risco significativamente maiores que a média, com propósito de execução de intervenções preventivas.

Frise-se quanto é difícil a atribuição de riscos e assim a determinação de quem poderá desenvolver um agravo ou doença. Segundo Rothman et al (2008:12):

Independentemente se interpretamos a probabilidade como frequência relativa ou grau de certeza, a atribuição de riscos iguais reflete meramente o agrupamento particular. Em nossa ignorância, o melhor que podemos fazer na avaliação de risco é classificar as pessoas de acordo com indicadores de risco medidos e então atribuir depois o risco médio observado em uma classe para pessoas dentro da classe. Como o conhecimento ou a especificação de indicadores de risco adicionais se expande, as estimações de risco atribuído a pessoas partirão da média de acordo com a existência ou ausência de outros fatores que predizem o resultado.

A quantificação do risco obedece naturalmente a valores numéricos segundo classificação distribuída, por exemplo, a de *Sir Kenneth Calman* (Misselbrook e Armstrong, 2002:2), que usa os seguintes termos padrão para os tipos de risco: negligenciável = probabilidade abaixo de 1 em um 1.000.000;

mínimo = menor que 1 em 100.000;
         muito baixo = menor que 1 em 10.000;
         baixo = menor que 1 em 1.000;
         moderado = menor que 1 em 100; e
         alto = probabilidade maior que 1 em 100.

Ainda de acordo com Misselbrook e Armstrong (2002):

a esperança de Calman é a de que se todos falamos mais acerca de risco, podemos eventualmente atingir um vocabulário compartilhado. Isto pode parecer imaginário, salvo para o fato de que a avaliação de risco provavelmente se torna um crescente aspecto de todas as nossas vidas quando nos movemos para a “sociedade de risco” do século 21.

Ou seja, a designação enunciada por Beck, citado por eles.

A proposta de Calman pela qual os riscos ficam estabelecidos em categorias, sempre arbitrárias (por que achar que um risco seria moderado quando a probabilidade de ocorrência fosse menor que 1 em 100?), representa um modo de ver da chamada gerência de risco que tem grande influência na atuação médica. A propósito, o início desta percepção foi apontada

por Peter L. Bernstein, em 1996, segundo Kielland (s.d.), que a considerou a origem catalítica da história moderna:

A ideia revolucionária que define o limite entre a modernidade e o passado é o domínio sobre o risco: a noção de que o futuro é mais do que um capricho dos deuses e que os homens e as mulheres não são passivos diante da natureza.

Os riscos são compreendidos por médicos e demais profissionais da saúde como algo associado a características que levam alguém à maior probabilidade de ficar doente, que são denominadas fatores de risco. Existem fatores de risco que são incontestáveis como o hábito de fumar, consumo de bebidas alcóolicas em excesso, dirigir sem cinto de segurança, não realizar atividade sexual de modo seguro, nutrir-se de modo irregular e não fazer exercícios físicos com frequência.

A avaliação de quantificação de fatores de risco teve início há cinquenta anos por meio de algoritmo de escore de risco desenvolvido em estudo de coorte na cidade de Framingham, nos Estados Unidos, conhecido como escore de doença cardiovascular de Framingham, com último aperfeiçoamento em 2008, mas antes surgiram escores de doença cardíaca coronária (1998), modelos de acidentes vasculares cerebrais (1994) e a avaliação sistemática de risco coronário (SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*), em 2003 (Bouillon K et al, 2013).

De modo geral, estes algoritmos envolvem a pontuação de fatores de risco cardiovascular (colesterol total, elevado colesterol – lipoproteína de baixa densidade [LDL – *low-density lipoprotein*], baixo colesterol – lipoproteína de alta densidade [HDL – *high-density lipoprotein*] e pressão arterial sistólica), associados à existência de afecções que aumentam o risco como o diabetes ou complicações de elevação da pressão arterial como retinopatia, junto de fatores de risco como a condição de ser fumante, além de considerar a idade e o sexo (Bouillon K et al, 2013).

Os autores concluem que além da utilidade clínica dos escores de risco cardiovasculares mencionados na predição do risco de doença e morte cardiovascular, este estudo de coorte prospectivo sugere que escores também podem ajudar a identificar pessoas de meia-idade que se beneficiariam de intervenções planejadas para prevenir fragilidade, e assim teriam utilidade na predição de fragilidade (Bouillon K et al, 2013).

Embora possa existir esta utilidade, ela parece estar adstrita à confirmação de indivíduos com elevado risco cardiovascular, mas podem induzir o consumo intensivo de fármacos ao se quantificar o risco por meio de acessórios eletrônicos considerados instrumentos de trabalho como calculadoras de risco cardiovascular que supostamente predizem um risco cardiovascular importante em um período de quatro anos, a exemplo da *Advance Risk Engine* (<http://www.advanceriskengine.com>), desenvolvida no *The George Institute for Global Health*.

À simples digitação de dados como: sexo, a idade em que foi diagnosticado com diabetes, a duração conhecida do diabete, se tem hipertensão arterial tratada, o valor da pressão arterial sistólica, o teor de hemoglobina glicada, se tem fibrilação atrial ou retinopatia, o teor de albuminúria, o valor do colesterol que não seja de lipoproteína de alta densidade, a tela da calculadora mostra o risco que se poderá ter nos próximos quatro anos.

Trata-se de refinamento com base matemática da possibilidade de risco que pode não ter correspondência com a vida real das pessoas, mas induziria aqueles que valorizam este tipo de instrumento (médico e usuário de serviço de saúde) na tomada de decisões sob a influência da quantificação exagerada do risco.

Komesaroff (2003:44) comenta que:

Uma prática clínica ética requer boa comunicação quanto aos riscos de tratamento que causam dano. Uma vez que profissionais de saúde e pacientes têm diferentes percepções de risco, é importante discutir o risco sob expressão que o paciente pode compreender. Mesmo se um paciente deseja assumir riscos, os profissionais de saúde têm uma obrigação ética de não recomendar tratamentos inapropriados que levem a riscos. Dar aos pacientes tempo para refletir sobre o quê uma decisão particular significa para eles é parte importante da informação comunicada acerca de riscos.

E ainda menciona os fatores pessoais, os quais podem estar ligados a valores, que afetam as percepções individuais de risco:

- Fatores demográficos, tais como idade e gênero;
- Educação e experiências anteriores;
- Natureza do risco, suas consequências e opções;
- Descrição do risco nos meios de comunicação e na cultura popular;
- Disponibilidade de informação;

- O grau de confiança da pessoa nas autoridades de regulação;

Como se percebe, o prescritor ter atitude ética na comunicação de risco é um processo complexo que, apesar de poder ser definido por ele em termos matemáticos precisos, por exemplo, a probabilidade da ocorrência de um evento adverso específico, tal definição é interpretada pelo paciente com muita elevada variedade no contexto clínico.

3. A CIÊNCIA DA PRESCRIÇÃO: TÉCNICA, ARTE E ÉTICA

3.1. CONCEITO DE PRESCRIÇÃO RACIONAL E SEUS CAMPOS DE ABRANGÊNCIA

O conhecimento sedimentado em décadas recentes levou a que o British Journal of Clinical Pharmacology, em número temático, por meio de Waller (2012:559) – médico consultor e presidente do Joint Formulary Committee of the British National Formulary, edição existente há mais de cinquenta anos, referência para a elaboração de formulários farmacoterapêuticos, de todo o mundo, inclusive o Formulário Terapêutico Nacional 2010 e de 2012, do Brasil – considerasse, de modo convicto, que existe uma ciência da prescrição, especialmente a de natureza farmacológica.

Uma síntese desta concepção por este autor é:

A prescrição racional é o auge de uma cadeia de decisões, algumas conscientes, mas muitas inconscientes. Ela começa com a realização de um diagnóstico, ou consecução de trabalho diagnóstico, e determina se os benefícios de iniciar um tratamento provavelmente vão superar os riscos. A escolha do tratamento pode incluir tanto fármacos como enfoques não farmacológicos. Um fármaco é frequentemente a intervenção mais rápida e acessável, mesmo que não seja a solução ótima.

Mas não obstante a crença que farmacologistas clínicos de toda parte têm sobre a possibilidade de controle, pelo prescritor, de atos que necessariamente deverão gerar benefícios, com o mínimo de riscos, para o paciente, admite-se que decisões sejam tomadas de modo inconsciente, algo que, em sentido vigoroso, foge à concepção de ciência aplicada, uma vez que para se produzir um resultado, decorrente de uma relação do médico prescritor, ou de outros profissionais com aptidão legal de prescrição, e o paciente, espera-se que o maior número de variantes que intervêm em ato culminante de um processo que envolve, com frequência, um *trabalho diagnóstico* deva ser feito com a máxima antevisão possível do que se esperaria ocorrer.

Assim, embora seja admissivo que muitas prescrições farmacológicas se realizem de modo inconsciente (cujo substrato é a experiência anterior do prescritor, seus êxitos insuficientemente analisados, mas que se o fossem, sedimentariam proveitosos comportamentos futuros, e mais frequentemente as falhas terapêuticas que não foram reconhecidas e que serviriam de aprendizado para que não fossem repetidas) não se pode,

num sentido rigoroso, considerar que o ato de prescrição seja uma ciência, mas, sem dúvida, deveria ser um ato com o maior envolvimento científico desejável.

Tem razão o editor, em decorrência da experiência acumulada, que:

Usando um formulário terapêutico restrito, ao lado de fonte de referência nacional abrangente, o prescritor provavelmente tornar-se-á familiar com a eficácia, variedade de dose, eventos adversos, interações, precauções, contraindicações e acompanhamento de fármacos usados para afecções que eles mais frequentemente tratam. Estes argumentos são reforçados pela tendência de pacientes serem tratados por vários médicos, tanto no cuidado primário como no secundário, que necessitam manejar a terapêutica farmacológica iniciada por outro clínico.

Ao contrário dos países desenvolvidos, mesmo nos serviços de saúde das capitais que têm graus crescentes de complexidade no atendimento, caso do município de São Paulo, os médicos prescritores se encontram ainda distantes de ter a familiaridade com os conhecimentos básicos para efetivar uma prescrição racional, como a assinalada por Waller (2012), até para o tratamento de afecções comuns da assistência primária de saúde. E é muito reduzida a interação destes profissionais com seus colegas – nos denominados, em nosso meio, Ambulatórios Médicos de Especialidades (governo do Estado de São Paulo) e Assistência Médica Ambulatorial – Especialidades (município de São Paulo) –, e outros profissionais como farmacêuticos e enfermeiros.

No entanto, no Reino Unido e em outros países desenvolvidos, já se constatou que (Waller, 2012:560)

O comportamento de prescritores não é uniforme. Muitos estudos sugerem que uma minoria de médicos é responsável por muitas prescrições de novos fármacos no cuidado primário. Em contraste, estes médicos provavelmente notificam menos reações adversas a fármacos. Isto é porque eles têm falta de consciência do dano que pode advir de fármaco prescrito?

Os médicos da Atenção Básica de Saúde nos municípios de todo o Brasil devem seguir as recomendações de fármacos selecionados de lista que tem origem no Ministério da Saúde, mas seus pacientes podem ter acesso a fármacos, quando não existentes no plano municipal, ao denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, regra geral de responsabilidade dos governos estaduais, e até mesmo alguns deles prescrevem produtos novos, de introdução recente no mercado, e que não foram incorporados às listas do Sistema Único de Saúde. Provavelmente aqui existe o mesmo comportamento de médicos de notificar menos reações adversas de fármacos novos, até porque não há consciência desenvolvida sobre a necessidade de notificação de reações adversas de fármacos conhecidos há muito tempo, pois lhes falta o conhecimento básico e indispensável que precede a escrita de uma prescrição.

A concepção de fundamentos da prescrição nos cuidados primários de saúde foi sintetizada por Crichton (2006:49), ao considerá-la um processo, e não um simples acontecimento ou ato, que de modo tradicional tem o médico como agente principal e, frequentemente, o único, pois, com base na avaliação que ele faz da natureza do desconforto, sofrimento e de doença identificável, ao determinar a natureza do problema ou problemas do paciente, decide o que, se existe algo, aflige o paciente, e então, em consequência desta avaliação, comumente escolherá um tratamento ou tratamentos apropriados.

A visão tradicional do processo de prescrição está na Figura 1, de Crichton (2006:50). Este modelo ainda está subjacente ao processo de prescrição em nosso meio, embora, há muitos anos já tenha sido considerado insuficiente porque não atenderia às necessidades de um paciente quanto à obtenção de um resultado ótimo, mas também porque desconhece os direitos do paciente de modo amplo, mesmo se realizado de forma bem intencionada, e consciente, pelo prescritor.

Já há algum tempo o enfoque de uma consulta ao médico começa pelo reconhecimento de que ela deve ocorrer sob outro contexto de uma relação médico-paciente, na qual o paciente deve ter uma perspectiva ativa que advém de o prescritor começar a ver o problema sob a perspectiva do paciente. Isso é o que deve ocorrer nas situações do desenvolvimento da Estratégia Saúde da Família, que valoriza o terreno cultural e de religião do paciente, seu estado emocional e suas experiências prévias de enfermidade e assistência médica. Quando isto é levado em consideração, a visão tradicional é revista, pois incorpora muitas etapas que alteram a visão tradicional, conforme a Figura 2 (Crichton, 2006:53).

Figura 1. Visão tradicional do processo de prescrição.

Figura 2. Revisão do processo de prescrição, p.53.

A meta do médico é prescrever de modo efetivo, o que significa fazer um balanço das necessidades e desejos do paciente, com considerações de segurança, eficácia e economia (Crichton, 2006:54).

Muitos autores concordam, e advogam, que prescritores assimilem a esta concepção, o que deve levar a novas atitudes em relação à prescrição, inclusive farmacológica, e que foi sintetizada por Waller (2012:560):

Há crescente reconhecimento que a prescrição deve envolver uma parceria entre prescritor e paciente. A capacidade de um prescritor explicar informação equilibrada sobre os riscos e benefícios de fármacos é estorvada por informação limitada sobre a qual se faça um julgamento.

Novas atitudes do médico diante da prescrição farmacológica foram compreendidas por análises, por exemplo, dos sérios erros cometidos por médicos recém-formados na Austrália, problema que recebeu propostas de resolução. Quem deseja contribuir para o estabelecimento de outra concepção de prescrição que supere a visão tradicional desse aspecto do desempenho do médico, poderia assimilar o que Morris (2011:127) comenta quanto ao conceito de quatro campos de competências quanto a prescrição, indispensável de citar-se na íntegra:

O primeiro campo envolve a destreza de obter informação como o pertinente diagnóstico do paciente e a história de tratamentos farmacológicos (incluindo alergias prévias e reações adversas a fármacos).

O segundo campo requer uma etapa cognitiva que envolve o uso de conhecimento farmacológico para selecionar, não apenas o fármaco correto para a doença, mas também o fármaco correto e a dose para o paciente com a doença.

O terceiro campo é a capacidade de comunicar, de modo seguro e afetivo, estas decisões para outros profissionais de saúde, e para o paciente e o cuidador. Isso pode incluir prescrições, tanto escritas como feitas por computador, que num estabelecimento de saúde na comunidade constituam instruções claras, de modo que farmacêuticos dispensem ou enfermeiros administrem. Um componente decisivo da comunicação envolve o diálogo com o paciente ou o cuidador, de sorte que eles entendam claramente as razões porque certos fármacos foram prescritos e estejam, por conseguinte, em situação mais provável de aderir à terapêutica.

O quarto campo é a aptidão para rever tanto as repercussões terapêuticas quanto as adversas do tratamento. Esta informação subsidiará decisões para continuar ou modificar a terapêutica.

3.2. A ÉTICA DA PRESCRIÇÃO

Ao se refletir sobre a mudança da relação médico-paciente quanto a desejáveis atitudes de ambos diante da prescrição em geral e a farmacológica, há que se levar simultaneamente o

que se conhece por ética da prescrição. Entre muitos artigos sobre o tema existe um ensaio de grande valor, o de Martín Moreno (2001):

Una relación establecida sobre las bases de un ejercicio profesional, como es la relación clínica, obliga por un contrato tácito a velar por el interés del paciente. No obstante, la primacía actual de factores e intereses económicos en la práctica de la medicina obliga a recordar que los intereses de los pacientes preceden a los intereses de las demás partes (p. 299) [O autor apoia-se em Rothman (2000) e Wynia (1999).]

Este zelo e dedicação pelo interesse do paciente estão permanentemente transtornados por interesses de outras partes, e o autor considera a situação no setor público:

En la prescripción médica no se da la situación habitual del mercado, donde el que decide es el mismo que paga y se preocupa de velar por sus intereses. Aquí la decisión está en manos del técnico –el médico– y paga el que consume – el enfermo. En el caso de la sanidad pública, decide el médico, pero no paga de forma directa el enfermo, sino que lo hace la entidad gestora, lo que complica más el análisis de las relaciones entre los diferentes elementos que entran a formar parte de la prescripción. (p. 299)

Parece que em nosso meio os médicos ainda não têm a compreensão plena de que a administração dos serviços de saúde é parte integrante do processo completo da prescrição, e muitas vezes também o prescritor não considera outro polo que é a necessidade de um paciente estar instruído, por ele médico e pela equipe de saúde, a adquirir capacidade para decidir.

De modo sagaz, Martín Moreno (2001: 299) enuncia a relação entre a técnica e a ética, lembrando o fundamento da atuação hipocrática: “Sin un adecuado conocimiento de la técnica –la ciencia médica– parece difícil tener una actuación correcta-ética”. E ressalta a base técnica atual das decisões médicas, a *medicina basada en la evidencia* (MBE) – *evidence based medicine*, medicina com base em provas – e demonstra com citações significantes os percalços que têm de ser superados e os cuidados a serem observados na análise de terapêuticas que serão recomendadas. O processo é árduo e na atividade clínica comum, sem o apoio de instâncias de orientação, o prescritor pode ficar desamparado diante da avalanche de informação em grande número distorcida.

Decimos que la prescripción correcta es aquella que idealmente está validada por los datos (MBE). Sin embargo, la generación de la MBE no es inocente, y el médico debe interpretar con cautela los datos que se le presentan. Dados los elevados costes de los estudios clínicos, prácticamente sólo la industria farmacéutica los puede realizar, diseñando los protocolos, analizando los resultados y relegando al investigador a una función secundaria [Bodenheimer, 2000]. La investigación se efectúa fundamentalmente sobre enfermedades que son lo bastante prevalentes en el mundo industrializado como para que haya posibilidades futuras de sufragar el gasto que generen los estudios. Se publicarán los ensayos que produzcan datos positivos; sin embargo, los que ofrezcan resultados negativos será más probable que no se difundan hecho conocido como sesgo de publicación, bien porque lo desestime el

promotor o los autores, bien por ser menos fácilmente aceptados por las revistas médicas; los resultados se presentarán al médico como reducción del riesgo relativo en vez de como reducción del riesgo absoluto o como número necesario a tratar, hipertrofiando así la apariencia de efecto beneficioso [Bobbio et al, 1994]. Se expondrán los resultados como estadísticamente significativos presuponiendo que la significación estadística implica significación clínica; en la difusión comercial de los resultados se utilizarán métodos gráficos que magnifiquen los beneficios y disminuyan los perjuicios. Incluso las fuentes bibliográficas más solventes están sometidas a sesgos y a la influencia de intereses comerciales, por lo que se pone en entredicho su objetividad [Gottlieb, 1999]. Es revelador que Angell, editora jefe de *The New England Journal of Medicine*, se lamentase de la dificultad para encontrar editorialistas que no tengan conflictos de interés en las editoriales solicitadas [Angell, 2000], aceptando como norma que los investigadores tienen estos conflictos de interés, los cuales se hacen públicos al salir a la luz los estudios. Por otra parte, cuando se analizan los ensayos sobre un grupo de fármacos, se observa una intensa asociación entre los resultados favorables y la financiación del trabajo por el fabricante del fármaco [Stelfox, 1998; Friedberg, 1999], lo que apunta a que el promotor del ensayo sesga la presentación de los resultados de forma que sean favorables a su producto. Todos estos hechos hacen que la interpretación de la bibliografía y de los datos que se presentan al médico para orientar su prescripción sea muy difícil, requiriendo una preparación notable para evitar sufrir inducciones indeseables y una disponibilidad de tiempo para su análisis incompatible con el ejercicio clínico (p.300).

Se um polo da relação médico-paciente – ou prescritor – deve estar atento a todos esses problemas da construção da técnica nos dias de hoje, ele e a sociedade precisam reconhecer e promover ativamente o exercício dos direitos do outro polo – o paciente–, isto é, a autonomia dele.

El paciente tiene derecho a conocer las diferentes opciones existentes, con sus riesgos y beneficios, y a elegir entre ellas de acuerdo con su concepción de lo que es una buena vida y el modo en que merece la pena vivirla. Esta concepción de vida, personalísima, puede ser diferente de la de su médico o de la sociedad en general, y no se tiene derecho a contravenirla salvo que vaya en perjuicio claro de la comunidad. No podemos hacer el bien a la fuerza (p.300).

Mas as dimensões da relação técnica e ética do processo de prescrição não são simplesmente circunscritas à análise objetiva da relação risco-benefício e do consentimento do paciente, em nosso meio adjetivado livre e esclarecido. Ainda de modo perspicaz, Martín Moreno (2001:300-1) comenta o manto que recobre as dimensões referidas do processo de prescrição, a simbologia dela:

En la relación con el paciente nos podríamos habernos detenido en el análisis objetivo del riesgo-beneficio y del consentimiento. Pero en la relación médico y enfermo la prescripción tiene valores simbólicos para ambas partes que conviene comentar [Lowenthal et al, 1995]. El médico ha recibido una formación profesional orientada a que cada problema tiene una solución y a asociar cada síntoma con una medicación, y se siente frustrado ante el síntoma que no sabe encuadrar en un diagnóstico o que no tiene una medicación específica. Con la prescripción el médico queda aliviado de la sensación de vacío que le produce la inacción, y el paciente recibe a cambio algo que se ha convertido en la actualidad en el símbolo de la resolución adecuada del encuentro. De esta manera, se facilita que los pacientes demanden una terapéutica farmacológica basándose en la creencia difundida de que

existe un remedio farmacéutico para cada problema. Los pacientes muchas veces nos consultan y refieren sus síntomas en busca de tranquilidad y una explicación más que de una solución, y en lugar de escucha y reconocimiento reciben a cambio una receta de un *específico*. La receta ha sustituido de forma incorrecta lo que debiera ser la resolución de muchas consultas, que es una relación y una comunicación adecuadas. La falta de preparación de los profesionales para una buena escucha y el desconocimiento de las técnicas de comunicación, junto con el hacinamiento de los pacientes en las consultas urbanas y la primacía en la visión de los gestores de la cantidad sobre la calidad, han hecho que la receta se haya convertido en el método de finalizar la entrevista, con la frustración final de ambas partes y la emigración de los enfermos a consultas de medicina alternativa donde obtienen una relación más satisfactoria.

Constata-se que o autor valoriza o que se conhece em linguagem técnica de tratamento não farmacológico, dando proeminência, por se tratar da relação médico-paciente direta, à terapêutica da palavra, cujo valor está cada vez mais esquecido, pela insuficiência do exercício, pelo prescritor, da anamnese que desencadeia a interação desejável entre quem procura alívio de um sofrimento e aquele que deveria estar preparado para o cuidado de quem o procura.

As responsabilidades do prescritor com relação ao paciente, à família dele, e à sociedade, e também sua autorresponsabilidade, estão apresentadas, com base em princípios da bioética por González Miranda (2009:106-7):

Es importante educar y ayudar a los pacientes a ser personas conscientes, responsables y críticas, que sean capaces de resistir las mil llamadas actuales al consumismo sanitario pero, para ello, el médico ha de promover en sí mismo esa conciencia, responsabilidad y sentido crítico, haciendo de su propio consumo-prescripción un acto moral. En este sentido, la libertad de prescribir no es recetar cualquier marca o lo que me dé la gana: conlleva responsabilidad e implica elegir lo mejor o lo correcto, siendo varios los aspectos a tener en cuenta para una prescripción de calidad y ética [Altisent, 2003].

- a) sopesar la eficacia, la utilidad y la validez de lo recetado (BENEFICENCIA);
- b) su seguridad (mínimos riesgos) (NO MALEFICENCIA);
- c) que sea adecuado a la circunstancia concreta;
- d) que cuente con el consentimiento del paciente (AUTONOMÍA);
- e) que valore los aspectos económicos o eficiencia (JUSTICIA, EQUIDAD).

Este autor vale-se de Marijuán Angulo (2003), para estender a aplicação destes princípios ao uso racional de fármacos, que sugere um cânone para o bom prescritor e para a boa prescrição.

Para Mabel Marijuán, las cartas de navegación del médico prescriptor son: eficacia, eficiencia, seguridad, confianza y adecuación. Dicho a “la manera bioética”: no dañar y hacer bien la propia tarea, no generar discriminación o marginación siendo justos, respetar a las personas y tener en cuenta sus necesidades. Habla de prescripción razonada y establece 4 escalones contruidos sobre las políticas para el uso racional de los medicamentos (ver cuadro).

- 1º) Hacerse con un vademécum propio de fármacos eficaces: eficacia y efectividad.
- 2º) Seleccionar los de mejor perfil de seguridad: prevención de iatrogenia y farmacovigilancia.
- 3º) Elegir el de menor coste: balances resultados/recursos y farmacoeconomía. Eficiencia.
- 4º) Presentación y adecuación a cada paciente: información y toma de decisión.

1. BUEN PRESCRIPTOR

1. Dispone de conocimiento sobre la eficacia de los fármacos.
2. Sobre sus efectos secundarios y adversos, su seguridad.
3. También sobre el coste de los fármacos y tratamientos.
4. Sabe comunicarse con el paciente y asesorarle en la toma de decisiones.
5. Conoce los dispositivos de farmacovigilancia y participa en ellos.
6. Recoge información para evaluación e investigación.

Es decir, tiene que tener conocimientos actualizados sobre los medicamentos, farmacovigilar, colaborar en la investigación y comunicarse correctamente con el paciente.

2. BUENA PRESCRIPCIÓN

1. Seleccionar bien el fármacos adecuado, incluyendo los no validados (“estar a la penúltima”).
2. Maximizar la seguridad, minimizando la yatrogenia (“lo no indicado, está contraindicado”).
3. Buscar el menor coste en el tratamiento.
4. Analizar las posibles alternativas válidas en términos particulares.
5. Explicarlo al paciente de forma comprensible, buscando su aprobación y su adhesión.
6. Seguir la evolución: farmacovigilancia, y evaluación real de la efectividad, eficiencia y adhesión del paciente (es decir, de la Calidad de la prescripción).

3.3 O USO RACIONAL DE FÁRMACOS

O uso racional de fármacos é uma das funções maiores das autoridades nacionais de regulação farmacêutica, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) e assim realçada por Rãgo et al (2014):

Os governos têm a responsabilidade de orientar e proteger seus cidadãos nas áreas onde eles não podem proteger-se a si mesmos. Os governos necessitam estabelecer fortes agências de regulação para assegurar que a produção, o comércio e o uso de produtos farmacêuticos sejam efetivamente regulados. Em ampla visão, a missão das agências nacionais de regulação farmacêutica é proteger e promover a saúde pública. A regulação de fármacos requer conhecimento científico claro e pericia dos campos medico, farmacêutico, biológico, químico e outros relacionados – todos aplicados por meio de um arcabouço legal para servir o bem público.

Os autores com base na OMS (WHO, 2003) apresentam a seguinte tabela:

Tabela 1. Funções de regulação de fármacos

Funções de autoridades de regulação	Pelo menos, as autoridades devem:
Autorizar a produção, importação, exportação, distribuição, publicidade e propaganda de produtos farmacêuticos	Assegurar que todas as atividades e seus antecedentes devem cumprir boas práticas de produção e demais práticas relacionadas
Emitir registros de produtos (para seu comércio)	Antes de os produtos serem comercializados, avaliar sua segurança, eficácia e qualidade
Inspecionar produtores, importadores, atacadistas e distribuidoras de produtos farmacêuticos	Controlar as unidades de produção e a cadeia de suprimentos incluindo o mercado informal e o comércio eletrônico para prevenir o comércio ilegal de produtos
Controlar e fazer a monitoria da qualidade e segurança de produtos no Mercado, pela coleta e análise de notificações de eventos adversos	Impedir que produtos falsificados, com padrões deficientes e perigosos sejam destinados ao público
Controlar a publicidade e propaganda de produtos	Prevenir que informação enganadora atinja o público e os profissionais de saúde
Prover informação independente sobre produtos aos profissionais e ao público	Evitar o uso irracional de fármacos
Fonte: Rãgo et al, adaptado com permissão de WHO (2003).	

Figueras (2009: 549-551) fez sintético artigo sobre o uso racional de fármacos, por ocasião dos 25 anos de definição deste conceito, que foi consolidado na Conferência de Peritos sobre o uso racional de fármacos em Nairóbi, 25 a 29 de novembro de 1985.

Esta definición contiene tres elementos clave para la utilización ideal de un fármaco, y de ella se desprenden tres afirmaciones que serán el eje de la presente revisión, a saber:

1. No siempre se requieren medicamentos para tratar una dolencia;
2. Prescribir es algo más que extender una receta con un nombre comercial, y
3. Es necesario implicar al paciente en su propio tratamiento.

Para se compreender verdadeiramente que nem sempre é preciso utilizar um recurso farmacológico para aliviar, ou mesmo curar um mal-estar ou uma afecção, impõe-se dar outra significação, ou estender a compreensão do que é o tratamento de um paciente:

Tratar a un paciente significa escucharle, observarle, conocer su entorno y valorar esta información como un todo (al fin y al cabo, en contra de lo que pretende la medicina superespecializada –incluso supersubespecializada– los seres humanos no somos huesos, corazones, intestinos o columnas vertebrales que andan sueltas, sino que somos personas que vivimos en un entorno concreto, con unos hábitos por lo general bien definidos, bastantes temores y cierta prisa). Identificar problemas teniendo en cuenta esta premisa y buscar soluciones de fondo, tiene numerosas ventajas:

- (1) mejoramos la confianza del paciente;
- (2) mejoramos la satisfacción del paciente;
- (3) llegamos al origen de su problema y le proponemos una solución verdaderamente etiológica, y
- (4) podemos evitar numerosos efectos indeseables innecesarios, eso sin tener en cuenta aspectos como el gasto ineficiente para el sistema o para la canasta familiar.

O entendimento do segundo aspecto revela a distinção entre prescrever e escrever uma receita.

El segundo componente de la definición de uso racional de los medicamentos tiene su importancia, revelada por numerosos estudios de utilización de medicamentos, realizados en los ámbitos más variados que uno pueda imaginar, desde hospitales punteros hasta los puestos de salud de las zonas más selváticas y aisladas. No sólo se utilizan medicamentos como primera aproximación a un problema de salud sin considerar antes y de manera preceptiva la posibilidad de aplicar tratamientos no farmacológicos, sino que muy a menudo, cuando se prescriben medicamentos, parece que se utilice una pauta fija sin tener en cuenta los principios generales de la farmacología.

E o autor finaliza, o que parece óbvio, mas necessário em todo o momento da atividade de um prescritor:

Recordar las bases de la farmacología para cualquier profesional que utilice fármacos debería ser, como mínimo, deseable, sino imprescindible. Por el bien de los pacientes y del sistema de salud.

Por fim, assinala-se quanto à observância do tratamento pelo paciente.

Cuando el paciente sabe qué le sucede, a qué se debe lo que le sucede, cuál será el abordaje terapéutico y por qué es importante que siga determinadas instrucciones o que se tome el medicamento de manera regular durante el tiempo que consideremos necesario, cuando el paciente es consciente de todo eso, se hace cómplice del prescriptor, participa en la toma de la decisión terapéutica, se anima a resolver sus dudas y la adherencia al tratamiento es claramente superior.

Assinalam Khan e Ara (2011) de modo aparentemente simplista que “a prescrição irracional é hábito difícil de curar. No entanto, a prevenção é possível”, e esta prevenção pode fazer-se por meio de doze intervenções chave para promover mais o uso racional de fármacos (WHO, 2002):

Intervenções Principais para Promover o Uso Racional de Fármacos

1. Um órgão nacional multidisciplinar, com mandato, para coordenar políticas de uso de produtos farmacêuticos;
2. Diretrizes clínicas com base em provas para prescritores sobre como tratar pacientes;

3. Listas de fármacos indispensáveis sobre tratamentos de escolha a ser seguidas na aquisição e distribuição de produtos farmacêuticos;
4. Comitês de farmacoterapêutica para acompanhar a qualidade do cuidado nos distritos saúde e hospitais sob sua jurisdição;
5. Instituição quanto a farmacoterapia com base em problemas nos currículos de graduação para prover melhor os futuros médicos sobre como prescrever;
6. Educação médica continuada nos serviços como exigência de exercício profissional para garantir que prescritores permaneçam aperfeiçoados quanto aos novos tratamentos;
7. Supervisão de trabalhadores na assistência à saúde, auditoria de prescrição, e retorno de informação aos prescritores a fim de ajudá-los no uso mais apropriado de fármacos;
8. Provisão de informação independentemente sobre produtos farmacêuticos (tal como diretrizes clínicas e boletins de informação farmacológica);
9. Educação ao público sobre produtos farmacêuticos para tentar reduzir o autotratamento inadequado e a procura de remédios, e aumentar a consciência acerca da importância da adesão;
10. Evitar incentivos financeiros perversos – como o de prescritores ganharem dinheiro com a venda de produtos farmacêuticos – que encorajam a prescrição excessiva de fármacos;
11. Regulação apropriada e posta em prática, particularmente a respeito de atividades de propaganda de produtos farmacêuticos pela indústria farmacêutica, sobre a autorização de funcionamento de pontos de distribuição de fármacos (farmácias, hospitais) e de exercício quanto aos trabalhadores da assistência à saúde, e sobre a disponibilidade de fármacos de prescrição obtidos sem receita;
12. Orçamento suficiente de governo para assegurar a disponibilidade de produtos farmacêuticos e de equipes de saúde;

Percebe-se que todas as intervenções são complexas, se entrelaçam, e ultrapassam os limites atuais da assistência farmacêutica nas redes de atenção à saúde, o que requer mudança nas relações de trabalho entre gestores e profissionais de saúde, particularmente, entres estes, os prescritores, com o propósito de avaliar o efetivo uso racional de fármacos, uma vez que eles estão apresentados nas denominadas listas de medicamentos essenciais, e sua utilização nem sempre tem concordância com a seleção realizada sob rigorosos critérios.

Há necessidade da instituição de indicadores de prescrição, modo de avaliar um aspecto da produção dos profissionais de saúde prescritores; por exemplo, instituiu-se no Reino Unido, e existe também em diferentes comunidades autônomas da Espanha, estes indicadores, que

podem ser construídos e adaptados para o nosso meio. Eles são, por exemplo, segundo Hemos Leído (2009):

Indicador de estatinas, centrado fundamentalmente en la prescripción de estatinas de bajo coste, simvastatina y pravastatina, frente al resto de estatinas. La justificación se basa en la orientación que la guía NICE realiza para el tratamiento del riesgo cardiovascular y modificación de lípidos.

Indicador de hipolipemiantes, igual que el anterior pero incluyendo la ezetimiba en el denominador.

Indicador de inhibidores de la bomba de protones, basado en la prescripción de omeprazol y lansoprazol de menor precio, frente al resto (excluyendo especialidades farmacéuticas de liberación retardada y combinados para la erradicación del *H.pylori*)

Indicador del sistema renina-angiotensina, teniendo como principio activo de elección los IECAS frente al resto, excluyendo las combinaciones, indicados para la hipertensión, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 incluidas en el NPCi. También se utilizan en la enfermedad renal crónica, para los cuales hay una guía de orientación en el NICE.

3.4. A REDAÇÃO DA PRESCRIÇÃO

Tratados de farmacologia básica e aplicada e de farmacologia clínica têm capítulos a respeito da redação da prescrição. Por exemplo, Benet (1996), no texto de Goodman e Gilman, e Lofholm e Katzung (2007) na obra editada por Katzung, capítulos sempre presentes em edições anteriores ou posteriores. Na obra de Goodman e Gilman, nas edições em português, os títulos eram: Princípios da Redação da Prescrição, em 1973, por Ewart A. Swinyard; Princípios da Redação da Prescrição e Instrução para Conduta do Paciente, em 1983, pelo mesmo autor; Princípios de Elaboração da Prescrição e Instruções para Garantir a Obediência dos Pacientes ao Regime Terapêutico, também por Swinyard, em 1987; Princípios da Confeção da Receita Médica e Instruções para Seguimento pelo Paciente, por Leslie Z. Benet, em 1991.

O conteúdo básico destes capítulos é mostrar a necessidade da exatidão de uma prescrição, como fazê-la, as responsabilidades do prescritor e instruções para que o paciente a siga, mas os textos recentes, como o de Lofholm et al (2007), já introduzem reflexões sobre fatores socioeconômicos, apontando para a prescrição de produtos genéricos e discussão quanto ao custo das prescrições. Neste último exemplo encontra-se a apresentação de fases racionais da prescrição assim designadas:

1 – Fazer um diagnóstico específico;

- 2 – Considerar as implicações fisiopatológicas do diagnóstico;
- 3 – Selecionar um objetivo terapêutico específico;
- 4 – Selecionar o fármaco de escolha;
- 5 – Determinar o regime patológico adequado;
- 6 – Elaborar um plano para o monitoramento da ação do fármaco e determinar o término da terapia;
- 7 – Planejar um programa de educação dos pacientes;

Ou seja, têm sido ampliadas, entre autores estadunidenses, as significações de uma prescrição.

No Brasil há um tratado – Terapêutica Clínica, de Rocha et al (1998), cujo capítulo inicial já apresenta a prescrição sob amplo contexto, o que constituiu importante contribuição para a prática profissional porque faz discussões éticas sob vários aspectos.

Não se pode deixar de fazer um comentário quanto à leitura inteligível, que deveria ser corretamente designada por cacografia; no país esta má escrita é conhecida por “letra de médico”, mas possivelmente está difundida em outras categorias profissionais, quando, naturalmente, é manuscrita. Kloetzel (2006:240), mesmo depois de quase meio século como professor de medicina, verberou:

Um vício ao qual a maioria da classe ainda não sucumbiu, mas que – quem sabe? – poderá alastrar-se, motivo suficiente para sérias preocupações. Face à triste exibição dos hieróglifos que diariamente são servidos à população, a ironia, a chacota são brandas demais, o troco mais que merecido é a indignação, a mais veemente.

É necessário um paciente trabalho, sem esperança de rápida resposta, para que os médicos entendam que culminar o ato médico com uma receita de garatuja é um desrespeito ao paciente e aos profissionais do cuidado, e assim uma infração ética.

A questão não está adstrita somente à escrita propriamente dita, mas há muitos problemas relacionados à técnica da redação. Iniciativa recente do Conselho Federal de Medicina, a partir de experiência prévia do Conselho Regional de Medicina do Estado da Paraíba, é preciosa contribuição para melhoria da qualidade da prescrição (Madruga e Souza, 2011).

Kloetzel (2006:242) faz também um alerta sobre a insuficiência da escrita médica por computação:

Já que ingressamos, corpo e alma, na era da comunicação eletrônica, é indiscutível que a solução lógica e natural seria a computadorização de toda a escrita médica, dentro e fora do hospital; todavia, não obstante os enormes avanços feitos, ainda não chegamos lá. Mesmo os sistemas CPOE (*computerized physician order entry*) celebrados nos Estados Unidos, embora possam atenuar ou mesmo eliminar problemas relacionados ao receituário, ainda não substituíram a obrigação de completar à mão as demais informações que têm de constar da prancheta do paciente [Edwards et al, 2004].

Não desconhecemos que há profissionais que em sua clínica privada deixam a receita por conta de uma impressora — palmas a eles! Mas não alimentemos grandes esperanças; dada a precariedade das condições de trabalho, o grande volume de serviço bem como o caráter itinerante da atividade médica, exercida não só num mas em múltiplos locais, o restante da atividade ambulatorial continuará esquecida da tecnologia moderna.

E recomenda quanto a uma política de melhoria da escrita médica:

Para partilhar a responsabilidade por uma política que muitos julgarão prepotente, a cooperação dos conselhos regionais [estaduais] (ou municipais) de saúde se mostrará decisiva, bem como uma atitude mais enérgica por parte dos usuários, devidamente conscientizados pelas entidades que militam em defesa do consumidor.

Não, de modo algum podemos fazer vistas grossas a uma situação de tamanho porte para a eficiência e a reputação da medicina.

3.5. PADRÕES DE PRESCRIÇÃO E ERROS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO PRESCRITOR

No Brasil não há estudos desta natureza, como, por exemplo, foram feitos em Riyadh, Arábia Saudita, cidade com oito milhões de habitantes. Em um número quase monográfico da *Eastern Mediterranean Health Journal* (2011) sobre padrões de prescrição no tratamento farmacológico no cuidado primário nesta cidade, há uma variedade de artigos sobre prescrição racional, erros de prescrição, comportamento do prescritor, erros de tratamento farmacológico, preditores de qualidade na prescrição de tratamento farmacológico, e efetividade de intervenções na prescrição de tratamento farmacológico de médicos de cuidados primários.

Passa-se a considerar, diante da amplitude do assunto, apenas os erros relacionados ao prescritor. Qureshi et al (2011), em revisão do tema, assinalam que:

os erros provenientes do processo de prescrição são um fator chave nos erros de tratamentos farmacológicos. A falta de conhecimento da parte do prescritor é uma causa de erro de tratamento farmacológico, por exemplo, quando o prescritor é inexperiente, usa protocolos terapêuticos não renovados ou não renova seu conhecimento com base em novas provas quanto a fármacos específicos. Médicos

frequentemente são exigidos a escrever uma prescrição quando o diagnóstico está longe de ser claro, e um padrão de prescrição ineficaz ou até mesmo uma terapêutica perigosa pode acontecer.

E apontam os problemas de prescrições insuficientemente escritas (ilegíveis, que levam a erros de interpretação de nomes de fármacos ou de marcas, ou doses incorretas, uso de abreviações em prescrições), desfechos clínicos adversos em razão de doses incorretas de fármacos que podem não ter uma relação direta entre causa e efeito, mas são atribuíveis a fatores de confusão em pacientes que estão em elevado risco de eventos adversos de fármacos, e assim propensos a erros de doses. Podem ocorrer também erros de tratamentos farmacológicos na referência e contrarreferência nos cuidados primários e secundários de saúde.

Os problemas assim têm múltiplas origens e precisam ser identificados em estudos permanentes, que são efetuados mesmo em sistemas de saúde com elevada qualidade advinda de muitos anos de desenvolvimento de padrões de prescrição. Recorde-se, por exemplo, que o British National Formulary tem mais de cinquenta anos de renovada apresentação.

O General Medical Council fez um estudo intitulado “Investigação da prevalência e causas de erros de prescrição na prática geral” (Avery et al, 2012) em que há uma figura que ilustra as causas de erro relacionadas ao desempenho do prescritor considerando os seguintes aspectos: aprendizado terapêutico; conhecimento de fármacos; conhecimento do paciente; percepção de risco; e saúde física e emocional.

Figura. Mapa que ilustra as múltiplas condições de produção de erros na categoria de “O prescritor”.

O estudo teve como objetos:

- Apresentar uma completa revisão sistemática dos erros de tratamento farmacológico no cuidado primário;
- Informar uma atual revisão sistemática Cochrane de intervenções no cuidado primário que almejavam a redução de eventos adversos relacionados a tratamento farmacológico;
- Investigar a prevalência, natureza e causas de erros de prescrição cometidos por clínicos gerais;
- Determinar a prevalência, natureza e causas de erros de monitoria para tratamentos farmacológicos prescritos que a requeriam;
- Explorar se a prevalência e a natureza de erros têm variedade de acordo com a formação dos clínicos gerais;

- Explorar se a prevalência e a natureza dos erros têm variedade de acordo com outros fatores que incluem os característicos das práticas clínicas em geral, de pacientes e de prescrições;
- Explorar como as práticas em geral incorporam informação de prescrições de alta de hospital e qualquer erro associado;
- Identificar que salvaguardas formais ou informais existem na prática geral para proteger pacientes contra dano em potência proveniente de erros de prescrição;
- Explorar sistemas que são usados, ou que podem ser usados, para notificar erros de prescrição na prática geral;
- Explorar o que pode ser singular à cultura da prática geral que tenha repercussão nos índices de erro de prescrição e notificação de incidentes;
- Fazer recomendações para a melhor prática médica, e de intervenções educacionais para reduzir os erros de prescrição na prática geral;

Para se conhecer realmente a questão em nosso meio é necessário fazer um estudo símile para que se almeje a instituição de padrões de prescrição cujo foco é a segurança do paciente.

3.6. UMA NOTA SOBRE A ARTE DA PRESCRIÇÃO

Jairo Ramos (1963), professor catedrático de Clínica Médica da Escola Paulista de Medicina, um dos criadores da Atualização Terapêutica na década de 1950, escreveu o texto “Ciência e arte da Terapêutica” que, transcorrido mais de seis décadas, tem admirável validade para os dias de hoje, e possivelmente para o futuro:

Apesar de extraordinários progressos no conhecimento da farmacodinâmica e dos adiantamentos técnicos que orientam as investigações neste terreno, o médico ainda usa processos bastante empíricos para avaliar a eficácia de certas drogas. A afoiteza que leva alguns clínicos ao uso excessivo e variado de muitas drogas, e para as novidades, não os detém no estudo das intoxicações, das contraindicações e da sensibilidade do doente para a droga empregada.

E esta arguta observação continua:

A preferência pelas novidades terapêuticas cria um ambiente psicológico de tal ordem intenso e impressionante que torna difícil avaliar os resultados que lhes devam ser diretamente atribuídos. De outra parte, nem sempre o médico tem espírito crítico para saber reagir às inovações que aparecem sem seguras bases farmacodinâmicas. Os sucessos de certas drogas e o seu esquecimento posterior, às vezes muito precoce, são exemplos do perigo de falsas interpretações ou de entusiasmos apressados, quando o médico não se preocupa em orientar criteriosamente suas indicações terapêuticas. Os entusiasmos, sem razão que os

justifiquem, são uma das principais causas de abusos e erros no exercício da profissão.

Não obstante os recursos técnicos ora existentes para avaliar com grande grau de certeza o balanço risco-benefício dos tratamentos farmacológicos e o conhecimento empírico das circunstâncias que envolvem o ato da prescrição, é necessário o desenvolvimento da arte de prescrever para se obter o melhor resultado para os pacientes.

É a conclusão que também chegou Fernando Monte (2014: 289), de modo igualmente atilado.

Existem os idealistas que acham que os programas de educação e adaptação intensificam a obediência à prescrição [Norell, 1979]. Outros mais realistas acham que há necessidade de melhor comunicação entre o médico e o paciente. Para obter resultados mais assertivos tem importância para o médico o conhecimento dos fármacos que o paciente tomou ou vem tomando; outro fator auxiliar seria a explicação das funções dos produtos prescritos e o propósito com que está sendo usado [Leventhal, 1965; Norell, 1979; Hulka, 1976]. A opinião mais sensata é a que a relação médico-paciente precisa de reciprocidade [Hulka, 1976], pois o entendimento entre o que pretende ajudar indicando os caminhos para a cura, e o que espera o auxílio será mais efetivo na base da compreensão do que da coerção.

Mas é preciso ter em mente os resultados do desenvolvimento da ciência médica já percebida por Aschner (1945), citado por Monte (2014:328), que considerou atuais as palavras dele ditas há quase setenta anos:

Hoje se vive uma era de extrema intolerância racionalista. Se vê a mudança de métodos simples tradicionais de cura em favor de um caminho mais esmerado, teorizante, de experimento e técnico, guiado por exagerada aplicação de ciências auxiliares tais como a física, química e fisiologia [...] Deve-se evitar seguir uma religião fanática tirada do zelo unilateral pela “explicação científica”, a qual já se aproxima da superstição moderna e do dogmatismo rígido [...] Nosso enfoque de método, epistemológico e prático, é totalmente unilateral, incompleto e, por consequência, desnecessário e destinado ao fracasso. . . A mais frequente e mais perigosa incompreensão, mesmo entre médicos altamente educados, é a crença nos fatos que podem ser controlados por medidas ou exames de laboratório... sinceramente, somente as menores e menos importantes partes de todos os processos da vida e da patologia podem ser medidos. . . Nossos métodos de controle, análise e medida ainda são tão toscos e primitivos se comparados com as intrincadas reações fisiológicas e patológicas do corpo.

4. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS: FUNDAMENTOS DE CONSTRUÇÃO E CRÍTICA DE APLICAÇÃO

Os denominados protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, em nosso meio, são mais comumente conhecidos, em língua inglesa, como *clinical practices guidelines*, expressão que pode ser traduzida por diretrizes de prática clínica ou diretrizes clínico-terapêuticas. Um conceito acolhido por especialistas é o do *Institute of Medicine* (IOM, 2011): “recomendações que pretendem tornar ótimo o cuidado do paciente que têm por base uma revisão sistemática de provas e uma avaliação de benefícios e danos e opções de cuidado alternativas”.

Mas antes de se aplicar uma revisão sistemática de provas para a melhor escolha de um tratamento, no caso farmacológico, dever-se-ia refletir sobre a variedade que se apresenta nas afecções clínicas e em pacientes específicos. Examine-se o argumento abaixo:

No clássico conceito da medicina como profissão, a prática médica é extensamente uniforme, por meio de um corpo compartilhado de conhecimento (teórico). A variedade origina-se da necessidade de aplicar este conhecimento teórico a pacientes específicos. No entanto, quando variantes clínicas e característicos de pacientes são levados em conta, a variedade é posta à margem. Não importa a origem de parte da variedade, pois é marcante que ela é encontrada para mostrar padrões nítidos por país, região, hospital e especialidade. Explicações para variedade são procuradas nas diferenças de opiniões ou entusiasmo por certos procedimentos entre médicos e nas diferenças em influências sociais e limitações por grupos de médicos. A variedade na prática médica não é algo ruim, por definição; sem variedade provavelmente não haverá progresso. Entretanto, é a desvantagem da variedade que atrai a atenção de terceiros. Testemunhos de variedade na prática médica sugerem a possibilidade de prestação de serviço inadequada, desperdício de recursos e mesmo dano real aos pacientes. (de Jong et al., 2010)

Daí decorre a necessidade assinalada pelos autores que deveria orientar uma prática de prescrição mais adequada, no que diz respeito à seleção de produtos farmacêuticos, segundo os característicos de segurança, efetividade, tolerabilidade, custo e simplicidade de uso deles.

A importância de reduzir o número de diferentes fármacos prescritos está na ideia de que médicos de família tornam-se mais [habitados] com eles, o que resulta em melhor qualidade de tratamento para os pacientes e custos mais baixos no cuidado à saúde. (de Jong et al., 2010)

Em consequência, para obter um equilíbrio entre a variedade e a aplicação de diretrizes terapêuticas, medite-se sobre a seguinte recomendação:

Concluímos que a introdução de diretrizes terapêuticas, embora provavelmente amenize o aumento na variedade, não a reduz. A introdução de diretrizes de modo isolado não é suficiente para mudar o comportamento e reduzir a variedade. Um passo adicional é intervir na rotina diária dos médicos, ao invés de usar regras e regulações. (de Jong et al., 2010)

É claro que é muito complexo intervir diária dos médicos, e muito mais fácil estabelecer regras e regulações quanto à prescrição farmacológica, não obstante, indispensáveis para o melhor atendimento do paciente.

Apesar da crescente introdução de diretrizes clínico-terapêuticas, não se deveria considerá-las verdades inquestionáveis. De um lado existem autores que a valorizam:

A quantidade e qualidade de pesquisa que orienta uma excelente prática de medicina de família aumentou intensamente nas últimas três décadas. Intensificou-se a confiança dos médicos de família para recomendar intervenções quanto a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e problemas de saúde. Também elevou-se a expectativa de nossos pacientes que nos trazem informações médicas recentes em suas consultas e as aplicam consistentemente, evitando a variedade inadequada. (Gass, 2010)

No entanto, a valorização destas diretrizes para grupos de pacientes com afecções definidas ou, em grande parte, consideradas problemas de saúde comuns, por exemplo, diabetes, hipertensão arterial, obesidade etc, atenua-se quando o médico analisa um caso individual:

As diretrizes de prática clínica são sínteses de relevante pesquisa de problemas clínicos. Os pacientes esperam que os médicos de família tragam conhecimento recente para discussão de seus problemas. O conhecimento com base na pesquisa clínica é exato para grupos de pacientes, mas incerto nos casos individuais. (Gass, 2010)

De outro lado, talvez a manifestação de um clínico dos dias de hoje, mas que se apoia na tradição da prática médica desde os fins do século XIX, pode ser percebida na observação infratranscrita (Upshur, 2010):

A arte da prática da medicina só é aprendida pela experiência; não é uma herança, não pode ser revelada. Aprenda a ver, a escutar, a sentir, a cheirar e saiba que a prática por si só pode torná-lo um perito, disse *sir* William Osler (1849-1919).

Ao citar Osler, Upshur (2010) comenta que ele:

exerceu a medicina em época que não existia diretrizes de prática clínica (DPC) e se elas tivessem existido, ele teria as seguido adequadamente como um bom médico. Eu penso que ele poderia ter sido até um tanto cético. Argumento contra a alegação

de que a boa medicina requer uso de DPC, pois: elas não englobam inteiramente todos os domínios da prática da boa medicina; os dados empíricos que examinam o uso de DPC não são persuasivos; múltiplos problemas conceituais permanecem com respeito à definição de uma boa diretriz de prática clínica.

Há quase vinte anos no Brasil iniciou-se a difusão da designada medicina com base em evidências (expressão que melhor seria traduzida por medicina com base em provas, do inglês *evidence-based medicine* – EBM), mas a sua extensão, mesmo nos países onde ela surgiu (Canadá) e logo desenvolveu-se (Reino Unido), ocorrem ressalvas, observadas pelo National Prescribing Center (NPC), do National Health Service (NHS), do Reino Unido:

O propósito da medicina com base em provas é assegurar que a tomada de decisão no cuidado a saúde incorpora a melhor prova disponível. No entanto, as provas devem ser usadas judiciosamente, levando em conta tanto a perícia clínica, quanto as necessidades e desejos dos pacientes. Depois de mais de vinte anos, o movimento EBM desenvolveu adequadamente sistemas e processos. Há sínteses de provas de elevada qualidade que abrangem muitas áreas da prática clínica. A Biblioteca Cochrane, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) e muitos outros produtores de diretrizes em todo o mundo usam enfoques metodológicos especificamente delineados para reduzir vieses nos dados. Em toda parte, os clínicos aprendem sobre EBM na graduação e pós-graduação. Entretanto, mesmo no Reino Unido onde a cultura EBM é forte, sua incorporação formal nos currículos de graduação de escolas médicas tem variedade. (National Prescribing Center, 2011:1)

Percebe-se que não se pode deixar de valorizar a perícia clínica (às vezes compreendida como arte médica), assim como as necessidades e desejos dos pacientes, ou seja, neste caso, pressupõe-se a ativa participação do paciente, sem a qual o bom resultado terapêutico, de obtenção demorada nas afecções crônicas e degenerativas, pode não ser obtido ou estar sempre insatisfatório.

A aplicação de uma diretriz clínica é antecedida por um processo de tomada de decisão, segundo o NPC, e não se faz de forma direta, facilmente inteligível, indubitável.

Quando se toma uma decisão, há tanta informação relevante disponível, que é impossível conhecer ou processá-la (a assim chamada racionalidade limítrofe). Usualmente, uma quantidade limitada de informação é selecionada para alcançar uma decisão aceitável, um processo conhecido como suficientemente satisfatório. Há dois processos chave usados na tomada de decisão, o sistema 1 e o sistema 2. O sistema 1 envolve decisões intuitivas, rápidas; o sistema 2 é um enfoque analítico deliberado usado para identificar informação que não é recuperada de pronto. Pessoas preferem usar o sistema 1, que é processado com menos esforço que o sistema 2. Na prática clínica, lacunas entre provas e ações podem ocorrer quando um clínico desenvolve um padrão de conhecimento que é então confiado para decisões usando o processo do sistema 1, sem a ativação de verificação do sistema 2 quando necessário. Aumentar a compreensão dos processos de decisão e das fontes comuns de erro poderiam ajudar os tomadores de decisão clínica a reduzir erros evitáveis e

aumentar a proporção de decisões que sejam *melhores*. (National Prescribing Center, 2011:1)

Outro cerne das diretrizes de práticas clínicas, e que antecede à sua complexa aplicação, está precisamente no momento de sua elaboração, e relaciona-se com os conflitos de interesses de quem as produzem, segundo a explanação de Scott e Guyatt (2011:29), que são entusiastas, como recurso para a prevenção deste e de outros vieses do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations*):

Diretrizes de práticas clínicas (DPC) servem para orientar a prática clínica, embasar programas de melhoria da qualidade pela geração de padrões clínicos e medidas de desempenho. Os clínicos só usarão recomendações e diretrizes se eles as percebem ter por base provas sem ambiguidades, aplicáveis nos cuidados de rotina. Apesar da proliferação de DPC, provas diretas da repercussão na qualidade do cuidado ou nos desfechos para os pacientes é limitada. Muitas explicações existem, incluindo percepções de vieses no desenvolvimento de recomendações de diretrizes. Um desses vieses inclui conflitos de interesses de integrantes do grupo que faz a diretriz, a validade e força das recomendações, e envolvimento de interessados externos e usuários finais. A gerência de conflitos de interesse, intelectual ou financeiro, requer: sua declaração completa; limitações para o apoio financeiro da indústria ou agência de regulação durante o desenvolvimento da diretriz; um grupo representativo que inclua integrantes sem conflitos; e somente integrantes livres de conflitos devem estar envolvidos na elaboração das recomendações da diretriz. Os grupos produtores das diretrizes devem considerar a adoção do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluations*) para assistir a determinação da validade e força das recomendações. Os integrantes do grupo que produz a diretriz devem procurar interação formal de interessados externos e usuários finais. Executar tais políticas visa a dar maior transparência e crédito à DPC, limitar debates de interpretação desnecessários e prolongados e promover o uso mais amplo das diretrizes.

Outros autores, influídos pelo método de elaboração de diretrizes clínico – terapêuticas do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e do IOM, propõem o uso de critérios adicionais para que uma DPC tenha crédito (Gaminde Inda et al., 2012). Inicialmente mencionam o propósito de *Guías de Práctica Clínica*, chamando a atenção não apenas para a variedade da prática, mas o aumento de custos da assistência à saúde a desigualdade no acesso ao sistema de saúde:

El objetivo de las GPC –y de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE)– es dotar al trabajo clínico de una fuerte base científica para lograr coherencia, eficiencia, efectividad, calidad y seguridad en la atención clínica. Se inician en un contexto de aumento de costes de la atención sanitaria, desigualdade nel acceso al sistema y enormes variaciones en la práctica clínica, debidas tanto a un uso excesivo, infrautilización o una mala utilización de la atención clínica. (p.2)

E frisa a contribuição do SIGN:

Queremos señalar que em el documento sobre “elaboración de Guías” Del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se afirma que: “Hay que recordar que las Guías de SIGN pretenden ayudar a tomar decisiones em la clínica no a reemplazarlas. Las guías no tienen la respuesta para cada una de las posibles preguntas clínicas, ni garantizan un resultado correcto en cada una de las situaciones. La decisión última sobre un determinado procedimiento clínico o tratamiento dependerá siempre de la situación individual de cada paciente, sus circunstancias y deseos, y el juicio clínico del equipo sanitario (p.8)

E apresenta didaticamente os critérios de crédito de uma diretriz clínico – terapêutica:

Caja1. Criterios de credibilidad de las GPC según el Informe “Clinical Practice Guidelines We can Trust”.

Para tener credibilidad las GPC deberían:

- Basarse en una revisión sistemática de la evidencia disponible.
- Estar desarrolladas por un grupo multidisciplinario de expertos informados y representantes de los grupos clave afectados.
- Tener en cuenta a los subgrupos importantes de pacientes y las preferencias de estos, según corresponda.
- Basarse en un proceso explícito y transparente que minimiza la distorsión, los sesgos y los conflictos de interés.
- Proporcionar una explicación clara de las relaciones lógicas entre las diferentes opciones de tratamiento y los resultados en salud, y proporcionar índices tanto de la calidad de la evidencia como de la fuerza de las recomendaciones.
- Reconsiderarse y revisarse según corresponda cuandolas nuevas pruebas disponibles justifiquen la modificación de las recomendaciones. (Gaminde Inda et al., 2012:9)

Existem questões subjacentes ao emprego de revisões sistemáticas e de meta-análises destes estudos, e que orientam a produção de uma diretriz de prática clínica, que foram objeto de considerações relevantes, conforme Delgado Rodriguez et al., (2006:484).

Muchos consideran al metaanálisis como un subproducto, una investigación de menor calidad, parasitaria de los estudios originales em los que se basa. Sin necesidad de hacer un panegírico, conviene recordar que el paradigma científico que gobierna la ciencia es esencialmente inductista. Bajo este modelo de pensamiento, es necesario repetir un estudio y confirmar sus resultados antes de que sus conclusiones sean aceptadas por la comunidad científica. La repetición de las investigaciones da entrada a la variabilidad en os resultados, y si ésta es excesiva ocasiona nuevos estudios que intentan clarificar el tema.

As agências de avaliação de tecnologias e órgãos conexos a esta atividade são absolutamente necessárias no fornecimento de subsídios que levam à geração de uma diretriz de prática clínica:

La búsqueda de procedimientos eficaces y coste-eficientes ha motivado que la administración sanitaria pública cree agencias de evaluación de tecnologías, en las que se utiliza de manera rutinaria la revisión sistemática. Es claramente una

finalidad de salud pública, en las que se someten a escrutinio procedimientos diagnósticos, terapéuticos y de prevención, con vista a la emisión de informes en los que se recomiende lo más acertado según la información existente hasta el momento. Esto ha sido una consecuencia positiva de la difusión de las técnicas de revisión sistemática. (Delgado Rodriguez et al., 2006:485)

Entre estes órgãos tem vulto a Colaboração Cochrane existente em muitos países, inclusive no Brasil, que, contudo, têm seus estudos aplicáveis ao terreno da assistência, desconsiderando a possibilidade da busca de causas, que especialmente é obtida por estudos de observação.

De hecho, la existencia de organizaciones, como la colaboración Cochrane, centrada en los ensayos clínicos, favorece que la mayor parte de los metaanálisis que se publiquen no tengan repercusión directa sobre la salud pública, sino sobre el terreno asistencial, en los que es mucho más habitual La realización de estudios experimentales. Al proceder así eliminan la posibilidad de aplicar el procedimiento al que se ha considerado el fin más noble de la epidemiología, la búsqueda de las causas, en la que priman los estudios de observación. (*idem*, p. 485)

O conteúdo de protocolo clínico está bem sintetizado por Ribeiro (2010:351):

De uma forma sumarizada, o processo de desenvolvimento de diretriz/protocolo deve seguir oito pontos importantes: (1) refinar os tópicos/questões; (2) realizar uma revisão sistemática (após a identificação dos estudos e sua avaliação crítica, com síntese da evidência, a evidência deve ser graduada); (3) elaborar cenários diferentes e desenvolver modelos de recomendações; (4) estabelecer recomendações para pesquisa e atualização da diretriz/protocolo; (5) garantir a revisão por pares (circule a diretriz/protocolo amplamente entre especialistas, organizações profissionais, escritórios regionais, etc.); (6) planejar a disseminação da diretriz/protocolo incluindo localização e avaliação (lembrar que a disseminação envolve mais do que a distribuição física da diretriz/protocolo); (7) completar a documentação do processo de desenvolvimento da diretriz/protocolo; (8) e submeter o rascunho da diretriz/protocolo a um grupo diretivo para aprovação do texto.

Ademais, apresenta os instrumentos de avaliação, entre eles o SIGN (p.352), assinalado acima, que teve recentemente um aperfeiçoamento (SIGN, 2014):

Inúmeros autores propuseram várias estratégias de avaliação crítica de revisões sistemáticas. Como a construção de Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos segue grande parte dos procedimentos e passos da elaboração de uma revisão sistemática, estes foram incorporados e adaptados para a orientação de avaliação crítica de uma diretriz clínica. Dentre os instrumentos mais confiáveis, testados e recomendados encontram-se: o (1) a Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE), (2) o checklist elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), (3) e outro elaborado pela Agência de Pesquisa e Qualidade no Cuidado à Saúde - Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) / National Guideline Clearinghouse (NGC).

Rede Escocesa Intercolegiada de Diretrizes (Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN) – Colaboração AGREE

A colaboração AGREE constitui uma ferramenta genérica de apoio aos elementos envolvidos no desenvolvimento e utilização de normas de orientação clínica (diretrizes clínicas) para a avaliação da sua qualidade metodológica. Este instrumento foi elaborado pela SIGN, que também apresenta uma “proposta de 50 passos” de como elaborar uma diretriz clínica de qualidade. Por qualidade das diretrizes clínicas entende-se a confiança em como os vieses potenciais do seu desenvolvimento foram adequadamente abordados e em como as recomendações possuem validade interna e externa e são exequíveis na prática. Este processo implica levar em consideração os benefícios, riscos e custos das recomendações, bem como as questões práticas com elas relacionadas. Assim, a avaliação inclui juízos de valor sobre os métodos usados no desenvolvimento das normas, sobre o conteúdo das recomendações finais, bem como sobre os fatores associados ao seu acolhimento pelos potenciais utilizadores. O instrumento AGREE, desenvolvido através de discussões entre investigadores de vários países com larga experiência e conhecimentos extensos no domínio das normas de orientação clínica, avalia tanto a qualidade do enunciado como a qualidade de alguns aspectos intrínsecos às recomendações. Permite avaliar a validade esperada da norma, ou seja, a probabilidade de atingir os resultados finais pretendidos. (Ribeiro, 2010:352)

Autores da Alemanha indagaram sobre o problema da influência da indústria farmacêutica na produção de diretrizes de prática clínica, considerando inicialmente:

As recomendações nas diretrizes clínicas têm por base achados de ensaios clínicos e opinião de peritos. Diretrizes clínicas são auxílios à decisão, sistematicamente desenvolvidos, quanto ao tratamento médico apropriado de afecções específicas. Elas podem servir como base para médicos e pacientes ao fazer decisões conjuntas bem informadas. Diretrizes são também consultadas por pagadores no sistema de cuidado à saúde em assuntos concernentes a reembolso e por advogados, em casos de má prática médica. As diretrizes são usualmente divulgadas por sociedades médicas ou órgãos do governo. (Schott et al., 2013:575)

Mas ressaltam um aspecto da elaboração de diretrizes que ainda tem relevância: as opiniões pessoais de membros do comitê de peritos que as elaboram, que podem produzir até recomendações incompatíveis relacionadas a situações de conflitos de interesses desses peritos.

As recomendações contidas nas diretrizes frequentemente não têm por base boas provas oriundas de ensaios clínicos, mas sim opinião de peritos ou “padrões de cuidado”. Especialmente quando dados de ensaios clínicos adequados estão indisponíveis, as opiniões pessoais dos membros do comitê de peritos podem influir na recomendação que aparece na diretriz é inteiramente possível que dados idênticos possam ser interpretados de modos opostos por diferentes peritos com ou sem conflito de interesses. (*idem*, p.575)

E assim, os autores germânicos estão de acordo com um movimento de pesquisadores de várias partes para que se atinja a situação ideal: a exclusão da atuação de peritos que tenham qualquer tipo de conflito de interesse.

Esforços intensivos estão agora em andamento em muitos países para reformar o processo de desenvolvimento de diretrizes. Uma chamada foi emitida para autores de diretrizes para que declarem transparentemente seus conflitos de interesse que surgem de ligações financeiras com empresas farmacêuticas. Uma chamada separada e contrastante também foi divulgada para aceitação como autores de diretrizes somente pessoas sem ligações de nenhum tipo com a indústria. O Instituto de Medicina, um órgão assistente que aconselha o governo dos Estados Unidos, recomendou que: pessoas com conflitos de interesse deveriam, em geral, ser excluídas do desenvolvimento de diretrizes, e que o patrocínio direto de elaboração de diretrizes por empresas farmacêuticas deve ser proibido. (*idem*, 2013:581)

Lenzeret al (2013) não têm dúvidas que os conflitos de interesse, muitas vezes desconhecidos, de elaboradores de diretrizes clínicas por suas ligações com a indústria farmacêutica podem gerar sérios danos aos pacientes e dilema para os médicos:

Diretrizes de prática clínica devem apoiar médicos pela identificação e difusão das práticas de cuidado à saúde mais cientificamente sensíveis. Quando desenvolvidas rigorosamente, este empreendimento melhora o cuidado do paciente e eleva a profissão para seu ideal científico. Entretanto, conflitos de interesse financeiro disseminados entre autores e patrocinadores de diretrizes de prática clínica, tornaram muitas diretrizes em instrumentos mercadológicos da indústria. Conflitos financeiros são dominantes, subnotificados, influentes na metodologia e desenfiados ao longo do tempo. Diretrizes com vieses podem causar sérios danos a pacientes enquanto criam um dilema para médicos, que podem enfrentar consequências legais ou profissionais quando eles não escolhem seguir diretrizes que eles não confiam. Tais diretrizes falham em por as necessidades dos pacientes em primeiro lugar e ao invés disso protegem rendas e preservam ideologias.

A questão de conflitos de interesses deve ser debatida por toda a sociedade pois se trata de criar e manter a confiança dela em um sistema de saúde, que tenha como primazia a segurança dos usuários (Kopp, 2013:573).

O interesse primário tanto de médicos, como de pacientes, está no ótimo cuidado médico com base no conhecimento científico atual, com a intenção de evitar dano. O sistema de cuidado à saúde ideal tem: tomadores de decisão que estabelecem condições de atuação de acordo com os valores da sociedade inteira; a pesquisa médica, que cria o conhecimento e o torna acessável; o treinamento profissional e a educação continuada, que torna médicos capazes de lidar com a informação criticamente. A opinião pública é sensível ao risco da influência indevida nos médicos provenientes de interesses de terceiros e de conflitos de interesse deles. Uma discussão racional, em andamento, deste risco, é importante se a confiança no sistema de saúde quer ser mantida.

Um aspecto complexo é o estabelecimento de diretrizes de prática clínica para os pacientes que têm comorbidades e múltiplas doenças. Trata-se de uma limitação muito importante de diretrizes, uma vez que é frequente, mesmo em quem não atingiu idade considerada idosa, no Brasil sessenta anos, a existência de afecções concomitantes e que requerem, além de intervenções não farmacológicas cuidadosas, o emprego de vários fármacos, consequentes a

prescrições de especialistas que não interagem entre si, e sem o cuidado íntegro de supervisão de um médico generalista.

De acordo com Bernadeu-Wittelet al (2014:389):

Las evaluaciones sobre la aplicabilidad de las GPC a los pacientes con comorbilidad y pluripatología han analizado las siguientes dimensiones: inclusión de la comorbilidad/pluripatología, formulación de recomendaciones específicas y evaluación de la calidad de la literatura científica sobre comorbilidad, abordaje de la carga que implica el seguimiento de las recomendaciones, las preferencias de los pacientes y la polimedicación. Estas evaluaciones nos muestran que las actuales GPC en general están elaboradas principalmente sobre un único problema de salud. En los escasos estudios que abordan aspectos de comorbilidad lo hacen sobre la que comparte la misma base fisiopatológica, sin contemplar habitualmente más de 2 enfermedades simultáneamente. Además, los autores de las GPC encuentran dificultad para localizar estudios que respondan preguntas sobre la atención a pacientes con comorbilidad y, cuando se localizan, estos son de peor calidad.

Apresentam um exemplo da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC; EPOC – *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*) com base em trabalhos da *American Thoracic Association* e da *European Respiratory Society*, tendo em conta a referência GRADE e as propostas da nova versão do instrumento AGREE, com a intenção de definir:

- a) Alcance e propósitos da DPC;
- b) Perguntas clínicas e importância dos desfechos de interesse;
- c) As intervenções disponíveis e a avaliação da literatura;
- d) Avaliação da qualidade de provas;
- e) Valores de preferências;
- f) Balanço benefício- risco / carga de doença para se avaliar o benefício ou o dano líquido;
- g) Formulação de recomendações;
- h) Edição, difusão e execução;

Um paciente do sexo feminino, de 78 anos, com diabetes tipo II com mais de dez anos de afecção, artrose, DPOC, com cardiopatia isquêmica e fumante. Se forem aplicadas as DPC vigentes no NICE, ela poderia receber 11 fármacos ou mais, 9 conselhos sobre autocuidado e necessitar de mais de 40 contatos anuais com o sistema de saúde

Tabla 4 Guía para desarrollar GPC sobre comorbilidad e implicar a los pacientes en su desarrollo y aplicación

Pasos	Cómo	Caso de la EPOC
1. Definir todos los problemas de un determinado paciente	- Preguntar a los pacientes - Revisión bibliográfica	- Definición del problema principal para los pacientes (disnea, edemas, depresión)
2. Ordenar por orden de importancia los desenlaces de interés para el paciente con pluripatología (reducción de hospitalizaciones, mejora de la disnea)	- Utilizar herramientas para explicitar valores y preferencias (escala analógica visual)	- Técnicas para priorizar entre disnea, hospitalizaciones, etc.
3. Definir las posibles intervenciones	- Revisión bibliográfica (priorizar revisiones sistemáticas) apoyada por expertos sobre qué puede funcionar	- LABA, diuréticos, betabloqueantes, antidepresivos (hasta qué punto el paciente estará dispuesto a tomar algunas medicaciones únicamente)
4. Evaluar si los beneficios y riesgos difieren entre las diferentes poblaciones (sobre todo en las que presentan comorbilidad)	- Evaluación de subgrupos/heterogeneidad - ¿Los ensayos incluyen subgrupos y estos tiene sentido? - ¿Fisiopatología diferente? - Aplicabilidad de la evidencia	- LABA pueden empeorar la disnea en pacientes con COPD e insuficiencia cardíaca El tratamiento de la disnea mejora la depresión
5. Evaluar el mayor beneficio neto posible (con relación a los daños, inconvenientes y valores y preferencias) en las diferentes poblaciones y presentar los resúmenes de la evidencia al panel que debe realizar las recomendaciones	- Juicios sistemáticos sobre los beneficios frente a los posibles riesgos después de considerar todas las intervenciones - Explicación a los pacientes	- Betabloqueante con mayor beneficio neto en la población de interés - Tratamiento antidepresivo es la 2.ª opción con mayor beneficio neto - LABA y diuréticos beneficio neto inferior a betabloqueantes. Pacientes podrían priorizar tomar solo betabloqueantes y antidepresivos

LABA – *long-acting betaagonist*; CPOD – *chronic pulmonary obstructive disease*;

A insuficiência de diretrizes clínicas não existe apenas em situações de morbidade múltipla, e foi verificada no cuidado primário de saúde, de acordo com Steel et al (2014:1252):

A aplicabilidade de guias de prática clínica ao cuidado primário tem sido contestada para afecções específicas tais como hipertensão e depressão e preocupações surgiram acerca de diretrizes que promovem tratamento excessivo em populações de baixo risco. Até agora, provas de uma avaliação sistemática da relevância para o cuidado primário de diretrizes editadas estão ausentes. Aproximadamente dois terços da pesquisa citada de apoio às recomendações de diretrizes para o cuidado primário do *National Institute for Health and Care Excellence* foi de relevância incerta para pacientes de cuidado primário, com pouca ou nenhuma compreensão de sua incerteza. Grupos de desenvolvimento de diretrizes devem identificar nitidamente que recomendações são pretendidas para o cuidado primário e incertezas quanto à relevância de provas de apoio para os pacientes de cuidado primário para evitar, em potência, tratamentos excessivos e eventos adversos.

O diagnóstico excessivo, decorrente de ampliações dos chamados fatores de risco, induzem tratamentos excessivos, tema que será tratado em capítulo subsequente deste estudo.

A formulação de uma diretriz para qualquer afecção depende da boa qualidade de estudos sobre a afecção para a qual se quer propor intervenções, de modo geral, farmacológicas. Os

problemas (por exemplo, controversões entre recomendações para grandes populações e decisões para pacientes individuais) ao se produzir uma diretriz foram tratados de forma completa no *Annals Internal Medicine* a respeito de diretriz sobre colesterol do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association*, e apresentam-se excertos, traduzidos para o espanhol, por Fernández Oropesa (2014):

Algún debate sobre las guías es de esperar: las guías abordan decisiones clínicas complejas que incluyen alternativas, excepciones e incertidumbres. Los autores de las guías deben integrar múltiples estudios, algunos de los cuales tienen limitaciones metodológicas y resultados contradictorios. Son raros los estudios de gran calidad que ponen a prueba la intervención en todos los escenarios en los que la guía es de aplicación. Además, las guías van dirigidas a poblaciones amplias, pero los clínicos deben tomar decisiones sobre pacientes individuales, que a menudo no se ajustan a los perfiles generales. Los intentos de estandarizar la práctica en situaciones complejas constituyen la base de la controversia (...) Desafortunadamente, muchas guías no contienen recomendaciones en términos de beneficios, daños y costes que orienten la toma de decisiones. Aun que los ensayos clínicos proporcionan datos críticos sobre la eficacia, las recomendaciones no deben descansar solo en los resultados de éstos, sino también en la evaluación de los beneficios y perjuicios de las alternativas existentes (...)

Quando recomendações de uma diretriz ganha os meios de comunicação de massa, novas questões surgem.

Aun que algunas controversias sobre las recomendaciones de las guías están justificadas intelectualmente por la complejidad de la tarea y las limitaciones de las evidencias disponibles, a menudo existen factores sociales y emocionales que magnifican la disputa de forma innecesaria. La publicación de las guías relevantes se ha convertido en acontecimientos mediáticos que están sincronizados con grandes encuentros científicos y publicaciones en las principales revistas (...) Los comités que implementan las guías son limitados, por lo que muchos expertos quedan fuera del proceso. La sobreatención de los medios que acompaña la publicación de las guías da la oportunidad, a los excluidos, de tener su minuto de gloria. Además, el ciclo de noticias 24/7 y la blogosfera proporcionan ilimitadas ocasiones para magnificar los desacuerdos y provocar debates en los que se presta poca atención a los matices que respalda cada posición (...)

Uma vez que diretrizes clínicas procuram ter por base estudos realizados sob a medicina com base em provas (*medicina basada en evidencia* – MBE), os opositores dela tendem a criticá-las, mas esquecem que a tomada de decisão clínica, no caso em apreço, a prescrição farmacológica, envolvem outros elementos, conforme o comentário de Fernández Oropesa (2013), muito equilibrado, e que reconhece a necessidade de se aplicar uma diretriz com base em provas, sob enfoque multidisciplinar:

Los detractores de la MBE la acusan de ser un movimiento propio de amanuenses que, lejos de la práctica clínica, pretenden imponer su visión, olvidando que la toma

de decisiones clínicas debe considerar otros elementos de juicio tan importantes como la evidencia, como son la experiencia previa de quien tomará la decisión, las circunstancias en que ocurre la situación clínica (incluyendo costes, recursos disponibles y situación clínica general) así como las preferencias y valores del paciente involucrado o su familia. Practicar una Medicina basada en la mejor evidencia disponible exige, como mínimo, estar al día, lo que a su vez supone manejar con soltura las fuentes de información, tener habilidades de lectura crítica de la literatura científica y de evaluación de su calidad. Un reto difícil para afrontar de forma individual y que, por tanto, es aconsejable abordar desde la óptica de un equipo multidisciplinar.

5. DIAGNÓSTICOS EXCESSIVOS/ TRATAMENTOS EXCESSIVOS E SEUS ANTÍDOTOS

5.1 A QUESTÃO DO DIAGNÓSTICO EXCESSIVO E SEU SUBSEQUENTE TRATAMENTO EXCESSIVO

Há muitos artigos em periódicos, nos últimos anos, e alguns livros que tratam do crescente problema, já com feições de epidemia, do diagnóstico excessivo (*overdiagnosis*; *sobrediagnóstico*) e sua consequência, o tratamento excessivo (*overtreatment*; *sobretratamiento*). Introduz-se o tema, pois tem relação indireta com o objeto desta tese, uma vez que prescritores do SUS do município de São Paulo não têm ainda à disposição diretrizes clínico-terapêuticas adequadas aos cuidados primários de saúde, e ademais, têm outros vínculos, particulares ou não, e assim sujeitos à influência da indústria farmacêutica e de sociedades científicas com estreitas ligações com ela.

Apresenta-se excertos de um excelente texto do blog *Sano y Salvo*, dedicado à segurança do paciente na Atenção Primária, de Ángel Maderuelo (2012a).

Cada vez con mayor frecuencia se detectan enfermedades que nunca producirán síntomas importantes ni la muerte prematura del paciente. Este fenómeno denominado sobrediagnóstico (*overdiagnosis*) conlleva a que personas sanas o con bajo riesgo de desarrollar una enfermedad sean etiquetadas de enfermas, se les someta a pruebas innecesarias y se les prescriba un tratamiento para toda la vida, pudiéndoles causar más daño que beneficio. Paralelamente se produce un gasto de recursos que podrían utilizarse para tratar o prevenir enfermedades auténticas. Se estima que en los Estados Unidos pueden ser desperdiciados anualmente más de 200 mil millones de \$ en tratamientos innecesarios.

O autor identifica várias afecções que têm expressão no SUS paulistano:

La evidencia sugiere que el problema puede afectar a un número importante de patologías como asma, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, cáncer de mama, enfermedad renal crónica, diabetes gestacional, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cáncer de pulmón, osteoporosis, cáncer de próstata, embolismo pulmonar o cáncer de tiroides. (Ángel Maderuelo, 2012a)

As fontes de diagnóstico excessivo, de pronto, são percebidas na valorização que se dá aos testes de rastreamento em pessoas assintomáticas, o uso de testes diagnósticos cada vez mais sensíveis nas pessoas que consultam por algum problema (a atitude injustificável de solicitação de um número exagerado de exames de complemento ou de diagnóstico de

imagem que não têm relação com o problema que levou a pessoa à consulta), os achados ao acaso para os quais já se criou um termo curioso, que tem lógica – *incidentalomas*, que não significa apenas tumor ou neoplasia incidentais, ou seja, secundárias, que até então nada causavam, desconforto, mal-estar ou doença em quem apresentava descoberta superveniente.

Acrescente-se a isso a ampliação dos limites na definição das doenças e a redução dos umbrais de tratamento. Segundo o autor,

Estas causas son alimentadas por otros factores que están incrustados en lo profundo de la cultura de la medicina y de la sociedad:

- Los cambios tecnológicos que al detectar cada vez más pequeñas “anomalías” incrementan la prevalencia de cualquier enfermedad.
- Intereses comerciales y profesionales. Las industrias que se benefician de expansión de los mercados relacionados con el diagnóstico y el tratamiento tienen una gran influencia en la profesión médica y la sociedad en general a través de vínculos financieros con grupos de profesionales y de pacientes, financiando campañas de sensibilización de enfermedades, actividades de formación continuada y fundaciones de investigación.
- Los miembros de los paneles de expertos que elaboran guías de práctica clínica e introducen cambios en las definiciones de la enfermedad o en los umbrales de tratamiento a menudo tienen vínculos económicos con empresas que obtienen beneficios con la ampliación de los mercados.
- El interés de algunas sociedades profesionales en maximizar el grupo de pacientes dentro de su especialidad.
- La medicina defensiva. Los profesionales pueden ser castigados por no “reaccionar” ante los signos tempranos de la enfermedad, sin embargo no suelen ser objeto de sanciones por el sobrediagnóstico.
- Las creencias culturales de que “más es mejor” y de que la detección temprana que no tiene riesgos, a pesar de que mayor atención está asociada a mayores daños.

Enfrentar estas causas requer ações de grande intensidade na sociedade, mas é necessário discutir com médicos e outros profissionais de saúde, no seu dia a dia de trabalho, seja nas unidades básicas de saúde, nos ambulatórios de especialidades ou nos hospitais.

Moynihan et al (2012) apresentaram propostas para prevenir o diagnóstico excessivo e assim interromper danos para quem está sadio. Angel Maderuelo (2012b) assim o comentou:

En él se alertaba de la creciente frecuencia del diagnóstico de enfermedades cuya sintomatología o evolución no hubieran deparado problemas importantes para el paciente. Al contrario, el simple hecho de detectarlas puede generar una cascada de intervenciones, tanto diagnósticas como terapéuticas, que pueden producir más daño que beneficio, además de estigmatizar a la persona con la etiqueta de enfermo y provocar un gasto de recursos innecesario. Entre las acciones propuestas para hacer frente a este problema se planteaba la difusión de procesos o enfermedades concretas con riesgo de sobrediagnóstico. En esta ocasión nos hacemos eco de los

problemas de salud, referidos en dicho artículo, en los que se ha evidenciado sobrediagnóstico.

Entre os muitos problemas relacionados no artigo e comentados no blog, selecionamos alguns deles mais expressivos:

Cáncer de mama.

Una revisión sistemática de 2009 concluyó que hasta un tercio de todos los cánceres detectados por pruebas de cribado podrían ser sobrediagnóstico. El problema es que a pesar de la evidencia de sobrediagnóstico, actualmente es imposible distinguir entre los cánceres que producirán daño y los que no lo harán.

Asma.

Algunos estudios sugieren que puede haber un sobrediagnóstico de casi un 30%, de los que el 66% estaría tratado innecesariamente. Igualmente el 30% de los pacientes tratados con corticoides inhalados no tenían una indicación clara.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

El sobrediagnóstico de este problema es especialmente preocupante porque afecta a niños que no pueden pronunciarse sobre lo apropiado de una etiqueta que puede cambiar permanentemente sus vidas. Se ha observado que los niños nacidos en diciembre tuvieron una probabilidad de diagnóstico un 30% mayor y una probabilidad de recibir medicación un 40% mayor que los nacidos en enero.

Na prática clínica habitual em nosso meio, as afecções abaixo citadas têm grande importância, e por isso o diagnóstico excessivo delas, do qual não se tem ideia por não existirem pesquisas, deve ser preocupante e induzem a tratamentos desnecessários, com consequências que não foram avaliadas. Ainda Ángel Manderuelo (2012b):

Otros procesos afectados también por el sobrediagnóstico son los siguientes:

- *Hipertensión arterial.* Si la monitorización ambulatoria se toma como patrón de referencia, las decisiones de tratamiento basadas sólo en determinaciones de presión arterial realizadas en la consulta o el domicilio del paciente podría dar lugar a un sobrediagnóstico importante.
- *Hipercolesterolemia.* Hasta un 80% de las personas con cifras de colesterol cercanas a las normales y con tratamiento de por vida podrían ser sobrediagnóstico.
- *Osteoporosis.* La ampliación de la definición puede suponer daño para muchas de las mujeres con bajo riesgo y que son tratadas.
- *Cáncer de próstata.* El riesgo de que un cáncer detectado por la prueba del antígeno prostático específico sea sobrediagnóstico puede ser mayor del 60%.
- *Cáncer de pulmón.* El 25% o más de los cánceres de pulmón detectados mediante pruebas de cribado pueden ser sobrediagnóstico.

O tema tem enfoque recorrente também no blog *El Rincón de Sísifo* (Fernández Oropesa, 2013; 2014), cujo, magnífico título alude ao esconderijo da personagem mitológica Sísifo, considerando-se que “Os mortais têm a liberdade de escolha, devendo, pois, concentrar-se nos

afazeres da vida cotidiana, vivendo-a em sua plenitude, tornando-se criativos na repetição e na monotonia.” (Wikipédia, 2014). É a atitude que deveríamos ter no trabalho sanitário, mesmo em condições adversas.

El artículo de hoy es la traducción/adaptación de un editorial del *British Medical Journal* firmado por Paul Glasziou, Ray Moynihan, Tessa Richards y Fiona Godlee en el que estas influyentes personalidades hacen una **reflexión** pública sobre lo acontecido en los últimos años en la medicina, en los cuales una enloquecida e **interesada** carrera hacia ningún sitio, ha **modificado** la definición de algunas enfermedades y los valores de los marcadores que utilizamos para **etiquetar** a las personas como enfermas. El resultado de este **desvarío** es el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. Valga como **muestra** un botón: en EE. UU. el 70% de la población tiene prescrito al menos un fármaco. Más de la mitad, 2. Y el 20% 5 o más. ¿Es esto **necesario**? ¿Hacia **dónde** vamos? En este contexto, los autores del editorial -antesala de una serie de artículos a los que seguiremos la pista- ponen el dedo en la llaga, señalando las **causas** y proponiendo soluciones. Se sigue, en otra vertiente, la estela de movimientos como Mírame: diferénciate que abogan por una medicina más humana, razonable y razonada.

Para nosotros, la palabra clave del post de hoy es **escepticismo**. A diario hablamos con médicos que *se han tragado* sin más las cifras objetivo de cLDL, HTA o HbA1c, por poner ejemplos conocidos. Es hora de **cuestionarnos** quién da las directrices, con qué rigor y qué intereses se esconden tras las mismas. Es hora de recuperar la **frescura** y hacernos preguntas básicas ¿por qué? ¿para qué? ¿para quién? ante el *maré magnum* de pruebas diagnósticas y herramientas terapéuticas que tenemos a nuestra disposición. La crisis, con su **letal** carga de recortes, puede ser una buena excusa. Pero hay otra mejor: el interés del **paciente**.

E prossegue o autor do blog, Carlos Fernández Oropesa:

Lo dejamos aquí por hoy. Esto dicen Glasziou, Moynihan, Richards y Godlee...

“Un motivo creciente de frustración en medicina clínica es que ahora estamos tan ocupados abordando la proliferación de factores de riesgo, *incidentalomas*, que no tenemos tiempo de atender de forma apropiada a aquéllos que están verdaderamente enfermos. Como la definición de enfermedades comunes como la diabetes y la enfermedad renal se han expandido y las categorías y límites de los trastornos mentales han aumentado, nuestro tiempo y atención hacia los más enfermos y vulnerables ha disminuido. Demasiada medicina está perjudicando a los enfermos y los sanos.

[...]

Pero quizás la expansión más importante de la enfermedad ha ocurrido donde su definición ha sido modificada y se ha desplazado la línea divisoria entre lo que se considera normal o no. Esto ha ocurrido con la hipertensión, diabetes, osteoporosis, hipercolesterolemia, obesidad y los trastornos cognitivos. Pequeños cambios en los límites pueden expandir enormemente el porcentaje de la población considerada enferma.

Por supuesto, algunos de los nuevos pacientes diagnosticados y tratados, obtendrán algún beneficio, pero otros sufrirán los efectos adversos de un tratamiento innecesario y la ansiedad y el estigma de ser etiquetados como enfermos. Dadas las consecuencias, los costes para los sistemas sanitarios y el impacto sobre los

pacientes, ha habido escaso debate sobre pros y contras acerca de cómo detectamos y definimos la enfermedad.

[...]

La investigación y el cribado deben ser selectivos. Las guías no son un decreto y los médicos no deben pedir pruebas si no creen que pueden ser útiles para el cuidado del paciente. Los incentivos pueden estimular de forma perversa la realización de pruebas innecesarias y el sobretratamiento. Unos resultados anormales inesperados deben considerarse en el contexto clínico completo y, en la mayoría de los casos, deben repetirse o verificarse antes de hacer un diagnóstico o poner un tratamiento. La estrategia defendida por Allen Frances, lo antiguo presidente del comité que elaboró el DSM-IV, con un proceso escalonado de formulación de problemas, una espera vigilante, intervenciones mínimas, asesoramiento y, finalmente, un diagnóstico definitivo si es necesario, tiene mucho mérito.

[...]

Há suficiente amadurecimento, entre especialistas no plano internacional, no uso de provas para combater o diagnóstico e o tratamento excessivos. Inicialmente os aspectos apresentados no resumo de Moynihan et al (2014):

Pontos resumidos

- O diagnóstico excessivo e o tratamento excessivo relacionado são crescentemente reconhecidos como importantes problemas.
- A média de resultados “positivos” de ensaios de tratamentos pode mascarar situações em que muitos participantes com baixo risco de doença podem não receber benefício.
- A avaliação de testes de diagnóstico usualmente envolve determinar se a existência versus ausência de certa doença é bem identificada – mais do que como eles determinam clinicamente estádios significantes da doença.
- Mudanças de definições de doenças tipicamente não envolvem avaliação de riscos em potência de excesso de diagnóstico, e são frequentemente feitas por painéis de integrantes com intenso conflito de interesse.
- Oferecemos sugestões para melhorar a maneira pela qual provas são produzidas, analisadas e interpretadas, para ajudar a combater o diagnóstico excessivo e o tratamento excessivo relacionado. Elas incluem considerações de rotina sobre o diagnóstico excessivo e o tratamento excessivo relacionado, em estudos de testes e tratamentos, e estratificação mais clara de risco inicial para identificar os limites de tratamento nos quais os benefícios provavelmente ultrapassam os riscos.

As sugestões envolvem desde considerações de rotina em estudos primários e revisões sistemáticas acerca de testes e tratamentos, estudos e revisões de diagnósticos de afecções específicas, rigor na avaliação de danos em potência de tratamentos, testes e mudanças em definições de doenças, até total isenção de conflitos de interesses em integrantes de grupos de peritos que fazem revisões e mudam definições de doença.

Quadro 1. Resumo das sugestões para melhorar a base de provas para combater o diagnóstico excessivo e o tratamento excessivo relacionado.

1. Considerações de rotina quanto ao excesso de diagnóstico tratamento excessivo relacionado nas seções de introdução e discussão de estudos primários e artigos de revisão sistemática acerca de testes diagnósticos e tratamentos.
2. Mais revisões e estudos de afecções específicas sobre o risco de diagnóstico excessivo e tratamento excessivo relacionado – por exemplo, diagnóstico de embolismo pulmonar.
3. Avaliação de rotina mais rigorosa de danos em potência de tratamentos, testes diagnósticos e mudanças em definições de doença.
4. Em estudos e revisões de estudos de terapêuticas, é preciso estratificação mais nítida desde o risco inicial, para identificar melhor os limites do tratamento em que benefícios provavelmente ultrapassem danos.
5. Em estudos e revisões de estudos de acurácia de testes, mais clareza acerca de qual afecção alvo ou espectro da doença é considerado, com uma mudança do arcabouço dicotômico “doença/não-doença” para um enfoque de “espectro de gravidade da doença”, e uma ligação da acurácia de testes às consequências do tratamento e resultados para o paciente.
6. Painéis de peritos que revisam e mudam definições de doença que sejam isentos de conflitos, e rotineiramente considerem provas de danos em potência tanto quanto benefícios em potência das mudanças que eles propõem.

É indispensável meditar sobre as contribuições do segundo congresso internacional *Preventing Overdiagnosis*, de setembro de 2014, divulgado no blog *Farmacia de Atención Primaria* e em *No Gracias* (Saiz Fernández et al, 2014):

Magnífico resumen publicado en el blog “Farmacia de atención primaria” sobre la II reunión “Preventing overdiagnosis” en una entrada titulada “Más vale prevenir (el sobrediagnóstico) que curar (el sobretratamiento)” firmada por Luis Carlos Saiz Fernández, Laura Diego del Río y Javier Garjón Parra.

“Estamos más que acostumbrados a la celebración de congresos dedicados a la actualización de una disciplina clínica concreta, liderados y puestos en marcha por la sociedad científica correspondiente. Sin embargo, no es tan frecuente toparse con iniciativas de corte transversal, tan sugerentes y necesarias como la que hoy presentamos en esta entrada. Hablamos de Preventing Overdiagnosis, un encuentro internacional que agrupa a miembros procedentes de muy distintos ámbitos (clínica, universidad, decisores sanitarios y pacientes). Los contenidos del mismo nos han parecido de un elevado interés para los profesionales de atención primaria.

Su segunda edición, celebrada el pasado mes de septiembre, fue auspiciada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford y varias instituciones colaboradoras (BMJ, The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, Consumer Reports y Bond University). La procedencia británica, norteamericana y australiana de sus promotores también se reflejó en el origen mayoritario de los más de 200 delegados, a los que se sumaban un buen número de representantes nórdicos. Un congreso con un coste de inscripción comparable a los tradicionales, sin aromas promocionales ni recepción de autoridades, algo justo de espacio y amigo de comidas funcionales en las antípodas del estilo mediterráneo, pero también con ese toque ‘*british*’ que suele aportar puntualidad, buena oratoria, alto nivel de participación y, de cuando en cuando, fino humor acerca de temas actuales como el ‘caso estatinas’ (o el referéndum escocés).

Aunque es posible que el cribado del cáncer de mama y el de próstata hayan sido los iconos tradicionalmente más visibles del sobrediagnóstico, La oferta del encuentro era llamativa por lo variada, tanto de los distintos enfoques abordados

como de la propia trayectoria profesional de los ponentes. Se trataba no sólo de identificar los ejemplos concretos de decisiones clínicas complejas, sino de reflexionar en profundidad acerca del propio concepto de sobrediagnóstico, sus consecuencias y las mejores estrategias para evitarlo en un entorno como el nuestro, occidental y presuntamente desarrollado.

La medicina, jugando sin duda un papel necesario de cara al bienestar de la sociedad, puede al mismo tiempo hipertrofiarse, entrañando un peligro real: desbocarse como un nuevo Frankenstein, en palabras de Louisa Polak, y permitir que el reino de los enfermos colonice al de los sanos, de acuerdo a la recreación que hacía Iona Heath de la metáfora creada por Susan Sontag. Y, por si fuera poco, en un escenario de recursos menguantes, el “exceso de medicina” en unos puede fácilmente aparejar la carencia de tratamientos necesarios para otros con patologías bien establecidas. Así mismo, se debatió con intensidad la reciente campaña del NHS británico, que fomenta los chequeos médicos gratuitos en la población adulta, y se llegaron a establecer paralelismos entre la repercusión del sobrediagnóstico y la del denominado crecimiento antieconómico (Martin Hensher), donde el impacto de incrementar la producción de un supuesto bien no termina de arrojar un saldo positivo.

Entre las intervenciones que abordaron el problema que nos ocupa, analizando su influencia en un determinado contexto clínico, abundaron las referidas a la salud mental, la prevención cardiovascular y, por encima de todo, el cribado del cáncer. A continuación tres ejemplos y un corolario.

- John Yudkin (University College London, UK), se mostraba muy crítico con la reducción del umbral de pre-diabetes establecido recientemente por la American Diabetes Association, resaltando que no existen pruebas de beneficio en morbi-mortalidad para el tratamiento de esta población. ¿Hasta qué punto es ético iniciar terapias farmacológicas en estas condiciones? Dicha controversia también afecta a la hipertensión leve en pacientes con bajo riesgo cardiovascular, tal y como subrayó Stephen Martin haciéndose eco del artículo publicado hace escasas fechas en el BMJ.
- Bernard Junod (médico investigador en salud pública y miembro de Formindep, Francia), aportó datos acerca del impacto del cribado de cáncer de mama en Francia, que evidencian un importante incremento de la incidencia de estos tumores en los últimos 30 años sin correlación con un significativo descenso en la mortalidad. Partiendo de esta realidad, cobra especial importancia el exceso de eventos cardiovasculares y nuevas neoplasias derivado del tratamiento radioterápico en mujeres sobrediagnosticadas.
- Melissa Raven (investigadora del Primary Health Care Research and Information Service, Australia), describió en detalle el proceso por el cual la depresión fue promocionada en Australia como un serio y amplio problema de salud pública a través de una campaña de concienciación financiada por compañías farmacéuticas que comercializaban antidepresivos.
- Por último, John Wennberg (University of Dartmouth, EEUU) explicó cómo, en Estados Unidos, aquellas regiones con mayor número de médicos y camas hospitalarias generaban un mayor número de consultas y hospitalizaciones, mayor gasto y mayor número de diagnósticos por persona. Sin embargo, esta mayor intensidad en el cuidado no se asoció a un descenso paralelo en las tasas de mortalidad.

El congreso se ocupó de otros muchos aspectos destacables: desde la endeble evidencia de la utilidad de sofisticados apósitos en la cura de úlceras, pasando por la

progresiva adopción de estrategias propias de la industria farmacéutica por parte de las empresas de productos diagnósticos, hasta la detección de incidentalomas cerebrales mediante imágenes de resonancia magnética (1 de cada 37 adultos asintomáticos estudiados) que plantean serios interrogantes sobre su manejo.

Como no podía ser de otro modo, hubo un taller sobre polimedicación (*Dangerous Caring*), con la participación de nuestra vieja conocida Johanna Trimble. Lúcidamente, señaló que el exceso de tratamiento es un resultado de la fragmentación de la ciencia y de la distorsión de medicina basada en la evidencia. Para combatirlo, nuestras consabidas estrategias: prescripción prudente y de prescripción. Y ahora nos toca transmitir esta filosofía, asunto que se abordó en un taller (*Teaching It*). En él se puso de manifiesto que la formación debe hacerse desde el punto de vista del clínico, imbricándola en su trabajo diario.

Es preciso destacar que también en España se va abriendo paso la conciencia de permanecer alerta ante una desmesurada inflación de diagnósticos y tratamientos con consecuencias indeseadas. Esta dinámica toma cuerpo a partir de múltiples iniciativas. En 'Preventing Overdiagnosis' se presentó el Proyecto Essencial, puesto en marcha en Cataluña el año pasado, que trata de identificar y desincentivar prácticas de escaso valor en el sistema sanitario para luego tratar de medir los resultados. También tuvo su hueco un trabajo realizado en el País Vasco, encontrándose que un cribado más intenso de PSA conlleva una mayor tasa de prostatectomía, con significativos eventos adversos, sin que se perciba un impacto considerable en la mortalidad. Y por último, desde Navarra se destacó la importante tendencia al alza del diagnóstico de TDAH en España, teniendo la oportunidad de contrastar esta realidad con la de otros países.

Para finalizar, quizá lo más conveniente sea volver a escuchar la sugerente reflexión de Susan Sontag: *'La enfermedad es la cara nocturna de la vida, una ciudadanía más pesada. A todos, al nacer, nos otorgan una doble ciudadanía, la del reino de los sanos y la del reino de los enfermos. Y aunque preferimos usar el pasaporte bueno, tarde o temprano cada uno de nosotros se ve obligado a identificarse, al menos por un tiempo, como ciudadano de aquel otro lugar'*. Pues eso, todo a su tiempo, que no antes."

5.2 ANTÍDOTOS PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, INCLUINDO OS EXCESSIVOS

Grande parte dos médicos acha que não recebem influência de uma das estratégias perenes da indústria farmacêutica: a visita de propagandistas em seus consultórios e lugares de trabalho, como hospitais e ambulatorios. Há consistentes provas de influência causadora de dano aos pacientes, por meio de persuasão do prescritor, seja por brindes de toda natureza, com valor monetário de grande variedade (desde uma simples caneta ou agenda, até instrumentos eletrônicos), amostras gratuitas de produtos, convites para lançamentos destes, encontros científicos em lugares luxuosos para assistirem demonstrações supostamente inequívocas do valor terapêutico de produtos (sempre melhores que os de seus concorrentes, segundo seus porta-vozes de titulação acadêmica muitas vezes elevada), e até mesmo a manifestação simpática do visitador, que vai tentar convencê-lo de que a indústria está sempre a serviço da vida.

Em nosso meio não existem estudos consistentes e periódicos sobre esta atividade, considerada por muitos como nefasta no sentido de prejudicial, destrutiva do mister da prática médica, que é a proteção do paciente, mas que tem como consequência calamidades para a saúde. Apresenta-se a reflexão de *Therapeutics Initiative* (2014), extraordinário acompanhamento de intervenções feitas no Canadá, nos Estados Unidos e na França, no último caso, pela *Prescrire International* há vários anos, e divulgada pelo blog argentino *Medicamentos, Saludy Comunidad* (2014):

Muchos médicos canadienses ven a los vistadores médicos (“agentes de propaganda médica”) como una manera de obtener muestras gratis, mantenerse al día sobre los nuevos tratamientos, o como un recreo amigable de la atención a pacientes. Una actitud común sobre la información promocional que brindan es “lo tomo con pinzas.”

Pero, ¿las visitas de ventas son inocuas? Un estudio reciente examinó la información proporcionada a los médicos de familia durante las visitas médicas en Vancouver, Montreal, Sacramento, California, y Toulouse, Francia. El objetivo principal fue medir con qué frecuencia se proporcionó información sobre los posibles efectos nocivos de los fármacos que se promocionaban. Canadá, EE.UU. y Francia difieren en cómo regulan la promoción de medicamentos; los investigadores se preguntaron si esto podría llevar a diferencias en la calidad de la información. En esta “Therapeutics Letter” se revisan los resultados de este estudio (Mintzes et al, 2013) y lo que significan para la atención al paciente.

A tabela abaixo foi adaptada de *Therapeutics Initiative* (2014) e apresenta fontes de informação independente em geral e sob foco na segurança do paciente, a maioria de acesso livre, e que deveriam ser amiúde consultadas por todos que lidam direta ou indiretamente com fármacos. A lista não é completa, mas tem valor substante:

Algumas fontes de informação independente

Fonte de Informação	País	Custo
Prescrire International http://english.prescrire.org/en/	França	\$200
Boletín de Información Terapéutica de Navarra http://www.navarra.es/home_en/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/	Espanha	Grátis
Drugs & Therapeutics Bulletin http://dtb.bmj.com/	Reino Unido	\$130

NICE http://www.nice.org.uk/	Reino Unido	Grátis
Worst Pills Best Pills http://www.worstpills.org/	EUA	\$22
The NNT (numbers needed to treat) http://www.thennt.com/	EUA	Grátis
Cochrane Database of Systematic Reviews http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html	Global	\$421
Biblioteca Cochrane http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=pt	Brasil	Grátis
BC Provincial Academic Detailers http://www.medmatters.bc.ca/info-hprof/pad.html	Canadá	Grátis
CADTH – Common Drug Review http://www.cadth.ca/en/products/cdr	Canadá	Grátis
Informação independente com foco na segurança		
RxIsk: Making Medicines safer https://www.rxisk.org/Default.aspx	Global	Grátis
Institute for Safe Medication Practices Newsletter http://www.ismp.org/	EUA	Grátis
ISMP Brasil Instituto para Práticas Seguras do Uso de Medicamentos http://www.ismp-brasil.org/site/	Brasil	Grátis

As conclusões de *Therapeutic Letter* (Therapeutics Initiative, 2014) foram:

- Representantes de empresas farmacêuticas aumentam as vendas dos produtos dos quais fazem propaganda.
- Um estudo recente no Canadá, nos EUA e na França mostrou que os propagandistas de laboratórios raramente fornecem informação sobre riscos, a qual é necessária quanto a decisões de prescrição racional, com base em provas.
- Maior regulação de visitas de propagandistas na França está associada com maior possibilidade de que informação sobre risco seja fornecida, embora riscos sérios permaneçam subnotificados.
- Decisões de prescrição requerem entendimento equilibrado de riscos em potência tanto quanto de benefícios, especialmente para fármacos mais novos, menos

conhecidos. Informação de propaganda provavelmente não preenche esta necessidade.

Assim, decisões de prescrição podem ter melhor qualidade se não tiverem a influência advinda de contato com propagandistas da indústria farmacêutica, atividade que deveria ser formalmente proibida em todos os estabelecimentos públicos de saúde, próprios ou que recebessem recursos do SUS.

Em acréscimo à tabela acima, listou-se blogs que trazem informação renovada, com preciosos comentários de grande valor prático:

Blogs sobre segurança de fármacos e assuntos relacionados

Sano y Salvo

Blog de seguridad del paciente en atención primaria

<http://sano-y-salvo.blogspot.com.br/>

Primum non nocere

blog de medicina, atención primaria y mucho más..... o mucho menos

<http://rafabravo.wordpress.com/>

El Supositorio

Perlas médicas que se absorben poco a poco

<http://vicentebaos.blogspot.com.br/>

Farmacia de atención primaria

Blog de La Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria

<http://farmaciadeatencionprimaria.com/>

Hemos leído

Noticias terapéuticas y de prescripción

<http://www.hemosleido.es/>

El Rincón de Sísifo

<http://elrincondesisifo.es/>

Medicamentos, Salud y Comunidad

<http://medicamentos-comunidad.blogspot.com.br/>

No gracias

<http://www.nogracias.eu>

5.3 OUTRA DESIGNAÇÃO DE ANTÍDOTO PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EXCESSIVOS: A PREVENÇÃO QUATERNÁRIA

Um aspecto importante relacionado à prescrição farmacológica vem se desenvolvendo desde o meado da década de 1980, mas só recentemente começou a ser discutida no Sistema Único de Saúde – a prevenção quaternária (Norman et al, 2009).

A prevenção quaternária pode ser compreendida pela figura abaixo, de Kuehleien et al (2010):

Figura 1: o modelo de tabela 2 x 2 das diferentes formas de prevenção no modelo relacional

A prevenção quaternária visa “evitar ou atenuar o excesso de intervencionismo médico” associado a atos médicos desnecessários ou injustificados; de outro lado, pretende-se que os usuários ao lhes serem fornecida a informação necessária e suficiente possam tomar decisões autônomas, sem falsas expectativas, conhecendo as vantagens e os inconvenientes dos métodos diagnósticos ou terapêuticos propostos (Gérvas et al, 2003).

Este grau mais elevado de prevenção em saúde consiste na “identificação de indivíduos em risco de tratamentos excessivos (*overmedicalisation*) para os proteger de novas intervenções médicas inapropriadas e sugerir-lhes opções eticamente aceitáveis” (Jamoulle, 2000).

É necessário difundir esta concepção nos sistemas de saúde públicos e privados, como parte dos direitos do paciente na escolha informada de seus tratamentos.

5.4 DIREITOS DOS PACIENTES NO PROCESSO DE PRESCRIÇÃO

Pelo menos desde 1997, quando se instituiu a Declaração de Erice sobre a comunicação de informação quanto a segurança de fármacos, a segurança dos pacientes foi posta em primeiro plano. Apresenta-se o preâmbulo do documento (Sobravime, 1997):

As organizações de pacientes devem discutir esta questão

O acompanhamento, a avaliação e a comunicação a respeito da segurança de produtos farmacêuticos é atividade de saúde pública com profundas implicações que dependem da integridade e responsabilidade de todas as partes – consumidores, profissionais de saúde, pesquisadores, universidade, meios de comunicação, indústria farmacêutica, autoridades de regulação, governos e organizações internacionais – que trabalham juntos. Elevados padrões profissionais, éticos e científicos e um código moral devem reger esta atividade. A incerteza inerente dos riscos e benefícios de fármacos necessitam ser compreendidos e explanados. Decisões e ações que se baseiam nessa incerteza devem ser instruídas por considerações clínicas e científicas e devem levar em conta as realidades sociais e as circunstâncias.

Este documento teve consecução em outro: “Informação Relevante sobre Saúde para Cidadãos com Capacidade de Decidir”, Declaração Conjunta da HAI – Europa, ISDB, AIM, BEUC, Fórum da Europa sobre Fármacos, de 2007 (Health Action International – Europa et al, 2007).

Entre muitos aspectos, informa-se:

1. Identificando a necessidade básica de cidadãos quanto a informação em saúde [...]

1.4 Informação comparada para decisões informadas

A tomada de decisão requer informação comparada que inclui os prós e contras de todas as opções.

Este tipo de informação é frequentemente escasso ou ausente em razão de pesquisa com viés ou inadequada, ou a ausência de pesquisa.

No entanto, todos os dados de comparação que existam devem estar acessíveis aos pacientes bem como aos profissionais de saúde, às famílias e outros cuidadores.

Quando se pensa em aconselhamento sobre tratamentos, é interessante recordar o excerto da iniciativa pedagógica da organização alemã Buko Pharma (2002):

REMÉDIOS: BOM CONSELHO NÃO É GRÁTIS

- Orientação sobre produtos farmacêuticos pode ser obtida de médicos e farmacêuticos. Mas cada vez mais pessoas querem descobrir por si mesmas acerca dos benefícios e riscos possíveis de remédios que elas estão inclinadas a tomar.

- Há boas razões para fazer isso: médicos estão algumas vezes sob intensa interferência de propagandistas e outras atividades de propaganda da indústria farmacêutica. Especialmente nos países em desenvolvimento o acesso à informação independente e atualizada é escasso.

Um paciente informar-se por si próprio é útil no contexto de melhores resultados para a saúde – mas não é fácil obter boa informação.

Por fim, uma reflexão de Fernandez Oropesa (2010) acerca do compromisso maior da indústria farmacêutica:

Está claro que é difícil seguir confiando em determinadas fontes bibliográficas como aquelas que não exigem dos autores a preceituada declaração de conflitos de interesses ou a adequação de artigos às recomendações da declaração CONSORT [*Consolidated Standards of Reporting Trials* - <http://www.consort-statement.org/consort-2010>]. Assim mesmo, é difícil continuar cegamente baseando nossas decisões nos resultados de ensaios clínicos promovidos pela indústria farmacêutica, uma vez que existe um elevado risco de que seus resultados mostrem somente parte da realidade ou uma realidade distorcida. Em relação à medicina com base em provas (MBP), poderia parecer que tudo antes diminuía seus fundamentos até fazer dela inservível. Nada mais longe da realidade: as habilidades de leitura crítica e a seleção de fontes bibliográficas de qualidade são agora mais necessárias do que nunca. Não podemos esquecer que a MBP é muito mais do que um punhado de recursos metodológicos: a MBP mudou para sempre nossa forma de entender a investigação biomédica e nos fez partícipes da avaliação e aplicação de seus resultados. Nesta perspectiva, não estamos sós e a extensão das redes sociais fará confluír, antes cedo que tarde, os interesses de profissionais, pacientes e administradores. E a indústria farmacêutica? Foi Mark Twain quem disse que a Idade da Pedra não terminou por falta de pedras. Agora, não nos atrevemos a dizer tanto em relação aos que investigam, desenvolvem e comercializam produtos farmacêuticos. Mas precisamos de outro modelo, sobretudo tendo em conta que é pouco provável que, pelo menos nos países democráticos, se continue consentindo a existência de pesquisas fraudulentas. A indústria terá de escolher entre a estratégia

atual, que tantos benefícios lhe propiciou à custa de descrédito, ou tomar posição ao lado dos pacientes, que são a razão última da existência dela. O tempo dirá se vai se adaptar às exigências da realidade social que está se conformando, ou se preferirá seguir jogando, como até agora, como gatos e ratos.

6. OBSERVÂNCIA TERAPÊUTICA

6.1 CONCEITOS E PROPÓSITOS DE ESTUDO

Na língua inglesa há expressões equivalentes que têm correspondência, em português, com o termo adesão, quando se referem a tratamentos médicos, farmacológicos ou não: *adherenceto* (*orcompliancewith*). Osterberg e Blaschke (2005:487) consideram que ambos

são a extensão pela qual pacientes tomam remédios do modo prescrito por seus provedores de cuidado à saúde. A palavra “adherence” (adesão) é preferida por muitos deles, porque “compliance” (cumprimento) sugere que o paciente está passivamente seguindo as ordens do médico e que o plano de tratamento não tem por base um contrato ou aliança terapêutica entre o paciente e o médico. Ambos os termos são imperfeitos e descrições desinformadas de comportamento que envolve o tratamento farmacológico. [...] Não importa qual palavra seja a preferida, é claro que o benefício completo de muitos tratamentos farmacológicos efetivos, que estão disponíveis, só serão alcançados se os pacientes seguem os regimes de tratamentos prescritos razoavelmente com rigor.

O problema existe também na língua portuguesa do Brasil, acrescido do termo aderência. Para tentar encontrar um termo que não oferecesse tantas interpretações, talvez fosse conveniente usar o termo *observância*, no sentido de “efetivação ou desempenho de determinada lei, preceito, princípio, regra ou ideologia”. Observância terapêutica seria assim a efetivação, pelo paciente, das indicações, conselhos e receitas produzidas pelo médico. E o termo deixa em aberto distintas qualificações, se forem necessárias: se ela é parcial, completa, má, boa, difícil, fácil, complicada, entendível, inacessável etc.

Há muitos métodos de medir a adesão terapêutica, segundo Osterberg e Blaschke (2005:489) seja por métodos diretos (terapêutica diretamente observada, medida do teor do fármaco ou metabolito no sangue, medida de marcador biológico no sangue) e métodos indiretos (questionários para o paciente, autocomunicados dos pacientes, contagem de comprimidos, índices de renovações de prescrição, avaliação da resposta clínica do paciente, monitoria eletrônica do tratamento farmacológico, medida de marcadores fisiológicos [por exemplo, frequência cardíaca em pacientes que tomam betabloqueadores], diários de paciente, e quando o paciente é uma criança, um questionário para o cuidador ou professor), todos eles têm vantagens e desvantagens descritas pelos autores, mas a multiplicidade de métodos já aponta quão difícil é medir a observância terapêutica e, por isso, muitos desses métodos se empregam apenas em situações específicas e não se incorporaram na prática clínica nos países desenvolvidos.

Os mesmos autores discorrem sobre as barreiras à adesão terapêutica, utilizando um esquema triangular em que cada vértice é ocupado pelo paciente, pelo provedor (aqui no sentido estrito de prescritor) e pelo sistema de cuidado à saúde, com interações recíprocas, e assinalam os seguintes óbices:

- Comunicação insuficiente entre provedor e paciente
  - Paciente tem compreensão insuficiente da doença;
  - Paciente tem compreensão insuficiente dos benefícios e riscos do tratamento;
  - Paciente tem compreensão insuficiente do uso apropriado do tratamento;
  - Médico prescreve um regime extremamente complexo.
- Interação do paciente com o sistema de saúde
  - Acesso insuficiente ou consultas clínicas perdidas;
  - Tratamento insuficiente por equipes clínicas;
  - Acesso insuficiente a tratamentos farmacológicos;
  - Mudança para um receituário diferente;
  - Incapacidade do paciente para o acesso farmacêutico;
  - Alto custo dos produtos.
- Interação do médico com o sistema de cuidado da saúde
  - Conhecimento insuficiente do custo do fármaco;
  - Conhecimento insuficiente da cobertura de seguros de diferentes receitas;
  - Baixo grau de satisfação com o trabalho.

Esquemas simplificados dão uma ideia de um problema, mas suas razões profundas, por vezes, só podem ser alcançadas pela consideração de métodos diferentes.

Homedes et al. (1983:296) assim definiram adesão:

o entendimento de um aconselhamento médico é condição para cumpri-lo. A adesão a regimes médicos não acontece a menos que o paciente entenda e recorde-se de recomendações. Idealmente, um bom cumpridor é um paciente que observa rigorosamente a recomendação quanto a doses, duração, horário e modo de administração de um tratamento farmacológico.

Há mais de trinta anos, Homedes et al. (1983:300) fizeram uma importante observação entre adesão e comportamento de prescrição, que não leva a esquemas simplificados semelhantes ao assinalado acima.

Talvez uma importante falha na adesão é a separação analítica entre adesão e comportamento de prescrição. Isso não sugere que adesão e pesquisa de prescrição não possam ser realizadas independentemente quando considerações logísticas e financeiras a requerem. Há também necessidade de incorporar um enfoque êmico [*emic* – de, ou relacionado a, ou envolvendo análise de fenômenos culturais a partir da perspectiva de quem participa na cultura estudada, segundo o dicionário Merriam-Webster] da pesquisa de adesão, a qual até então, provavelmente, por causa da orientação biomédica dos estudos, tem sido inteiramente ausente. Enquanto estudos parciais (compreensão de regimes terapêuticos, adesão sem comportamento de prescrição) são quase sempre úteis, uma vez que proveem informação, *decisões de política quanto à adesão não deveriam ser feitas sem a prévia avaliação de comportamento de prescrição e de razões dos pacientes quanto a não adesão* [itálico dos autores].

Os autores (Homedes e Ugalde, 1983:301) apresentaram uma tipologia de pacientes que não observam a terapêutica.

Há pelo menos quatro tipos de pacientes que precisam de aconselhamento médico, mas não o seguem:

- Aqueles que são estimulados a cumprir o tratamento, mas não sabem, ou esqueceram, toda ou parte de recomendações;
- Aqueles que têm conhecimento, mas estão insuficientemente estimulados para segui-las;
- Aqueles que podem não ter capacidade para observar o tratamento, em razão de pobreza, inacessibilidade aos remédios ou outros impedimentos externos; e
- Aqueles que têm uma mudança de ideia e por uma variedade de razões decidem não seguir as recomendações (eventos adversos, análise de custo-benefício, melhora inicial etc).

Desse modo, sem considerar o enfoque biomédico, pesquisas que desejam conhecer a falta de adesão terapêutica, precisa abranger também dimensões psicossociológicas do problema.

Homedes et al. (1983) revisaram 37 estudos, dos quais quatro analisaram a compreensão, 30 a adesão e três ambas as situações. Suas conclusões sobre a observância terapêutica, foram:

na maioria das vezes, a orientação dos estudos é biomédica. Os autores mediram os graus de adesão (compliance) e recomendações subsequentes para aumentá-los. Nós encontramos pouca consistência na definição de adesão e uma variedade de métodos usados em sua medida. Apesar de problemas de método, a maioria dos pesquisadores identificou baixo grau de adesão a regimes médicos. Baixos graus de adesão, levantam questões acerca da qualidade do cuidado dos efeitos iatrogênicos causados pelo uso inadequado dos remédios modernos, e a repercussão econômica e sanitária de investimentos de saúde. A um só tempo, reconheceu-se que, dada as atuais práticas de prescrição e a falta de eficacidade de muitos fármacos, a adesão pouco pode acrescentar a qualidade do cuidado. A adesão e comportamentos de prescrição deveriam sempre ser examinados juntos e como parte de avaliações da qualidade do cuidado.

As conclusões deste estudo permanecem válidas até agora, pois ressaltam que a melhoria da observância pode pouco ajudar na qualidade do cuidado, e esta é que deve ser o cerne da questão.

6.2 A INOBSERVÂNCIA TERAPÊUTICA É A REGRA

O clínico geral, o especialista e o médico de família devem ter a preocupação cotidiana com seus pacientes, pois na maioria estão afetados por doenças crônicas e degenerativas. Frequentemente, acolhem as explicações dos pacientes, que contradizem a avaliação clínica, e os admoestam sem despende o esforço necessário para compreender a falta do insucesso terapêutico naquele momento. O porquê de um médico muitas vezes não saber como enfrentar a inobservância terapêutica foi assim assinalado por Buitrago (2011:343):

La adherencia entendida como el grado de seguimiento de las recomendaciones dadas por el médico constituye un elemento clave en el control de las enfermedades crónicas y también de los principales factores de riesgo cardiovascular. El término adherencia o cumplimentación terapéutica incluye tanto el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos, como el seguimiento de las recomendaciones higiénico-dietéticas o la adopción de cambios de estilos de vida en los pacientes. Los médicos sobrestimamos la cumplimentación que los pacientes hacen de las prescripciones farmacológicas que les indicamos. Quizás porque no entendemos que resulte tan difícil hacerlo, a diferencia de la mayor comprensión que mostramos con la resistencia al cambio de estilos de vida mantenidos durante décadas. Los pacientes tienden a comunicar una sobrestimación del cumplimiento farmacológico a su médico, en parte porque no quieren menoscabar la relación médico-paciente y en parte porque supondrían reconocer su propia responsabilidad en la falta de control de ese problema de salud concreto.

O autor reitera o que se conhece há décadas (p. 344), reforçando a qualidade do cuidado que está relacionada a uma melhor entrevista clínica e à relação médico-paciente:

Puntos clave

- La adherencia o cumplimentación terapéutica incluye tanto el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos como el seguimiento de las recomendaciones higiénico-dietéticas o la adopción de cambios de estilos de vida en los pacientes.
- La medición del incumplimiento es compleja. Ni existe un criterio ideal de incumplimiento ni un método de medición que incluya todos los componentes de este concepto. Los métodos directos no están disponibles para la mayoría de los fármacos y los métodos indirectos tienden a sobreestimar el grado de cumplimentación.

- Los factores asociados con el incumplimiento son múltiples e interrelacionados y pueden detectarse en el ámbito del paciente, del tratamiento, del entorno sociofamiliar y en el del propio profesional sanitario.
- Las estrategias de prevención primaria del incumplimiento se basan en mejorar la calidad de la entrevista clínica y la relación médico-paciente.

A extensão da falta de observância terapêutica é enorme, de acordo com Bryant (2011:240).

A observância terapêutica é importante para que se atinja os resultados esperados decorrentes de ensaios clínicos. Estima-se que cerca de 50% dos fármacos prescritos não são tomados, e que 20%-50% das pessoas não tomam seus fármacos como foram prescritos. Aproximadamente 50% da falta de adesão pode ser intencional, ou uma escolha deliberada do paciente. Isto pode ser uma não adesão seletiva em relação a um fármaco específico. As pessoas podem também ter variedade de sua observância com um fármaco específico ao longo do tempo.

Mas também tem sido muito desapontadora a relação entre qualquer melhoria na observância e qualquer melhoria no resultado clínico (p. 240). Isso não é estimulante para os serviços que desenvolvem programas para ampliar a observância terapêutica com a finalidade do aumento da qualidade dos resultados.

A autora assim sintetiza seu estudo, ressaltando as intervenções de comportamento em lugar das cognitivas, e opina que sessões múltiplas de informação são mais efetivas do que as sessões simples e que qualquer informação escrita necessita ser sucinta:

A falta de observância é multifatorial, e intervenções provavelmente diferem dependendo da razão quanto à não adesão que elas almejam fixar. Mesmo as mais efetivas intervenções para melhorar a observância não levam a grandes melhorias na adesão. Aparecem até mesmo ter menos repercussão nos resultados do tratamento. Intervenções de comportamento, tais como simplificação de doses e automonitoria para efeitos e eventos adversos parecem ser mais efetivas do que intervenções cognitivas tais como as estratégias de informação. A variedade nas estratégias de informação tais como sessões simples x sessões múltiplas fornecedoras da informação ou instrução e sessões de grupo x sessões individuais resultam em magnitudes de efeitos conflitantes para estas intervenções. Parece que sessões múltiplas de informação são mais efetivas do que sessões únicas, e qualquer informação escrita precisa ser sucinta (p. 242)

6.3 O DESAFIO TERAPÊUTICO DA MULTIMORBIDADE

Parte expressiva dos pacientes atendidos nas unidades básicas de saúde e nos ambulatorios com e sem especialidades têm multimorbidades, que nem sempre são listadas pela CID-10, de forma completa, realçando-se apenas a morbidade principal (isto frequentemente se observa nos diagnósticos de idosos, quando muitas vezes é necessário fazer uma coleta de informações, especialmente quando não se tem contato direto com o paciente, no caso da análise de uma solicitação de um tratamento farmacológico específico para afecção que recebe a atenção de um único médico; os pacientes têm vários especialistas, que nem sempre têm o seu médico generalista, que prestaria grande ajuda a eles na interlocução com os diferentes especialistas). É indispensável, no entanto, a aplicação, para um adequado planejamento terapêutico, que o médico e a equipe de saúde responsáveis pelo tratamento individual apliquem algum tipo de sistema de classificação quanto à manifestação clínica dos pacientes. Os sistemas avaliados pelo *Cummulative Illness Rating Scale* (CIRS) modificado, segundo Martinez Velilla (2013:8), são:

Tabla 1. Sistemas evaluados por el Cummulative Illness rating Scale (C.I.R.S.) modificado^{31,78}

	0	1	2	3	4
Cardiológico					
Hipertensión arterial					
Vascular, linfático, hematopoyético					
Respiratorio (pulmones, bronquios, tráquea)					
Otorrinolaringología					
Digestivo alto (esófago, estómago y duodeno; páncreas sin incluir diabetes)					
Digestivo bajo (intestinos, hernias)					
Hepático (hígado y árbol biliar)					
Renal (solo riñones)					
Otras genitourinarias (uréteres, vejiga, uretra, próstata, genitales)					
Musculo-esquelético-cutáneo (músculo, hueso, piel)					
Neurológico (cerebro, médula, nervios, no incluye demencia)					
Endocrino-metabólico (incluye diabetes, tiroides; mamas; infecciones sistémicas; toxicidad)					
Psiquiátrico/conductual (incluye demencia, depresión, ansiedad, agitación-delirium, psicosis)					

0 Ausente

1 Leve

2 Moderado

3 Grave

4 Muy Grave

Cada enfermedad debe ser clasificada en el sistema apropiado. Si hay diversos problemas en el mismo sistema, solo se evalúa el más severo (por ejemplo un paciente con angina bien controlada (2) e insuficiencia cardiaca terminal (4), puntuaría (4). Algunas enfermedades como el cáncer pueden evaluarse en más de una categoría (por ejemplo cáncer de pulmón con metástasis óseas tratado con antiinflamatorios se valora “4” en respiratorio y “2” en musculoesquelético).

A nota da tabela já enuncia os problemas do sistema de pontuação. Em todo caso, isso é mais útil do que a situação atual, de modo geral, em que às vezes se percebe de pronto a total fragmentação de diagnóstico e, conseqüentemente, terapêutico-farmacológico com

indução de danos decorrentes da falta de verificação de possíveis interações farmacológicas e de fármaco-alimento em sua instituição. Antecedendo sistemas de escala de pontuação de multimorbidade, é preciso ter definições dela, como se verifica nas figuras abaixo, de Martinez Vellila (p. 8):

Figura 1. Definiciones de multimorbilidad o pluripatología

Figura 2. Interacciones entre enfermedades según la literatura médica reciente (año 2012).

O diagrama da figura 2 mostra que à medida que se tem mais idade, dificilmente se terá uma afecção específica, pois é intensa a interação entre as doenças que estão catalogadas como se fossem entidades separadas na CID-10. Observa-se, por exemplo, que obesidade tem relações com hipotireoidismo subclínico, doença osteoarticular, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, outros problemas cardiovasculares, diabete *mellitus*, câncer, e estas, em seu turno, também têm conexão com outras, o que confirma o modo de ver da medicina que antecedeu a atual fase tecnológica, de que não existem doenças, e sim doentes, e eles não são apenas organismos biológicos que padecem e sim seres sociais que sofrem.

As estratégias que Martínez Vellila (2013) propõe têm por base não apenas as melhores atitudes diagnósticas, mas dirigem-se à prescrição conservadora, também designada de prudente ou sadia, já apresentada no Capítulo 1.

- Busca en primera instancia alternativas no farmacológicas
- Considera las causas subyacentes, potencialmente tratables, de los problemas, en lugar de tratar los síntomas con medicamentos
- Busca oportunidades para la prevención en lugar de centrarse en el tratamiento de síntomas o de una enfermedad avanzada
- Siempre que sea posible usa el tiempo como un test diagnóstico y terapéutico
- Maneja pocos medicamentos, pero aprende a utilizarlos bien
- Evita el cambio continuo a nuevos medicamentos sin tener motivos claros y concluyentes basados en la evidencia
- Sé escéptico con el tratamiento individualizado
- Siempre que sea posible, comienza el tratamiento con un solo fármaco
- Ante un nuevo problema de salud, piensa en primer lugar si puede tratarse de una reacción adversa a un medicamento
- Informa a los pacientes sobre las posibles reacciones adversas que pueden provocar sus medicamentos para que sean capaces de reconocerlas lo más pronto posible en caso de que aparezcan
- Considera si no se estás promoviendo y a la vez tratando un síndrome de abstinencia
- Infórmate de los nuevos medicamentos y las nuevas indicaciones empleando fuentes fiables e independientes
- No tengas prisa por utilizar medicamentos de reciente comercialización
- Asegúrate de que el medicamento mejora resultados clínicos orientados al paciente en vez de variables subrogadas orientadas a la enfermedad
- Rehúye la ampliación o extrapolación de indicaciones
- No te dejes seducir por la elegante farmacología molecular o fisiológica de algunos fármacos
- Tem precaución con la promoción selectiva de estudios
- No cedas de forma precipitada y poco crítica a las peticiones de los pacientes, especialmente con los medicamentos que conocen por la publicidad
- Ante un fracaso terapéutico evita prescribir más fármacos sin antes comprobar la adherencia del paciente al tratamiento
- Evita volver a prescribir medicamentos que ya han sido administrados previamente al paciente sin obtener respuesta, o que causaron una reacción adversa
- Suspende el tratamiento con fármacos innecesarios o que no están siendo efectivos
- Respeta las dudas expresadas por los pacientes sobre sus medicamentos
- Piensa más allá de los beneficios a corto plazo de los fármacos y valora los beneficios y riesgos a más largo plazo
- Busca oportunidades para mejorar los sistemas de prescripción y hacer cambios que hagan más segura la prescripción y uso de medicamentos

6.4 COMO TORNAR ÓTIMO O USO DE FÁRMACOS

A relação médico-paciente evoluiu em vários países desenvolvidos, especialmente os do Reino Unido, não apenas para a relação equipe de saúde-paciente, mas considera a participação ativa de pacientes para a obtenção do melhor resultado terapêutico que ultrapassa as concepções tradicionais da observância (adesão) terapêutica.

O caminho para que o paciente envolva-se com a sua recuperação ou pelo menos o alívio do sofrimento que resulte em um modo suportável de viver, e a preparação para se morrer com dignidade, no caso das afecções graves, sem possibilidades terapêuticas, é compreender profundamente o sentido da autonomia do paciente, assim expressada por Monte (2014:248):

A autonomia é uma extensão da equidade na qual se associa o respeito às pessoas. Tratando o paciente com o respeito da sua condição humana é possível obter o seu consentimento para atos médicos que incorram sérios riscos, permitirá encontrar opções para curá-los ou amenizar o seu sofrimento, e atender a certas reivindicações válidas formuladas por eles. Poderão ser compreendidas as razões da não aceitação de certas terapêuticas pelos pacientes, pela inobservância desse princípio bioético. A interpretação do que é o respeito à pessoa humana para alguns é o de não prejudicá-la. Outros consideram a sua autonomia pessoal, a autodeterminação, a liberdade, etc [Fried, 1975]. Acharmos que o respeito à pessoa quase sempre coincide com o reconhecimento da sua autonomia. Assim, quem tem respeito a uma pessoa aceita a sua autonomia.

A *Royal Pharmaceutical Society* (2013) certamente levou em conta este respeito quando propôs um documento para ajudar os pacientes a tirar o maior proveito do uso de fármacos. Trata-se de fazer um entrelaçamento das experiências dos pacientes com a escolha de fármacos com base em provas.

Este importante documento representa uma colaboração entre pacientes e profissionais de saúde que cuidam deles. Ele estabelece quatro princípios simples, mas relevantes de uso ótimo de fármacos, que pode produzir uma mudança no uso de fármacos e seus resultados: visam compreender a experiência do paciente, a escolha de fármacos com base em provas, assegura que o uso de fármacos seja tão seguro quanto possível, e torna o uso ótimo de fármacos parte da prática de rotina. Devemos encorajar a todos a adotar esses princípios quer prescrevendo, dispensando, administrando ou tomando fármacos.

O novo enfoque requer equipe multidisciplinar:

Entretanto, o enfoque do uso ótimo de fármacos requererá equipe de trabalho multidisciplinar numa extensão não vista anteriormente. Os profissionais do cuidado da saúde necessitarão atuar juntos do cuidado individual, fazer a monitoria de resultados mais cuidadosamente, revisar os fármacos mais frequentemente e dar apoio aos pacientes quando necessário.

Trata-se agora de se concentrar entre resultados e pacientes, ao invés de processos e sistemas:

O uso ótimo de fármacos difere do manejo de fármacos de muitas maneiras, mas o mais importante é focar nos resultados e pacientes do que em processos e sistemas. Esse foco em resultados melhores para os pacientes provavelmente ajuda a garantir que pacientes e o sistema nacional de saúde obtenham mais vantagem do investimento em produtos farmacêuticos.

Melhorar a segurança do paciente, sua observância ao tratamento e reduzir desperdícios é o propósito do sistema de tornar ótimo o uso de fármacos:

Ao melhorar a segurança, a observância ao tratamento e reduzir o desperdício, o enfoque de uso ótimo de fármacos ajudará a garantir que trabalhando juntos nós apoiaremos os pacientes a obter melhores resultados do uso de fármacos.

Reconhece-se a capacidade dos farmacêuticos na liderança da aplicação deste novo enfoque, frisando-se que todos os profissionais devem atuar de modo alinhado:

Farmacêuticos podem exercer liderança e apoiar o uso ótimo de fármacos, mas os princípios necessitam ser aplicados por todos os envolvidos no cuidado do paciente. Tanto quanto informar a prática da linha de frente dos profissionais do cuidado da saúde, os princípios podem ser empregados por aqueles que desenvolvem caminhos e serviços.

Os quatro princípios norteadores do enfoque de tornar ótimo o uso de fármacos são: voltar-se para a compreensão da experiência do paciente; escolha de fármacos com base em provas; assegurar que o uso de fármacos seja tão seguro quanto possível; e tornar o uso ótimo de fármacos parte da rotina prática.

Figura. Resumo dos quatro princípios do uso ótimo de fármacos.

Adaptado de Royal Pharmaceutical Society (2013).

Por fim, em consonância com o exposto, transcreve-se dois documentos traduzidos:

A prescrição irracional é hábito difícil de curar. No entanto, a prevenção é possível (Khan MI & Ara N, 2011)*

Dez mandamentos para uma nova terapêutica

1. Tratarás de acordo com o grau de risco, em vez do grau do fator de risco.
2. Terás cautela quando acrescentares fármacos a uma terapêutica farmacológica múltipla.
3. Considerarás o benefício de fármacos somente quando estiverem provados por estudos com desfechos consistentes (que levem a resultados quanto à saúde).
4. Não te submeterás diante de desfechos substitutos, pois eles não são mais do que ídolos.
5. Não prestarás culto a metas de tratamento, pois elas não são mais do que criações de comitês de especialistas.
6. Avaliarás com precaução a redução de risco relativo, apesar dos valores de p, uma vez que a população de que provém pode ter pouca correspondência com a que atendes.
7. Honrarás os números necessários para tratar (NTT), pois neles estão as chaves quanto a informação relevante para os pacientes e os custos do tratamento.

8. Não receberás representantes de empresas farmacêuticas nem comparecerás a encontros científicos em lugares luxuosos.
9. Compartilharás decisões de opções de tratamento com o paciente à luz de estimções de prováveis riscos e benefícios para ele.
10. Distinguirás os pacientes idosos, pois neles existem os maiores graus de riscos e também os maiores perigos de muitos tratamentos.

O texto foi elaborado por John S. Yudkin, professor emérito de Medicina do University College London, que meses antes de sua divulgação tinha recebido a sugestão de Richard Lehmann quanto à palavra idolatria do título: La idolatría a las variables subrogadas

Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. BMJ. 2011 Dec 28;343:d7995.doi:10.1136/bmj.d7995 Traducido del original por José Mª González Campillejo, disponível em <https://dl.dropboxusercontent.com/u/69569298/20120114-Traduc%20Edit%2C%20Idolatr%C3%ADa%20var%20subrogadas.Yudkin%2BMontori.v2.pdf>

Lehmann deu conhecimento aos “Dez mandamentos para uma nova terapêutica” (The New Therapeutics: Ten Commandements) em <http://blogs.bmj.com/bmj/2012/01/03/richard-lehmans-journal-review-3-january-2012/>

Versão em espanhol em <http://rafabravo.wordpress.com/2012/01/08/diez-mandamientos-para-una-nueva-terapeutica/>

* Khan MI, Ara N. Promoting Rational Prescribing Among Medical Practitioners. Bangladesh Med J. 2011 May; 40 (2):6-7.

Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim

Decálogo sobre o uso seguro de fármacos

1. Mantenha em dia seu conhecimento sobre terapêutica, especialmente no que diz respeito a doenças que seus pacientes apresentam com maior frequência;
2. Antes de prescrever, assegure-se de ter toda a informação que necessite saber sobre o paciente incluindo comorbidades e alergias;

3. Antes de prescrever, assegure-se de ter toda a informação que seja necessária sobre o fármaco que você escolherá, incluindo possíveis reações adversas e interações farmacológicas;
4. Às vezes, o risco relacionado ao fármaco que você prescreverá é maior que possíveis benefícios, portanto, antes de agir, reflita: é realmente indispensável prescrever este fármaco?
5. Procure conhecer as advertências oferecidas por um sistema de prescrição eletrônica; se isso não é feito, não é possível inteirar-se de alergias a fármacos ou da existência de interações clinicamente relevantes [a quase totalidade das prescrições no Brasil não é feita de modo eletrônico, mas é preciso consultar fontes confiáveis de informação sobre tratamentos farmacológicos agora disponíveis no Portal Saúde baseada em evidências, disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/periodicos>]
6. Reveja as prescrições, antes de assiná-las, para identificar possíveis erros;
7. Envolver os pacientes nas decisões relacionadas com seus respectivos tratamentos e dê a informação que necessitam para a administração correta de produtos farmacêuticos, para que possam reconhecer as reações adversas caso se apresentem e que saibam quando devem retornar ao médico para o acompanhamento e/ou revisão do tratamento;
8. Assegure-se que o paciente realizará os exames de complemento necessários ao acompanhamento da efetividade e segurança do tratamento farmacológico e que os exames sejam realizados com técnicas e intervalos adequados;
9. Assegure-se que, ao renovar a prescrição, não seja feita de modo automático, e sim que seja realizada conscientemente, tendo em mente todas as advertências de segurança;
10. Procure ter boa comunicação entre diferentes médicos que tratam o paciente no que diz respeito às prescrições farmacológicas dele, a fim de evitar mal-entendidos ou erros, e assim poder fazer a conciliação dos tratamentos;

Documento original: National Prescribing Centre (NPC). Top tips for GPs. Strategies for safer prescribing. Disponível em: http://www.npc.nhs.uk/evidence/resources/10_top_tips_for_gps.pdf

Fonte: Calvo C. La sencillez de los decálogos sobre el uso seguro de medicamentos. Disponível em: <http://www.hemosleido.es/2011/06/28/la-sencillez-de-los-decalogos-sobre-el-uso-seguro-de-medicamentos/>

Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim

7. ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO PAÍS E NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.

7.1 ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO PAÍS

A instituição das listas de fármacos indispensáveis no país está explanada em detalhes por Lopes e Bonfim (2014), desde a primeira lista denominada Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias-Primas para Uso Farmacêutico Humano e Veterinários (Decreto nº 53.612, de 26 de fevereiro de 1964) – antes mesmo da primeira Lista-Modelo de Medicamentos Essenciais, de 1977 – até o recente trabalho da Comare (Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename), instituída em 2001, e que foi delineada e estabelecida com base na experiência de grupo técnico que revisou em 1997-1998 (Ministério da Saúde, 2000), a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 1980 e de 1982. A terceira Rename, instituída pela Portaria do Ministério da Saúde nº 507, de 23 de abril de 1999 (Ministério da Saúde, 1999) constituiu a primeira versão de uma lista em consonância com os princípios e diretrizes da Organização Mundial de Saúde.

A Comare, sob nova feição a partir de 2005 (Ministério da Saúde, 2005) com a participação de representantes do Ministério da Saúde, do Conass e Conasems, do Conselho Federal de Farmácia, da Associação Médica Brasileira, da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e de oito universidades produziu expressivo trabalho (Rename 2006, 2008 e 2010, além do Formulário Terapêutico Nacional, de 2008 e de 2010), até ser desativada em fins de 2011 após de ter concluída a revisão da Rename que seria divulgada em 2012.

A dissolução da Comare, que era grupo técnico ligado ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, teve uma repercussão desastrosa quanto à divulgação da Rename 2012, que não aproveitou o trabalho da extinta Comare, conforme crítica de Bonfim e Magalhães (2013). Frise-se o parágrafo final:

Como deveria ser apresentada a RENAME?

É preocupante que a RENAME 2012 tenha sido divulgada, e parece que algumas mudanças foram realizadas, sem alguma continuidade com as versões anteriores dos anos 2006, 2008 e 2010, produzindo desorientação para gestores, prescritores, dispensadores, com provável prejuízo para os usuários do SUS. As versões anteriores da RENAME eram acompanhadas de apêndices detalhados com justificativa de exclusões, inclusões e alterações (apresentação e/ou concentração e/ou dose), assim como informação relacionada à indicação terapêutica e restrição de uso. Uma inclusão ou exclusão era explanada por meio de parecer com a melhor prova disponível. Nenhuma disposição neste sentido encontra-se na RENAME 2012.

Pretende-se com esta opinião chamar a atenção da CONITEC para uma pronta intervenção visando a harmonia com a lista modelo da OMS e as versões 2006, 2008 e 2010 da RENAME, pois por disposição legal, “a incorporação, exclusão e alteração de medicamentos e insumos na RENAME são realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), coordenada pelo Ministério da Saúde e com a participação de representantes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), além de especialistas da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), de entidades e associações médicas, comunidades científicas e hospitais de excelência” [Citação entre aspas de Portal Brasil, 2012.]

Divulgou-se a RENAME 2013, 8ª edição (Ministério da Saúde, 2013) com capítulo “Rename no contexto do decreto Nº 7.508/2011” que realça:

No processo de atualização e revisão da RENAME, buscou-se uma estreita articulação entre os gestores do SUS e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec), visto que o resultado do trabalho, em última análise, objetiva orientar a seleção dos medicamentos e insumos que serão ofertados nos municípios, estados e nas regiões, via SUS, tendo a universalidade, a equidade e a integralidade como diretrizes principais.

E ainda,

A RENAME será permanentemente atualizada de duas maneiras, podendo ocorrer de forma simultânea. A primeira atualização ocorrerá no momento em que os medicamentos e insumos forem incorporados, excluídos ou alterados pelo plenário da Conitec. Cumpre saber que a Conitec é o órgão colegiado de caráter permanente, que tem como objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, à exclusão ou à alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da RENAME e da Renases. Outra forma de manter a RENAME atualizada é o trabalho permanente da Subcomissão Técnica de Revisão da RENAME e do Formulário Terapêutico Nacional (FTN), instituída pelo regimento interno da Conitec e coordenada pelo DAF/SCTIE/MS, que terá, entre outras atribuições, a função de demandar ao plenário da Comissão Nacional a avaliação para incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos ou insumos considerados importantes no contexto do sistema de saúde brasileiro, que constam ou não da RENAME. Essa análise permanente é fundamental para resgatar o objetivo da RENAME que é o de garantir o acesso aos medicamentos, de forma racional e selecionados a partir das melhores evidências disponíveis, a todos os usuários do SUS.

Consideramos que os métodos de trabalhos propostos e em execução não estão de acordo com aqueles que orientam a produção a cada dois anos da Lista Modelo de fármacos indispensáveis (Model List of Essential Drugs) continuamente aperfeiçoados desde 1977 (Mirza, 2008).

Toda ênfase deveria ser dada à formação e ampla difusão de uma lista de fármacos indispensáveis ao invés de Relação Nacional de Medicamentos com versões de Componente Básico da Assistência Farmacêutica, Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de Insumos Farmacêuticos e de Medicamentos de Uso Hospitalar que se desviam da concepção de lista indispensável cuja finalidade é influir na provisão de produtos farmacêuticos que resultem na mais elevada disponibilidade de fármacos indispensáveis, condição prévia para se assegurar acesso equitativo, mas que por si só não o garante, conforme análise de Barzagani et al (2014).

Isso já havia sido observado por Bertoldi et al (2012) que comentaram com relação a produtos farmacêuticos em geral na política pública brasileira:

Preços elevados, disponibilidade insuficiente nos serviços do setor público e baixa capacidade de aquisição sugerem várias implicações de políticas para o governo brasileiro. Primeiro, é necessário manter-se comprometido de prover uma lista de fármacos indispensáveis livres de despesas nos serviços de saúde públicos, almejando atingir o alvo de total disponibilidade desta lista de produtos. Segundo, a participação de produtos genéricos no mercado requer ser aumentada e seus preços ainda mais reduzidos por meio de melhores processos de oferta, de sorte que genéricos tornem-se mais baratos do que produtos similares. Embora produtos genéricos e similares sejam opções para marcas originais, eles são também 8,6-11,3 vezes mais caros do que preços internacionais de referência [...] Terceiro, as rotinas de aquisição, estoque e distribuição de produtos no setor público necessitam ser reavaliadas, assegurando-se distribuição adequada e oportuna de fármacos indispensáveis. O uso de informação e de tecnologias de comunicação devem ter prioridade. Quarto, a expansão da lista de fármacos regulada pelo governo é o único enfoque para incluir todos os fármacos fornecidos pelo SUS. Esta expansão levaria à compra de produtos pelo governo sob os preços mais baixos. Quinto, se o governo continua a ser incapaz de prover gratuitamente todos os fármacos indispensáveis necessitados pela população, é necessário expandir o programa de Farmácia Popular pelo aumento do número de serviços de saúde e o número de fármacos disponíveis. Junto disso, a quantidade e a qualidade de informação disponível para os pacientes a respeito de preços devem também ser melhorada. Finalmente, o mercado privado requer firme regulação de modo que somente remédios sem exigência de receita sejam dispensados sem uma prescrição.

Assim, uma lista de fármacos indispensáveis coerente tem de estar relacionada com outros aspectos da política farmacêutica pública. Os autores, embora não tenham explanado, frisaram a importância da informação e da comunicação a respeito dos fármacos, pois sem atenção à melhor informação para os profissionais de saúde, particularmente os prescritores, e para quem vai utilizar direta ou indiretamente um fármaco, o resultado pode não ser satisfatório,

como se assinala em exemplos citados abaixo, constatados, mas ainda não estudados, na rede municipal de saúde paulistana.

7.2 ASPECTOS DO DESENVOLVIMENTO DAS RELAÇÕES DE FÁRMACOS INDISPENSÁVEIS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Uma lista bem construída de fármacos indispensáveis é condição necessária, mas não suficiente para se garantir a eficácia e segurança de tratamentos prescritos. Apresenta-se a seguir um exemplo quanto à necessidade de se fazer acompanhamento de uso mesmo de fármacos que têm indicações bem estabelecidas.

Chama a atenção neste quadro o elevado número de dispensas do único inibidor de bomba de prótons (omeprazol) em comprimidos com indicação prevista em listas há mais de uma década e com orientação completa no Formulário Terapêutico Nacional desde 2008, assim como em diretrizes clínicas em geral desde antes.

A introdução de omeprazol (10 mg, 20 mg, 40 mg cápsulas; pó para solução injetável 40 mg, de uso em hospital) se deu na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, em 2002, classificado como antissecretores do grupo anatômico digestivo, mas não houve a retirada de ranitidina (150 mg comprimido; 25 mg/mL injeção). Na Remume-São Paulo na primeira edição (SMS-SP, 2002), e na segunda edição (SMS-SP, 2004), estas indicações se mantiveram, mas quanto as formas sólidas de omeprazol apenas a de 20 mg comprimido ou pantoprazol 20 mg comprimido, consideradas produtos com equivalência terapêutica para concorrerem entre si por licitação. Ademais, manteve-se ranitidina 150 mg comprimido e ranitidina 15 mg/mL solução oral frasco, além de ranitidina 25 mg/mL ampola de 2 mL.

Progressivamente permaneceu na Remume-SP para dispensa geral (lista A para rede básica) somente omeprazol 20 mg.

O quadro apresenta o total de receitas expedidas em dezesseis meses (janeiro de 2013 a abril de 2014), e de acordo com o perfil de morbidade do município de São Paulo dever-se-ia constatar maiores números de receitas atendidas de outros fármacos, em comparação às de omeprazol:

a) anti-hipertensivos (maleato de enalapril, captopril, losartana potássica, atenolol, anlodipino e o diurético hidroclorotiazida).

b) fármacos utilizados no tratamento do diabetes sejam hipoglicemiantes (metformina, glibenclamida) e insulina humana NPH.

c) fármacos de emprego sintomático em geral como analgésicos (ácido acetilsalicílico, dipirona sódica, paracetamol), anti-inflamatórios (diclofenaco, ibuprofeno), antialérgicos (loratadina e dexclorfeniramina).

d) antibióticos de uso comum (amoxicilina), mas parece ser elevado, em comparação com este, o número de receitas fornecidas de azitromicina, considerando-se que suas indicações precisas são muito restritas (infecção genital por *Chlamydia trachomatis* não complicada; tracoma; profilaxia para endocardite em pacientes alérgicos a penicilina ou para crianças em substituição à clindamicina).

É indispensável igualmente um estudo para se verificar a real utilização de furosemida, pois seu emprego está restrito a situações clínicas complicadas (edema agudo de pulmão, edema na insuficiência renal crônica, edema refratário a outros diuréticos).

O volume quase equivalente de prescrições de losartana potássica ao de maleato de enalapril, que deveria ser menor até porque losartana potássica é mais cara e só deve substituir o enalapril em caso de reações adversas a este (SMS-SP, 2009).

Parece excessiva a quantidade de receitas prescritas, no período, de levotiroxina sódica em comparação à de outros fármacos destinados a problemas muito mais prevalentes, uma vez que a principal indicação deste hormônio é o tratamento de manutenção no hipotireoidismo. Estaria sendo usada de forma inteiramente errônea no tratamento da obesidade? Aliás, a levotiroxina sódica está contraindicada nesta afecção.

Tabela 1. 32 fármacos mais dispensados (N total = 318) pela Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, de janeiro a dezembro de 2013 e de janeiro a abril de 2014.

Fármaco	Total de receitas
Omeprazol 20 mg capsula	4.070.639
Hidroclorotiazida 25 mg comprimido	3.241.620
Ácido acetilsalicílico 100 mg comprimido	2.286.287
Dipirona sódica 500 mg/ml solução oral gotas frasco 10 ml	1.720.673

Enalapril maleato 20 mg comprimido	1.707.330
Losartana potássica 50 mg comprimido	1.641.070
Sinvastatina 20 mg comprimido	1.618.209
Metformina, cloridrato 850 mg comprimido	1.597.643
Loratadina 1 mg/ml solução oral frasco 100 ml	1.578.550
Diclofenaco 50 mg comprimido	1.533.307
Ibuprofeno 300 mg comprimido	1.519.104
Atenolol 50 mg comprimido	1.442.446
Anlodipino, besilato 5 mg comprimido	1.333.955
Dipirona sódica 500 mg comprimido	1.255.811
Captopril 25 mg comprimido	1.232.676
Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução nasal gotas frasco 30 ml	1.190.043
Ibuprofeno 50 mg/ml suspensão oral gotas frasco 30 ml	946.655
Paracetamol 200 mg/ml solução oral gotas frasco 15 ml	935.344
Amoxicilina 500 mg comprimido	893.521
Levotiroxina sódica 50 mcg comprimido	873.468
Amoxicilina 50 mg/ml pó para suspensão oral frasco 150 ml	795.538
Glibenclamida 5 mg comprimido	743.174
Paracetamol 500 mg comprimido	728.862
Prednisolona fosfato sódico 4,02 mg/ml (equivalente a 3 mg/ml de prednisolona base) solução oral frasco 60 ml	696.863
Dexclorfeniramina 0,4 mg/ml maleato solução oral frasco 100 ml	667.701
Insulina humana NPH 100 UI/ml suspensão injetável fr-amp. 10 ml	650.351
Azitromicina 500 mg comprimido	617.657
Levotiroxina sódica 25 mcg comprimido	610.711
Prednisona 20 mg comprimido	582.303
Retinol, acetato (vit.a) 50.000 ui/ml + colecalciferol (vit.d) 10.000 ui/ml solução oral gotas frasco 10 ml	522.998
Fluoxetina cloridrato 20 mg comprimido	522.153
Furosemida 40 mg comprimido	505.971

Já em 2009 constatava-se a prescrição crescente de omeprazol, injustificável, o que gerou um Alerta Terapêutico (SMS-SP, 2009) que respondia duas perguntas:

1. Tem fundamento a prática de prescrição de uso concomitante de omeprazol com outros fármacos para prevenção de “gastrite”?
2. E o “uso contínuo” de omeprazol é prática médica racional?

E o documento, entre outros argumentos, explanava:

Indicações

- Doença do refluxo gastroesofágico sintomático.
- Esofagite erosiva associada com doença do refluxo gastroesofágico.
- Condições hipersecretórias (síndrome de Zollinger-Ellison, hipergastrinemia, mastocitose sistêmica e adenoma endócrino múltiplo).
- Úlceras pépticas de múltiplas etiologias (prevenção e tratamento) refratárias a antagonistas H_2 .
- Adjuvante na terapia de erradicação de *Helicobacter pylori*.

A prescrição de omeprazol fora das indicações estabelecidas no Formulário Terapêutico Nacional, que está de acordo com as melhores recomendações em qualquer parte do mundo, constitui erro de prescrição, e o uso de omeprazol deve estar limitado às durações de tratamento definidas para determinadas condições clínicas. É claro que a alegação frequente de uso de um IBP, no nosso caso, omeprazol, para a prevenção de gastrite porque o paciente está tomando muitos remédios, não tem fundamento farmacológico.

A expressão “uso contínuo” constante de receitas (muito frequente na prescrição de outros fármacos, e assim o raciocínio seguinte é igualmente válido), é imprecisa e não tem base terapêutica racional, pois não indica a duração do tratamento, e se ele for prolongado, o que pode ocorrer em cada renovação de receita, por exemplo, a cada três ou seis meses, é necessário que seja feita nova prescrição, quando então o paciente deve ser avaliado quanto ao efeito terapêutico e sinais e sintomas de efeitos adversos.

O problema, contudo, parece existir em outros países como se verifica por Sánchez Martínez (2011), mas não é possível comparar as situações, pois no município de São Paulo não há estatísticas de utilização de produtos farmacêuticos. Mas a preocupação é a mesma:

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en España, donde su nivel de utilización es muy superior al de otros países europeos ya que son considerados fármacos seguros y eficaces.

La elevada prevalencia y cronicidad de situaciones como el reflujo gastroesofágico patológico ó la úlcera péptica justificaria su mayor consumo, pero ¿está siempre justificado su empleo?, ¿somos conscientes de que no son fármacos inocuos?

E as conclusões do boletim da região de Múrcia são idênticas ao Alerta Terapêutico:

Los IBP se deben emplear SOLO cuando sean Estrictamente NECESARIOS, durante el MENOR TIEMPO posible y EN LAS INDICACIONES RECOMENDADAS.

De forma general OMEPRAZOL se considera el IBP de elección, por su perfil de seguridad, eficacia y coste. Salvo cuando puedan existir problemas por interacciones o reacciones adversas.

Los IBP NO SE DEBEN CONSIDERAR COMO FÁRMACOS INOCUOS, ES necesario desterrar el concepto de “*PROTECTORES GÁSTRICOS*” inofensivos y controlar la aparición de reacciones adversas e interacciones.

O problema na Espanha parece ter se agravado conforme reportagem científica de Ángeles López (2014):

Como explica José Luis Llisterri, presidente de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen), “este vínculo es algo conocido por los médicos. El problema en España es la excesiva *omepralización* que hay. El omeprazol es el segundo principio activo más prescrito en nuestro país después del paracetamol y por encima del ibuprofeno. Se ha recetado como si fuera sal de frutas. Y no es un problema solo del médico, como es de venta libre, se ha autoprescrito de una manera excesiva”.

La clave de este problema está seguramente en el éxito de este fármaco. Su acción inhibe el contenido ácido del estómago que es el que genera las molestias en personas con hernia de hiato. Los pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico y los de esófago de Barrett requieren una inhibición crónica de la secreción ácida.

O artigo faz referência à possibilidade de desenvolvimento, com o uso prolongado de omeprazol, de déficit de vitamina B₁₂ que acarretaria dano neurológico, em razão de seus teores baixos, provocados pelo uso de omeprazol, e cujos sintomas iniciais do problema são vagos (fraqueza ou cansaço).

O uso indiscriminado, imprudente, abusivo de fármacos tem também enriquecido as línguas com a formação de neologismos contundentes, caso de “omeprazolização”, fenômeno verificável na capital de São Paulo.

Não existe nenhum conjunto de afecções com expressão epidemiológica que explique o comportamento repetente dos prescritores de serviços da SMS-SP para tal volume de receitas.

É indispensável o desenvolvimento de estratégias especiais que envolvam trabalho direto com grupos de prescritores em cada Coordenadoria Regional de Saúde (especialmente nas sub-regiões) que poderiam influir na adoção de hábitos de prescrição sadio com relação a este fármaco (ou outros que tivessem problemas análogos), acompanhado de boletins dirigidos aos profissionais de saúde e aos pacientes, além de programas na TV da Secretaria Municipal de Saúde, para se contornar esse uso indiscriminado induzido por prescrição.

8. ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS NÃO CONSTANTES DA REMUME-SP SOLICITADOS DE 2008 A 2013

8.1 LEGISLAÇÃO MUNICIPAL DE REGULAÇÃO DA PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

A primeira legislação paulistana norteadora de prescrição e dispensa de fármacos é a Portaria SMS.G nº 2.748, de 1º de outubro de 2002, que instituiu a Comissão Farmacoterapêutica (CFT) da Secretaria Municipal da Saúde vinculada ao Gabinete do Secretário Municipal, com atribuições de elaborar a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e de participar da elaboração de normas para prescrição e uso de medicamentos da REMUME (SMS-SP, 2002).

Entre os aspectos desta Portaria relacionados ao objeto de estudo, ressalte-se:

1 – São as atribuições da Comissão Farmacoterapêutica, dentro de um processo dinâmico, contínuo, multidisciplinar e participativo:

1.10 – Elaborar procedimentos que precedem à aquisição, em caráter excepcional, de medicamentos não constantes da REMUME no sentido de garantir a eficácia e segurança desses produtos.

5 – A padronização e aquisição de qualquer medicamento para uso na SMS, em todos os níveis de atenção, independentemente das modalidades de gestão nas quais ora se enquadrem, fica condicionada à avaliação da CFT.

Desse modo, os registros dos fármacos solicitados por prescritores no período de 2008 a 2013 obedeceram ao trâmite estabelecido, e que continua em vigência, e que ressaltam a necessidade de garantir a eficácia do produto com segurança para os pacientes, ou seja, a autorização para aquisição de um fármaco não constante da Remume-SP deve ter, necessariamente, a melhor relação benefício-risco, isto é, produzir o benefício esperado com o mínimo de possibilidade de risco, uma vez que não existem fármacos que não encerrem esta possibilidade.

Tão logo a Remume-SP desenvolveu-se, emitiu-se a Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004, reforçando-se a previsão de regulação de prescrição da normal geral: “utilização de medicamentos que não constam da REMUME-São Paulo, no âmbito do SUS sob gestão municipal, e define, que qualquer aquisição e/ou utilização dos medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo deverá ser informada à Comissão Farmacoterapêutica da Secretaria Municipal da Saúde”, pois, acertadamente a SMS-SP considerou que

embora a REMUME-São Paulo atenda à necessidade de medicamentos para o tratamento das doenças mais prevalentes da população existem situações excepcionais de uso restrito, nas quais os pacientes necessitam de tratamentos farmacológicos específicos, cujos medicamentos não estão contemplados nesta relação

Frise-se dois artigos da norma:

Art. 2º – Qualquer aquisição e/ou utilização dos medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo deverá ser informada à Comissão Farmacoterapêutica da SMS, através do Formulário de utilização de medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo cujo modelo segue anexo.

Art. 3º – O Formulário deverá ser entregue integralmente preenchido, sendo imprescindível a declaração do prescritor de que dentre os medicamentos da REMUME-São Paulo não há alternativa terapêutica para a situação específica e a fundamentação da necessidade do uso do medicamento (SMS-SP, 2004).

Anexa-se a este capítulo o Formulário de Justificação para Aquisição de Medicamentos não Constantes da REMUME-São Paulo mencionado, que foi acrescido em julho de 2011 de item de Declaração de responsabilidade do prescritor, pois, embora previsto anteriormente, a solicitação de tratamento farmacológico “é exclusiva para atender pacientes registrados e acompanhados em Unidade de Saúde da Rede Municipal de São Paulo”.

Em 2006 a SMS-SP reviu sua norma de prescrição e dispensa em geral, mas não há referência à prescrição de fármacos não constantes da REMUME, subentendendo-se o cumprimento da Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004, o que efetivamente ocorreu desde então (SMS-SP, 2006).

Com a crescente problema de ações judiciais relacionadas a produtos farmacêuticos e assemelhados, houve a emissão da Portaria SMS.G nº 678, de 24 de março de 2010, que Instituiu “o Núcleo Técnico para avaliação de Demandas Especiais, doravante denominado DEMANDE, vinculado e coordenado pelo Gabinete do Secretário Adjunto da Secretaria Municipal da Saúde, com a finalidade de criar fluxo único às Demandas Especiais da Rede Municipal, inclusive Extra-REMUME, bem como regulamentações do SUS” (SMS-SP, 2010).

Ocorre que os pareceres técnicos solicitados pela Procuradoria Geral do Município, por meio da Assessoria Jurídica da SMS, de contestação às liminares do Poder Judiciário, eram realizados pela Assistência Farmacêutica, que, em verdade, aplicava os mesmos procedimentos, com base em provas disponíveis na literatura internacional, a começar por revisões sistemáticas e meta-análises, levando em conta a informação clínica disponível na petição, para avaliar se o demandante realmente se beneficiaria com o tratamento ora requerido por via judicial. A Assistência Farmacêutica nunca analisou solicitações de

usuários, sob qualquer forma, considerando aspectos administrativos e sim sempre procurou contribuir com o melhor tratamento disponível na situação clínica apresentada.

O resultado da instituição do Núcleo Técnico para avaliação de Demandas Especiais (Demande) foi o afastamento da Assistência Farmacêutica, parte operante da Comissão Farmacoterapêutica, quanto À responsabilidade de subsidiar tecnicamente a Procuradoria Geral do Município, e o Demande passou a trabalhar em conjunto com a área relacionada às demandas judiciais de fármacos da Secretaria de Estado da Saúde, que então dava prioridade ao atendimento de usuários recorrendo a procedimentos administrativos, em vez de empenhar-se a analisar em profundidade a solicitação feita por via judicial.

A pretensão do Demande de criar fluxo único de regulação, absorvendo a chamada solicitação extra-REMUME, malogrou porque colidiria frontalmente com as disposições das Portarias anteriores, especialmente a de 2002 e a de 2004. A Assistência Farmacêutica não se perturbou com a intenção, e manteve-se coerente com as disposições municipais de regulação que tinha por base, em primeiro lugar, a Política Nacional de Medicamentos instituída pela Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998 (Ministério da Saúde, 2001).

8.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ANÁLISE DAS SOLICITAÇÕES DE FÁRMACOS NÃO CONSTANTES DA REMUME-SP

8.2.1 O registro de solicitação do prescritor

Em geral, as solicitações foram feitas por formulário de justificação em papel, encaminhado sob identificação de TID (Tramitação Interna de Documentos), sistema da PRODAM (Empresa de Tecnologia da Informação e Comunicação do Município de São Paulo), e em menor escala, por memorando ou ofício, a integrantes da CFT que trabalham na área de Assistência Farmacêutica.

Foram construídos arquivos eletrônicos, identificados pelo nome do paciente e principal fármaco solicitado, com o registro das informações dadas pelo prescritor nos formulários, acrescidos de observações com fundamento científico e a manifestação de integrantes da CFT quanto à aprovação de aquisição, ou não, do(s) fármaco(s) solicitado(s).

Muitas vezes, para o registro no arquivo, desenvolvia-se enorme esforço por causa da cacografia do prescritor, e muito frequentemente, pelo uso de siglas. Houve falta de anotação

do peso e ou altura do paciente, indispensável em qualquer análise clínico-terapêutica, assim como insuficiência de anotação da história clínica e de tratamentos realizados.

A Classificação Internacional de Doenças (CID) informada pelo médico foi sistematicamente conferida no exame da solicitação, e alterada com certa frequência, de acordo com as designações de cada capítulo da lista tabular de inclusões e subcategorias de quatro caracteres.

A anotação de resultados de exames de laboratório clínico, eletrocardiográficos e de imagem, quando desacompanhados de fotocópias de laudos, foram feitas geralmente por meio de siglas, e no caso de exames de laboratório clínico, sem as unidades do Sistema Internacional de Medidas.

Por fim, comumente, o item plano terapêutico proposto (farmacológico e não farmacológico) era informado concisamente.

A finalidade do formulário de solicitação, como se depreende de sua disposição (anexo), é obter o máximo de manifestação diagnóstica e terapêutica do prescritor, no sentido de ajudá-lo a cuidar melhor do paciente.

8.2.2 Constituição de banco de dados para elaboração de planilhas

Procedeu-se o exame de todos os arquivos de respostas de solicitações feitas por prescritores médicos por meio do Formulário de justificação para aquisição de medicamentos não constantes da REMUME-SP para se construir um banco de dados com os seguintes característicos:

CARACTERÍSTICAS DO BANCO DE DADOS

VARIANTES		CATEGORIAS (códigos)
TID	Número de protocolo do ofício	8 dígitos numéricos
ANO	Ano da ocorrência	4 dígitos numéricos
REGIÃO	Origem da solicitação	2 dígitos alfabéticos ou ?
Nº FARM	Número de fármacos solicitados	1 dígito numérico
ATC1	Classificação do primeiro fármaco	7 dígitos alfanuméricos
ATC2	Classificação do segundo fármaco	7 dígitos alfanuméricos
ATC3	Classificação do terceiro fármaco	7 dígitos alfanuméricos
SEXO	Sexo do(a) paciente	M, F ou ?
IDADE	Idade do(a) paciente	2 dígitos, 00 ou 99
IMC	Índice de massa corporal	3 dígitos numéricos (##, #) ou 99,9 (não especificado)
CID-10	Motivo da solicitação	4 dígitos alfanuméricos
REF	Se houve sugestão de referências científicas	S, N
RESULT	Resultado da análise	A, NA
NÃO AUT	Motivo da não autorização de aquisição	1 ou 2 dígitos numéricos

Respostas possíveis e códigos

Número de protocolo do ofício: contém no máximo 8 números.

Ano da ocorrência: 2008 a 2013.

Região de origem da solicitação: N (Norte), CO (Centro-Oeste), L (Leste), S (Sul), SE (Sudeste) ou ? (não especificada).

Número de fármacos solicitados: no máximo 3 por solicitação.

Classificação do fármaco: ATC utiliza código alfanumérico com máximo de 7 dígitos.

Sexo do paciente: M (masculino), F (feminino) ou ? (não especificado).

Idade: dois dígitos numéricos, incluindo 00 (menores de 1 ano) ou 99 (não especificada).

IMC (Índice de massa corporal): 3 dígitos numéricos (##, #) ou 99,9 (não especificado).

Motivo da solicitação: CID-10 utiliza código alfanumérico com máximo de 4 dígitos.

Sugestão de referências científicas: S (sim), N (não).

Resultado da análise: A (aquisição autorizada), NA (aquisição não autorizada).

Motivo de não autorização: 1 ou 2 dígitos numéricos, segundo as categorias abaixo descritas.

MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO DE AQUISIÇÃO (CATEGORIAS):

1. Não há prova na literatura
2. Consta da REMUME
3. Disponível na Secretaria de Estado da Saúde (SES)
4. Informação clínica insuficiente
5. Fornecimento por Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON)
6. Fármaco desnecessário
7. Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)
8. Solicitação de Parecer de Área Técnica
9. Paciente não acompanhado em serviço municipal de saúde
10. Erro de prescrição
11. Não há prova suficiente na literatura e informação clínica insuficiente

Ao se construir as planilhas relativas a cada ano, do período de 2008 a 2013, condensou-se as informações relacionadas a um mesmo paciente, em regra sob a mesma identificação de TID, memorando ou ofício, ainda que houvesse diferentes registros. Teve-se este cuidado para contornar repetições em razão de intercâmbio de esclarecimentos clínicos entre a CFT e o prescritor.

As Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS) por onde ocorreu o trâmite das solicitações estão apresentadas no mapa, e suas respectivas populações no início e fim do período estudado na Tabela 1. Em respostas a dez solicitações não se encontrou anotação da CRS no arquivo eletrônico da Assistência Farmacêutica da SMS-SP.

**Distribuição de Equipamentos de Saúde Especificados
segundo Coordenadoria Regional de Saúde, Município de São Paulo, Out/2013**

A maioria das solicitações referiu-se a apenas um fármaco (em um produto farmacêutico), embora tenha ocorrido pedidos de dois fármacos contidos em um só produto farmacêutico, por exemplo, sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina, carbonato de cálcio e colecalciferol, e latanoprost e timolol.

Cada fármaco simples ou em combinação foi identificado segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), ou seja, a classificação anatômica, terapêutica e química explanada no Centro de Colaboração da Organização Mundial da Saúde de Metodologia Estatística para Fármacos (WHO, 2014).

Utilizou-se a nomenclatura oficial de fármacos, isto é, a Denominação Comum Brasileira (DCB), conforme a Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2013).

Conferiu-se novamente a CID-10 mencionada em cada solicitação revista pela CFT, por ocasião de resposta, pois sempre havia o registro da(s) afecção(ões) principal(ais), mas nem sempre as relacionadas às comorbidades, e corrigiu-se as imprecisões do registro inicial.

Os motivos de não autorização de aquisição, em síntese podem ser explicados como:

1. Não há prova na literatura

- ✓ Os argumentos apresentados para a falta de acolhimento do pedido tiveram por base a consulta de fontes de informação secundárias e terciárias. Entre as secundárias, destaque-se Micromedex, Trip Database, Cochrane Brasil. Nas terciárias o British National Formulary, British National Formulary for Children e Farmacologia Clínica de F.D. Fuchs e L. Wannmacher (orgs.). Os boletins farmacoterapêuticos mais consultados foram: Información Farmacoterapéutica de La Comarca, Boletín de Información Terapéutica de Navarra e Australian Prescriber. Entre os guias de prática clínica, o do National Institute for Health and Care Excellence (antes National Institute for Health and Clinical Excellence). Com frequência a pesquisa de efetividade do fármaco solicitado iniciava-se pelo PubMed, particularmente pelas revisões (sistemáticas e narrativas). Utilizou-se também os pareceres da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), denominação vigente da antiga Citec (Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde), da Consultoria Jurídica junto do Ministério da Saúde (Consultoria-Geral da União,

Advocacia-Geral da União) e o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

2. Consta da REMUME

- ✓ Raramente o fármaco solicitado já fazia parte da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais, e assim a autorização de aquisição foi negada por razões óbvias.

3. Disponível na Secretaria de Estado da Saúde (SES)

- ✓ Quando a solicitação tinha pertinência, e estava disponível no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da SES, orientava-se sua obtenção neste serviço.

4. Informação clínica insuficiente

- ✓ Significa que não foi possível tomar decisão de aprovação do pedido porque os dados clínicos do paciente eram imprecisos ou inexistentes. A terapêutica farmacológica deve estar centrada no paciente: o valor comprovado de um fármaco não é absoluto e deve corresponder às necessidades do paciente, avaliadas de modo o mais completo possível.

5. Fornecimento por Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON)

- ✓ No SUS, o tratamento de câncer é feito nos CACON, conforme Portaria GM/MS nº 2.439, de 8 de dezembro de 2005, que instituiu a Política Nacional de Atenção Oncológica. A portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia. O custeio de tratamento de câncer, realizado pelos CACON, é de responsabilidade da instituição acreditada pelo Ministério da Saúde, que recebe pagamento por procedimentos definidos em APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade). Assim, a SMS está desobrigada de atender solicitações que envolvam fármacos antineoplásicos e adjuvantes de quimioterapia antineoplásica.

6. Fármaco desnecessário

- ✓ Categoria que abrange terapêuticas consideradas inúteis, como o uso de “hepatorregeneradores” no tratamento de hepatites desencadeadas por fármacos, ou antiagregante plaquetário concomitante a outro ou depois de prazo de uso com provável benefício, ou ainda o uso de bifosfonatos por injeção e casos de gastrites na vigência do emprego de bifosfonatos orais etc; por vezes a solicitação do fármaco estava associada a um diagnóstico impreciso, que foi retificado pelo prescritor depois de contato da CFT, e assim julgou-se improcedente a solicitação. Ainda classificou-se nesta categoria desistências na solicitação do prescritor depois de pedido de esclarecimentos clínicos da CFT.

7. Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)

- ✓ Categoria de maior frequência (cerca de ¼ dos casos) que envolve diversas situações de escolha da melhor relação risco-benefício de um tratamento farmacológico, estímulo a um tratamento não farmacológico, muitas vezes exclusivo, ou ainda aconselhamento de outro tipo de tratamento.

8. Solicitação de Parecer de Área Técnica

- ✓ Em algumas situações a CFT interagiu com Áreas Técnicas da Coordenação de Atenção Básica, notadamente a Área Técnica de Saúde do Adulto, para decidir quanto à autorização de aquisição.

9. Paciente não acompanhado em serviço municipal de saúde

- ✓ Nos primeiros anos do período estudado ainda havia preenchimento de formulário de justificação que denotava transcrição de receituário de paciente não acompanhado em Unidade Municipal de Saúde (atendimentos realizados em consultórios médicos particulares). Tal situação contraria a Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004, que define a solicitação de produtos farmacêuticos não constantes da Remume exclusivamente para pacientes tratados nas Unidades de Saúde da SMS-SP.

✓

10. Erro de prescrição

- ✓ Situação em que há indubitável incoerência de indicação de uso de um fármaco em afecção clínica definida. Também se considera quando, na indicação de um fármaco, os riscos prováveis são muito maiores do que os benefícios esperados.

11. Não há prova na literatura e informação clínica insuficiente

- ✓ Existência conjunta das categorias 1 e 4 na mesma solicitação.

Para a construção de tabelas fez-se cruzamentos de dados utilizando-se o programa SPSS Statistics for Windows, Version 13.0. Chicago, SPSS Inc.

8.2.3 Caracterização da amostra

Foram consideradas válidas todas as solicitações que preenchessem as variantes para a constituição do banco de dados (1.174 solicitações). Por falha de registro original, não foi possível especificar dez (0,85%) das CRS de onde provieram as solicitações, e sete (0,59%) quanto ao sexo e idade do paciente, segundo as Tabelas 2 e 3:

Tabela 2. Solicitação de fármacos não incluídos na REMUME, segundo Coordenadoria Regional de Saúde, Assistência Farmacêutica, SMS-SP, 2008 – 2013

REGIÃO	ANO						TOTAL (%)
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
NORTE	19	17	26	103	83	101	349 (29,72%)
CENTRO - OESTE	24	28	19	42	46	41	200 (17,03%)
LESTE	23	16	23	49	61	42	214 (18,22%)
SUDESTE	37	9	38	30	43	35	192 (16,35%)
SUL	21	21	50	47	38	32	209 (17,80%)
NÃO ESPECIFICADA	0	1	5	1	3	0	10 (0,85%)
TOTAL	124	92	161	272	274	251	1174 (100%)

A CRS de onde veio mais solicitações foi a Norte, com nítido crescimento a partir de 2011. Nas demais, houve constância do crescimento, de modo geral, a partir de 2011, à exceção da

CRS Sul. Esta variedade talvez se explique por reorganização de serviços contratados pela SMS-SP junto de Organizações Sociais de Saúde (OSS), pela rotação de médicos prescritores em cada região e, possivelmente, não houve influência do fluxo para as solicitações porque nesse período não ocorreu nenhuma alteração no Formulário de Justificação, a não ser o do preâmbulo do Formulário (Termo de responsabilidade do médico prescritor), como já mencionado.

Tabela 3. Distribuição de pacientes, segundo sexo e faixa etária, nas solicitações de fármacos não constantes da REMUME, Assistência Farmacêutica, SMS-SP, 2008 – 2013

FAIXA ETÁRIA	SEXO			TOTAL
	NÃO ESPECIFICADO	F	M	
0 – 4 anos	--	13	21	34 (2,9%)
5 – 19 anos	--	39	40	79 (6,7%)
20 – 39 anos	--	76	67	143 (12,2%)
40 – 59 anos	--	147	131	278 (23,7%)
60 – 74 anos	--	104	190	294 (25%)
≥75 anos	--	189	150	339 (28,8%)
NÃO ESPECIFICADA	7	--	--	7 (0,59%)
TOTAL	7 (0,59%)	568 (48,38%)	599 (51,02%)	1174 (100%)

Só há predominância, quanto à faixa etária do paciente, de menores de 0-4 anos do sexo masculino e de homens de 60-74 anos, com inversão para a idade ≥ 75 anos. Os considerados idosos, de ambos os sexos, perfazem 53,8% do total de registros analisados.

Isto está de acordo com as características gerais da demanda de serviços da SMS-SP, uma vez que existe diminuição relativa de atendimento para crianças e jovens e crescente aumento quanto à prestação de serviços para idosos.

Foge ao escopo deste trabalho fazer relações entre as solicitações de fármacos não constantes da REMUME-SP advindas de cada faixa etária especificada, e de prescrições de fármacos constantes da REMUME-SP para a faixa correspondente.

O Gráfico 1 mostra que não há diferenças significantes entre o sexo dos pacientes, de acordo com as solicitações feitas no período 2008-2013, mas houve predominância nas solicitações relacionadas ao sexo masculino a partir de 2011, e no total do período (599 - 51,02%).

Gráfico 1. Solicitação de fármacos não incluídos na Remume, segundo sexo do paciente, de um total de 1.174 solicitações, Assistência Farmacêutica, SMS-SP, 2008 – 2013

8.2.4 Análise das solicitações de fármacos não constantes da REMUME-SP de 2008 a 2013

O Gráfico 2 apresenta o resultado de autorização para aquisição das solicitações feitas no período.

Observa-se que de 2008 a 2011 houve frequência, com tendência decrescente, de não autorizações de aquisição de fármacos, respectivamente 70,1%, 56,5%, 73,9% e 63,6%, que se confirmaram em 2012 e 2013, quando as porcentagens foram de 48,9% e 50,5%.

Fez-se análise das planilhas de consolidação, ano a ano, segundo as variantes apresentadas e os motivos de não autorização referidos, apresentados no Gráfico 3.

Ao se reunir as razões das categorias 1 (Não há prova na literatura), 4 (Informação clínica insuficiente), 10 (Erro de prescrição) e 11 (Não há prova na literatura e informação clínica insuficiente), verifica-se que representam 52% do indeferimento de pedidos, e foram decorrentes da falta de empenho do prescritor em informar, pelo menos, o mínimo possível da situação clínica do paciente naquele momento e de aspectos relevantes do decurso da afecção, para que integrantes da Comissão da CFT pudessem aquilatar a pertinência do pedido.

Se considerarmos somente as categorias 1 e 10, é razoável assinalar que o prescritor não teria conhecimento suficiente de farmacologia clínica em 23% das solicitações não aprovadas. As categorias 2 (Consta da REMUME) e 3 (Disponível na SES), que perfazem 9%, significam desconhecimento do prescritor da lista municipal e da lista estadual (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, outrora denominado, e por vezes ainda referido, “Medicamentos de alto custo”), cujo acesso é feito por formulário específico dirigido à Assistência Farmacêutica da SES, sob a orientação de farmacêutico do município e encaminhamento formal da direção da unidade de saúde que, provavelmente, falharam no acolhimento da solicitação do prescritor por desconhecerem as listas.

O segundo motivo isolado de não autorização para aquisição foi a categoria 7 – Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo), com 27%. Havia nestasituação informação clínica suficiente para se fazer orientação terapêutica mais adequada, levando-se em conta a proposta de tratamento do prescritor.

Gráfico 2. Solicitação de fármacos não incluídos na REMUME, segundo resultado de autorização para aquisição, de um total de 1.174 solicitações, Assistência Farmacêutica, SMS-SP, 2008-2013

NA = aquisição não autorizada; A = aquisição autorizada;

Gráfico 3. Fármacos não autorizados para aquisição (N=692;50,94%), segundo motivo, de um total de 1.174 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2008-2013

Por vezes, a solicitação não tinha por base o necessário registro de dados de monitoria clínica, ou existia carência de informação quanto a exames de complemento, ou se tratava de casos com complicações, e então, a CFT pedia Parecer de Área Técnica (9%), categoria 8, na maioria dos casos, da Saúde do Adulto, uma vez que os problemas apresentados pelos pacientes envolviam a substituição de insulinas humanas constantes da REMUME-SP por insulinas análogas solicitada pelo prescritor.

Por fim, as categorias:

- a) 6 (Fármaco desnecessário) 3% – a análise da solicitação indicou que o emprego do fármaco não era necessário, que foi comunicado, com argumentos, ao prescritor;
- b) 5 (Fornecimento CACON) 1% – neste caso, quando havia adequação da prescrição, comunicava-se ao prescritor da unidade que o paciente, por estar em tratamento antineoplásico, deveria ter assistência completa do serviço oncológico, embora este

tivesse feito encaminhamento para obtenção de tratamento na unidade de saúde não especialista;

- c) 9 (Paciente não acompanhado em serviço municipal de saúde) 2% – situação em que as prescrições foram geradas em serviços de convênio de saúde ou consultórios particulares, e por terem custo elevado para o paciente em questão, a unidade municipal preenchia o formulário de justificação com dados clínicos e exames de complemento feitos fora do serviço municipal, caracterizando-se um tratamento realizado sem a participação do serviço público e mera transcrição de um proposta terapêutica. Tal situação existiu até 2011, quando se exigiu que o prescritor do serviço municipal declarasse sua responsabilidade no tratamento do paciente;

Verificou-se nas planilhas consolidadas do período que havia um conjunto expressivo de fármacos que foram solicitados com maior frequência, e assim estipulou-se a apresentação dos principais fármacos, requeridos seis vezes ou mais, o que representaria, pelo menos uma vez por ano (Tabela 4).

Isto significou 884 solicitações (75,3%), que estão dispostas segundo a ATC e resultado de autorização para aquisição: 407(46%) autorizadas e 478(54%) não autorizadas.

Ao se observar a destinação de tratamento verifica-se que o conjunto de fármacos mais solicitado relaciona-se à hiperplasia benigna da próstata (HBP), e assim há que somar doxazosina e tansulosina, além de finasterida, de classes farmacológicas distintas (antagonistas alfa-adrenérgicos e inibidores da 5-alfa-redutase), ou seja, 191 solicitações (21,5% de N=884), das quais, no conjunto, 34 (17,8%) não foram autorizadas. Considere-se ainda que grande parte das solicitações dos anticolinérgicos oxibutinina, tolteroldina e darifenacina (54 no total [6,1% de N=884], das quais 45[83,3%] foram autorizadas) relacionam-se também ao controle de sintomas do trato urinário inferior, que incluem manifestações da HBP.

A análise dessa demanda levou à incorporação de doxazosina e finasterida na REMUME-SP de 2013, embora sob avaliação de urologista da rede municipal. Ainda não se estabeleceu que a prescrição pode ser feita por clínicos gerais ou médicos da Estratégia Saúde da Família. Ademais, ainda não se incorporou na REMUME-SP os anticolinérgicos.

O segundo conjunto de fármacos, da mesma classe farmacológica, mais frequente na Tabela 4 é o das insulinas análogas (lispro [12], glargina [101] e determir [12]), que totalizaram 125 solicitações (14,1% de N=884), das quais 23 (18,4%) foram autorizadas e 102 (81,6%) não foram autorizadas.

O terceiro fármaco mais solicitado foi o antiagregante plaquetário clopidogrel. Das 69 (7,7% de N=884) solicitações, 55,1% (38) foram aprovadas e 31 (44,9%) delas foram indeferidas. Ressalte-se que desde 2007 a CFT estabeleceu recomendações de uso de clopidogrel para atendimento de pacientes com síndromes coronarianas agudas, e as análises nos anos subsequentes consideraram interpretações da literatura internacional e nacional que apontasse a melhor relação benefício-risco em cada situação clínica particular, incluindo o emprego na prevenção de acidentes vasculares cerebrais, e por isso houve certo equilíbrio entre a aprovação ou desaprovação de solicitações.

O quarto conjunto de fármacos mais solicitados relaciona-se ao tratamento de osteoartroses: a combinação de glicosamina e condroitina, a diacereína e o hialano, um derivado do ácido hialurônico, que totalizou 55 (6,2% de N=884) solicitações, sem nenhuma aprovação.

O quinto conjunto abrange antidepressivos, parte inibidores seletivos de receptação da serotonina (citalopram e paroxetina) e parte classificados como outros antidepressivos (bupropiona e venlafaxina), que constituiu o total de 47 (5,3% de N=884) solicitações: 10 (21,2%) deferidas e 37 (78,7%) não aprovadas.

Tabela 4. Principais fármacos solicitados, seis vezes ou mais (N = 884 solicitações; 75,3%), segundo ATC e resultado de autorização para aquisição, de um total de 1.174 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2008 - 2013

ATC / FÁRMACO	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES NO PERÍODO	RESULTADO DE AUTORIZAÇÃO	
		A (%)	NA (%)
A05AA02 ácido ursodesoxicólico	6	0	6 (100%)
A06AD11 lactulose	19	18 (94,7%)	1 (5,3%)
A10AB04 insulina lispro	12	1 (8,3%)	11 (91,7%)

A10AE04 insulina glargina	101	20 (16,7%)	81 (80,2%)
A10AE05 insulina detemir	12	2 (16,7%)	10 (83,3%)
A10BH02 vildagliptina	7	0	7 (100%)
A11HA02 piridoxina	21	21 (100%)	0
B01AC04 clopidogrel	69	38 (55,1%)	31 (44,9%)
B01AC23 cilostazol	33	3 (9,1%)	30 (90,9%)
C01BC03 propafenona	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)
C02CA04 doxazosina	133	121 (91%)	12 (9%)
C05CA53 diosmina + hesperidina	7	0	7 (100%)
C09CA01 losartana	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)
D11AH02 pimecrolimo	7	0	7 (100%)
G03AC03 levonorgestrel	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)
G03AC08 etonogestrel	28	4 (14,3%)	24 (85,7%)
G03BA03 testosterona	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)
G04BD04 oxibutinina	30	27 (90%)	3 (10%)
G04BD07 tolterodina	16	15 (93,8%)	1 (6,3%)
G04BD10 darifenacina	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)
G04BE03 sildenafil	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)
G04CA02 tansulosina	26	10 (38,5%)	16 (61,5%)
G04CB01 finasterida	32	26 (81,3%)	6 (18,8%)
H05AA02 teriparatida	6	0	6 (100%)
M01AX hilano	6	0	6 (100%)
M01AX05 glicosamina + condroitina M01AX25	38	0	38 (100%)
M01AX21 diacereína	11	0	11 (100%)
M03BX01 baclofeno	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)
M05BA08 ácido zoledrónico	9	1 (11,1%)	8 (88,9%)
N02AX02 tramadol	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)
N03AF02 oxcarbazepina	30	24 (80%)	6 (20%)
N03AX12 gabapentina	10	5 (50%)	5 (50%)
N03AX16 pregabalina	7	0	7 (100%)
N05AA02 levomepromazina	6	0	6 (100%)

N06AB04 citalopram	6	3 (50%)	3 (50%)
N06AB05 paroxetina	16	3 (18,8%)	13 (81,3%)
N06AX12 bupropiona	7	0	7 (100%)
N06AX16 venlafaxina	18	4 (22,2%)	14 (77,8%)
N06BA04 metilfenidato	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)
N06DX01 memantina	8	2 (25%)	6 (75%)
N07AA02 piridostigmina	6	6 (100%)	0
N07BB01 dissulfiram	7	0	7 (100%)
P02BA01 praziquantel	7	7 (100%)	0
R03DC03 montelucaste	12	2 (16,7%)	10 (83,3%)
S01EA05 brimonidina	7	7 (100%)	0
S01EE01 latanoprost	7	2 (28,6)	5 (71,4%)
S01EE04 travoprost	21	1 (4,8%)	20 (95,2%)
TOTAL	884	407 (46%)	477 (54%)

A seguir apresentam-se os principais argumentos exarados por integrantes da CFT quanto à não autorização de aquisição dos fármacos mencionados na Tabela 4.

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO A05AA02

Todas as solicitações foram negadas com base nas explicações abaixo:

“Considerações do British National Formulary 60 September 2010 sobre ácido ursodesoxicólico:

1.9.1 Drugs affecting biliary composition and flow

The use of laparoscopic cholecystectomy and of endoscopic biliary techniques has limited the place of the bile acid ursodeoxycholic acid in gallstone disease. Ursodeoxycholic acid is suitable for patients with unimpaired gall bladder function, small or medium-sized radiolucent stones, and whose mild symptoms are not amenable to other treatment; it should be used cautiously in those with liver disease (but see below). Patients should be given dietary advice (including avoidance of excessive cholesterol and calories) and they require radiological monitoring. Long-term prophylaxis may be needed after complete dissolution of

the gallstones has been confirmed because they may recur in up to 25% of patients within one year of stopping treatment.

Ursodeoxycholic acid is also used in primary biliary cirrhosis; liver tests improve in most patients but the effect on overall survival is uncertain.

URSODEOXYCHOLIC ACID

Additional information interactions (Ursodeoxycholic Acid).

Indications

see under Dose and under preparations

Cautions

see notes above; interactions: Appendix 1 (ursodeoxycholic acid)

Contra-indications

radio-opaque stones, non-functioning gall bladder, inflammatory diseases and other conditions of the small intestine, colon and liver which interfere with entero-hepatic circulation of bile salts

Hepatic impairment

avoid in chronic liver disease (but used in primary biliary cirrhosis)

Pregnancy

no evidence of harm but manufacturer advises avoid

Breast-feeding

not known to be harmful but manufacturer advises avoid

Side-effects

nausea, vomiting, diarrhoea; gallstone calcification; pruritus

Dose

Dissolution of gallstones, 8–12 mg/kg daily as a single dose at bedtime or in two divided doses, for up to 2 years; treatment is continued for 3–4 months after stones dissolve

Primary biliary cirrhosis, see under Ursofalk®”

Exemplos:

- a) “A CFT considera que o emprego de ácido ursodesoxicólico não está indicado nas condições clínicas informadas, ou seja, ‘hepatite crônica acentuada ativa em fase de transformação compatível c/ hepatite autoimune’; seu emprego preferente é na doença litíásica de proporções leves e na cirrose biliar primária; parece não ser o diagnóstico do paciente, e até o ácido ursodesoxicólico deve ser evitado na doença hepática crônica. Assim, a CFT não autoriza a aquisição de ácido e recomenda encaminhamento para ambulatório de especialidade.”
- b) “A CFT considera que o emprego de ácido ursodesoxicólico não está indicado nas condições clínicas informadas, ou seja, ‘doença hepática com colestase’; seu emprego preferente é na doença litíásica de proporções leves. O uso na cirrose biliar primária, e parece não ser o diagnóstico do paciente, não tem benefício definido.”
- c) “Uma vez que a CFT não recebeu os resultados de investigação desta ‘obstrução das vias biliares intra e extra hepáticas’ não se autoriza a aquisição de ácido ursodesoxicólico que tem uma indicação limitada conforme explanação acima e indaga se o paciente teve a investigação concluída ou se foi encaminhado para serviço de especialidade em Hepatologia.”
- d) “A CFT considera que a provável etiologia da cirrose e fibrose hepáticas deste paciente está relacionada à cardiomiopatia. O ácido ursodesoxicólico, apesar de indicações controvertidas, só está indicado na cirrose biliar primária e seu emprego deve ser evitado na doença hepática crônica. Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de ácido ursodesoxicólico 150 mg e está à disposição do prescritor para esclarecimentos adicionais.”

Referências:

National Guideline Clearinghouse. Guideline Title Alcoholic liver disease.

Bibliographic Source(s) O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver.

Alcoholic liver disease. Hepatology 2010 Jan;51(1):307-28. [276 references]

<http://guidelines.gov/content.aspx?id=15477>

Gong Yan, Huang Zhi Bi, Christensen Erik, Gluud Christian. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 05, Art. No. CD000551. DOI:

10.1002/14651858.CD000551.pub1

e) “A revisão Cochrane acima não apóia o uso a longo prazo de ácido ursodesoxicólico para o tratamento da cirrose biliar hepática e nos estudos acima não há menção do emprego de ácido ursodesoxicólico na doença ‘K70.1 - Hepatite alcoólica’. Recomenda-se o exame do National Guideline Clearinghouse, e aguarda-se considerações.”

A Nota Técnica ABS nº 02/2012/NUT/CODAJUD/CONJUR-MS, disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/%C3%81cido%20ursodesoxic%C3%B3lico%20Ursacol.pdf>, lista os seguintes usos do ácido ursodesoxicólico aprovados pela ANVISA:

1. Dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que: Apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco. Recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contraindicações para a mesma. Apresentam supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal.
2. Tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária.
3. Alterações qualitativas e quantitativas da bile;
4. Colecistopatia calculosa em vesícula biliar funcionante;

5. Litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares;
6. Síndrome dispéptico-dolorosas das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associadas;
7. Alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides;
8. Terapêutica coadjuvante da litotripsia.

“Revisão sistemática realizada por Gong et al. 2008, avaliou os benefícios e malefícios do ácido ursodesoxicólico em pacientes com cirrose biliar primária contra placebo ou nenhuma intervenção. As conclusões indicaram que o ácido ursodesoxicólico não melhorou mortalidade, prurido, fadiga, doenças auto-imunes, histologia hepática, ou a pressão portal. O ácido ursodesoxicólico parecia melhorar variáveis bioquímicas como a bilirrubina, ascite e icterícia, mas as descobertas foram baseadas em poucos ensaios com dados esparsos. Além disso, o uso de ácido ursodesoxicólico é significativamente associado com eventos adversos, principalmente o ganho de peso.”⁶”

f) A paciente tem sobrepeso e conforme revisão sistemática acima o ácido ursodesoxicólico está associado a ganho de peso. Assim, a CFT não autoriza a aquisição de ácido ursodesoxicólico 300 mg e está à disposição do prescritor para esclarecimentos adicionais.

De acordo com a Portaria SCTIS nº 10, de 5 de março de 2013, do Ministério da Saúde, por recomendação da Conitec, não se incorporou o ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada a fibrose cística no Sistema Único de Saúde (Ministério da Saúde, 2013).

LACTULOSE A06AD11

A única não autorização para aquisição de lactulose em 19 solicitações requer a apresentação da situação clínica do paciente:

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de lactulose 667 mg/mL xarope para [homem], 25 anos, 42 kg, 1,62 m de altura, da UBS...

O prescriptor informou no item 1 – História clínica: “Paciente com diagnóstico de erro inato do metabolismo (mucopolissacaridose) diagnosticado aos 4 anos com comprometimento severo da cognição e motricidade, passa a maior parte do dia acamado (não deambula). Recentemente internado por suboclusão intestinal”.

2. Diagnósticos CID-10: “mucopolissacaridose E76.3, crises convulsiva G40.1, constipação intestinal K59.0, agitação psicomotora R45.1, fratura de fêmur E S72.9, dupla incontinência R15+R32.”

3. Exames de laboratório: “vide formulário.”

4. Tratamentos realizados: “dieta laxativa, fleet enema, óleo mineral, Neuleptil, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.”

5. Plano terapêutico proposto: “lactulona 20 mL vo 2x/dia contínuo.”

6. Outras informações: nd consta.

British National Formulary N° 63 (March 2012):

LACTULOSE

Indications

constipation (may take up to 48 hours to act), hepatic encephalopathy (portal systemic encephalopathy)

Cautions

lactose intolerance; **interactions:** Appendix 1 (lactulose)

Contra-indications

galactosaemia, intestinal obstruction

Pregnancy

not known to be harmful; see also [Pregnancy](#)

Side-effects

nausea (can be reduced by administration with water, fruit juice or with meals), vomiting, flatulence, cramps, and abdominal discomfort

Dose

See under preparations below

Sub-sections

Lactulose (Non-proprietary)

Solution, lactulose 3.1–3.7 g/5 mL with other ketoses. Net price 300-mL pack = £2.04, 500-mL pack = £2.28

Dose

constipation, initially 15 mL twice daily, adjusted according to response; child (but see section 1.6) under 1 year 2.5 mL twice daily, adjusted according to response; 1–5 years 2.5–10 mL twice daily, adjusted according to response; 5–18 years 5–20 mL twice daily, adjusted according to response

Hepatic encephalopathy, 30–50 mL 3 times daily, subsequently adjusted to produce 2–3 soft stools daily; child 12–18 years see BNF for Children

Note

Lactulose doses in BNF may differ from those in product literature

Lactulose has the following interaction information:

Coumarins	lactulose possibly enhances anticoagulant effect of coumarins	Change in patient's clinical condition, particularly associated with liver disease, intercurrent illness, or drug administration, necessitates more frequent testing. Major changes in diet (especially involving salads and vegetables) and in alcohol consumption may also affect anticoagulant control

A CFT gostaria de perguntar ao médico prescritor se existe atenção quanto às contraindicações descritas no BNF acima (obstrução intestinal e galactosemia), e também informação clínica sobre o tipo de mucopolissacaridose do paciente para tomar decisão quanto à dispensa de lactulose.”

INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA

INSULINA LISPRO A10AB04

A maioria dos casos de solicitação de lispro estava associada especialmente ao uso de insulina glargina, e assim será considerado no item referente a esta insulina. No entanto, houve situações distintas que merecem transcrição, particularmente no primeiro caso, como exemplo de que é possível utilizar insulina regular em lugar da insulina análoga a ela, desde que o prescritor esteja orientado, como se segue:

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação Extra-Remume de insulina lispro (Humalog) para [feminino], 9 anos. Conforme informações do prescritor:

“A paciente [...] é portadora de diabetes tipo I e está em tratamento com insulina NPH e lispro. Já fez uso de insulina regular (no lugar da lispro), porém evoluiu com crises frequentes de hipoglicemia e diabetes descontrolado. Só foi possível estabilizar o quadro após início da insulina lispro. Faz acompanhamento com endocrinologista pediátrico e também nesta UBS.”

Quanto à comparação entre os resultados de emprego de insulinas humanas convencionais e aqueles de análogos de insulinas, veja-se a conclusão de Wannmacher L. Novas insulinas: qual a real vantagem? *Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados*, volume 2, número 8, junho de 2005, disponível

em:

http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_NIN_0705.pdf

‘A análise da literatura disponível mostra em geral que os estudos comparativos entre insulinas têm primordialmente desfechos substitutos (hemoglobina glicosilada, peso corporal e frequência de hipoglicemia) em vez de primordiais, pouco tempo de seguimento e pequeno número de pacientes. Alguns têm desenhos experimentais discutíveis. Muitos deles são patrocinados pelos produtores farmacêuticos ou escritos por pessoas com conflitos de interesse. Logo, a evidência é fraca para a definição de eficácia. As novas insulinas não se associam a efeitos adversos de monta, porém não há tempo suficiente de uso para detectar riscos de longo prazo. Ainda está para ser confirmada a real relevância clínica dos análogos de insulinas em relação aos tratamentos insulínicos convencionais.

Evidências contemporâneas sobre análogos de insulinas e insulina humana inalada.

Análogos de insulina de curta ação em relação à insulina regular

Modificações farmacocinéticas que condicionam momento de administração diferente junto às refeições.

Similar redução de hemoglobina glicosilada na maioria dos estudos comparativos.

Redução discretamente maior de níveis de glicose pós-prandial variável entre os estudos.

Comparável redução na taxa total de hipoglicemia na maioria dos estudos comparativos.

Redução maior de hipoglicemia noturna e severa variável entre os estudos.

Outros efeitos adversos similares, à exceção de tosse temporária com insulina inalada.

Grau de satisfação maior com relação ao esquema convencional, porém sem alteração da qualidade de vida.

Desconhecidos benefícios de longo prazo em relação à eficácia e segurança em diabéticos de tipos 1 e 2.

Análogo de insulina de ação intermediária em relação à insulina NPH

Controle glicêmico similar (HbA1c e glicemia em jejum) Menor variabilidade da glicemia em jejum em cada paciente

Similar risco total de hipoglicemia

Menor hipoglicemia noturna

Menor ganho de peso

Efeitos adversos similares

Análogo de insulina de ação prolongada em relação às insulinas NPH e ultralenta

Eficácia similar medida por HbA1c e glicemia em jejum.

Comparável número total de episódios de hipoglicemia sintomática.

Redução de hipoglicemia noturna variável entre os estudos.

Boa tolerabilidade, mas efeitos adversos de longo prazo ainda desconhecidos.

Comparável resultado quanto à qualidade de vida em estudos com diabéticos de tipo 2.

Insulinas pré-misturas (ação rápida e ação prolongada)

Equivalência em relação a controle glicêmico de longo-prazo (HbA1c).

Equivalência em relação à hipoglicemia.

Boa tolerabilidade.’

Considere-se também as orientações sobre a importância da instituição de plano dietético ao paciente com diabetes mellitus e outros aspectos descritos em cuidado íntegro ao paciente no Caderno de Atenção Básica nº 16, Ministério da Saúde, 2006, disponível em:

dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad16.pdf.

Recomenda-se a leitura de National Prescribing Centre. The role of newer insulins in diabetes MeReC Bulletin vol 17, number 4; 1-13, disponível em: http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/MeReC_Bulletin_Vol17_No4_summary.htm

Este é o parágrafo final do documento:

Any decision to start a newer insulin needs to be balanced carefully against the lack of long-term safety data over many years and increased prescribing costs. In addition, people with control problems should be properly assessed for underlying causes before these newer, more expensive insulins are considered. This includes

ensuring that they have been properly educated and understand how to manage their disease and treatment.

Recomenda-se a leitura de Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Paediatr.* 2007 Nov;96(11):1560-70. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-in/fulltext/117988303/PDFSTART>

pois trata-se de abrangente revisão sobre diabetes pediátrico. Entre os fatores que afetam a dose e o tipo de insulina deve-se considerar a idade, o peso a condição de puberdade, a duração e a fase do diabete, a condição e lugares de injeção, a distribuição e a ingestão de nutrientes, os padrões de exercício, a rotina diária, a variedade circadiana de sensibilidade insulínica e os resultados da monitoria da glicose sanguínea e HbA_{1c}. É claro que na situação em exame, tem relevância a idade, o peso, a distribuição e a ingestão de nutrientes, a variedade circadiana de sensibilidade insulínica e os resultados da monitoria da glicose sanguínea e HbA_{1c}.

Abaixo, as tabelas correspondentes ao artigo referido acima, e disponíveis em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/117988303/supinfo>

Tables (Supplementary Material online supplied in Word)

Table S1: Target indicators of glycaemic control for children (Supplementary Material online)

adapted from the ISPAD 2000 Consensus Guidelines (13)

	Optimal	Suboptimal	High Risk <i>(action required)</i>
Clinical assessment Raised BG	No symptoms of hyperglycaemia	Polyuria Polydipsia Enuresis Weight loss Poor school attendance	Blurred vision Cramps Poor growth Delayed puberty Skin or genital infections Signs of vascular complications
Low BG	Few mild hypos No severe hypos	Episodes of severe hypoglycaemia (Unconscious $\pm$ convulsions)	
Biochemical⁽¹⁾ assessment			
Preprandial or fasting BG (mmol/l)	4.0-7.0 ⁽²⁾	>8	>9
Post-prandial BG	5.0-11.0	11.1-14.0	>14.0
Nocturnal BG ⁽³⁾	not <3.6	<3.6 or >9.0	<3.0 or >11.0
HbA _{1c} (DCCT standardized, normal <6.05%)	<7.6	7.6-9.0	>9.0

- (1) These population-based target indicators must be adjusted according to individual circumstances. Different targets will be appropriate for various individuals such as young children, those who have experienced severe hypoglycaemia or those with hypoglycaemic unawareness
- (2) If fasting morning BG is <4 mmol/l consider the possibility of antecedent nocturnal hypoglycaemia
- (3) These figures are based on clinical studies but no strict evidence-based recommendations are available

Table S2: Types of insulin and duration of action (13) (Supplementary Material online)

Insulin type	Onset of action (h)	Peak of action (h)	Duration of action(h)
Rapid-acting analogues	0.15–0.35	1–3	3–5
Short-acting			
Regular/soluble	0.5–1	2–4	5–8
Intermediate-acting			
Isophane (NPH)	2–4	4–12	12–24
Long-acting			
Ultralente type	4–8	12–24	20–30
Analogue	2–4	none	24
NPH = neutral protamine Hagedorn insulin; IZS = insulin zinc suspension			

Used with permission from ISPAD 2000 Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adults.

Table S3. Typical insulin doses in children, adolescents and adults 13,15,67)
(Supplementary Material online)

Total daily insulin dose		Prandial insulin dose	
	Insulin dose (U/kgBW/day)	Insulin per CH	U/10 g CH
Children	0,8–1,0	Morning	1,5–2,5 (3+)
Adolescents	0,8–1,2	Lunch	1,0–1,5
Adults	0,6–0,7	Dinner	1,5–2,0
Basal insulin requirement	0,3–0,40	Bedtime	0,5–1,0

Small children and during the remission phase regularly need less than 1U per 10 g

CH – Carbohydrate

Solicita-se que no caso desta criança, aplique-se as recomendações contidas nas tabelas acima, com o uso de insulina humana regular. Uma vez que a paciente não é tratada na Unidade Básica, é necessário que o prescritor tome conhecimento deste parecer porque sua observação de que "para este tipo de tratamento não utilizamos insulina R, uma vez que tem meia vida mais longa e, frequentemente, comportamento imprevisível, ocasionando episódios de hipoglicemia severa", não encontra apoio na literatura.

Assim, até ulterior demonstração (laudo médico detalhado preferentemente com registro glicêmico) de que a paciente não se adaptou à insulina humana regular, a CFT não autoriza a aquisição de insulina lispro.

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de insulina lispro para [feminino], 8 anos, 39 Kg, 1,34m.

Segundo informações do prescritor: “Paciente portador de diabetes mellitus juvenil desde junho 2011, sendo iniciado tratamento com NPH humana e regular. Apresentando difícil controle das hiperglicemias com a insulina regular pelo tempo de ação sendo mais benéfico a insulina lispro.”

Diagnóstico: “Diabetes melitus tipo 1 E10”

Exames de laboratório: 03/09/11: glicemia 117, Hbglicada 6,7%

Tratamentos realizados: “Insulina NPH humana 12UI – 7 horas, 6UI – 12 horas, 4UI – 22 horas. Insulina regular 2U se dextro ≥ 350

Plano terapêutico proposto: Insulina lispro de acordo com fator de sensibilidade e contagem de carboidratos.

Restituímos para que o prescritor encaminhe à Secretaria de Estado da Saúde, de acordo com a Resolução SS nº 54 de 11/05/2012, para que a criança possa receber a insulina lispro.

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/resolucoes-estaduais/resolucao_ss_54_de__11_de_maio_2012.pdf

Esta Resolução apresenta um formulário para preenchimento do prescritor que encontra-se em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/comissao-de-farmacologia/solicitacao-de-medicamento-por-protocolo-clinico-de-tratamento-de-instituicoes-publicas-de-saude>

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de insulina lispro (Humalog) para [homem], 30 anos, 59 kg, 1,73m, acompanhado na AMA-E [...]

Segundo o prescritor: “Pacte foi encaminhado p/ esta Uni/ já em uso de INPH 10U após quadro de polis [polidipsia, poliúria] e $\downarrow 5$ Kg/3 semanas c/ glicemia 592

- dez/2011 - no PSO colega desta Uni/ associou Glifage XR evoluiu suspendendo a INPH por conta própria c/ níveis glicêmicos >200. Reintroduzi insulina em março /12, inicial/ INPH e IR – evoluiu c/ hipoglicemia – Lantus+Humalog. Persiste c/ perfil descompensado. Refere dieta regular e at. física. Questiono uso irregular das medicações.”

Diagnóstico: “E10.9 [Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações]”.

Exames de laboratório: “GJ 370, Hb glic 9,1% (nov/12)”.

Tratamentos realizados: “Insulina humana NPH - Metformina e Galvus – insulina NPH + regular – Lantus (glargina + Humalog (lispro)).”

Plano terapêutico proposto: “Recomendo dieta fracionada p/ DM/ at. física regular/ uso regular de insulina glargina e Humalog 0/2/0 + ...ilegível”.

Outras informações: Pacte c/ dificuldade em aceitar a doença inicialmente resistiu mto. ao uso de insulina.

Reafirmamos as questões propostas no formulário anterior (folhas 14) abaixo transcrito porque entendemos que a resposta do atual prescritor “Questiono uso irregular das medicações” parece lógica uma vez que o mapa glicêmico do mês de dezembro/ 2012 e janeiro/ 2013 com 6 medidas diárias contradiz a observação “Pacte c/ dificuldade em aceitar a doença inicialmente resistiu mto. ao uso de insulina”; embora a última hemoglobina glicada seja de novembro de 2012 com teor de 9,1%, seria muito importante ter como resultado mais recente de fevereiro de 2013 por exemplo para se verificar se houve redução diante dos resultados do mapa glicêmico.

A impressão que a CFT tem, novamente em análise conjunta com a Saúde do Adulto, é que os registros do paciente não sejam de confiança, e assim, é necessário uma intervenção acordada na equipe multidisciplinar na assistência ao paciente porque quem deve ser sujeito ativo do seu tratamento é o paciente. Ao se examinar as histórias dos tratamentos realizados não fica claro a necessidade de insulinas análogas. E assim, a CFT propõe a reavaliação da situação desse paciente, indicando inclusive, se houver a possibilidade, de que ele frequente um

grupo de autoajuda fora da Unidade de Saúde, em reforço a alguma atividade de grupo que existir no Ambulatório de Especialidades. Também não recebemos informação sobre o plano dietético e de atividade física.

Desse modo, a CFT aguarda o envio de informações e no momento não autoriza a aquisição de insulina lispro.”

INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO MÉDIA

INSULINA GLARGINA A10AE04

Apresentam-se os principais argumentos que informaram a não aprovação em 80,2% dos pedidos (N=101), vários deles com solicitação conjunta de insulina lispro.

Transcreve-se alguns deles, que fundamentam a não acolhida da substituição de insulina NPH, mesmo em casos de tratamento para crianças.

Primeiro exemplo

[Segunda resposta da CFT à solicitação anterior]

“Com relação à manifestação da Dra. [...], fls. 15 e 16, consideramos que as indagações das fls. de informação 8 e 9, ou seja, os esquemas terapêuticos já realizados, as providências de orientação dietética e outros cuidados, não foram respondidas.

Sabemos que é difícil o controle de diabetes tipo 1 em uma criança pequena, de 7 anos, mas parece inadequado o emprego de análogo de insulina humana (glargina), de longa duração, em doses de “4UI às 7:00 h e 4UI às 17:00 h”. Também seria inadequado o emprego nesses horários de insulina humana NPH.

Embora tenha sido dito que a criança “foi encaminhada p/ nutricionista p/ melhor controle glicêmico”, não foi informado que dieta e orientações a criança está fazendo, quem é o seu (s) cuidador(es), se está frequentando escola (e qual o apoio que lá teria), entre outros aspectos importantes.

Todos esses aspectos são relevantes para se considerar a possível validade de substituição de insulina humana regular/NPH por análogos de insulina humana.

Para exemplificar um aspecto da terapêutica insulínica, os seguintes fatores afetam sua dose: idade, peso, estágio de puberdade, duração e fase do diabetes, estado dos lugares de injeção, ingestão de princípios nutritivos e distribuição, padrões de exercícios, rotina diária, variedade circadiana da sensibilidade insulínica, resultados da monitoria da glicose sanguínea (e HbA_{1c}), conforme Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1560-1570, disponível gratuitamente em: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2007>

Observe-se que “o tratamento de diabetes em crianças pequenas encerra um conjunto especial de problemas. Crianças pequenas são mais prováveis de ter grande variedade de glicose sanguínea. Elas são mais propensas a desenvolver hipoglicemia em razão de comer e de ter atividade de forma errática, e em razão de sua incapacidade de expressar os sintomas precoces de hipoglicemia. A hipoglicemia grave pode levar à impedimentos cognitivos a longo prazo. Portanto, as metas da terapêutica em crianças neste grupo de idade são alcançar um controle razoável, mas não rigoroso. A maioria das crianças são tratadas com terapêutica de injeção convencional, junto de frequente monitoria da glicose sanguínea em domicílio.”, de acordo com Bhatia E, Aggarwal A Insulin Therapy for Patients with Type 1 Diabetes. *Journal Assoc Phsysians Indian* 2007 July; 55(Suppl): 29-40, disponível gratuitamente em: http://japi.org/july2007/suppliment/29.pdf?origin=publication_detail

Renovamos a indicação de leitura, de Yadav S, Parakah A. Insulin therapy. *Indian Pediatrics* 2006 October 17; 43: 863-872, disponível gratuitamente em: <http://www.indianpediatrics.net/oct2006/863.pdf>

Por fim, recomenda-se para a equipe de saúde que cuida dessa criança o enfoque terapêutico integrado apresentado em: Cadernos de Atenção Básica nº 16, Diabetes Mellitus, do Ministério da Saúde, disponível em: http://www.prosaude.org/publicacoes/diversos/cad_AB_DIABETES.pdf

Até que todos os aspectos da terapêutica com insulinas convencionais, e a terapêutica não farmacológica forem avaliadas, neste caso, não se justifica a substituição da insulina humana NPH e/ou regular por seus análogos.”

Segundo exemplo

“Trata-se de prescrição, em receituário da SMS CRSN UBS [...] de “insulina Lantus (glargina) uso contínuo 12U sc cedo – 2 frascos/ mês” para [mulher], 84 anos, que “apresenta Diabetes tipo II Insulino dependente desde há cerca de 2 anos. É diabética desde há 15 anos. Tem feito uso de insulina NPH humana 2x dia porém tem tido episódios de hiper e hipoglicemia. Desta forma necessita Insulina Lantus (glargina) 12U sc cedo”.

Não se conhece em detalhes a situação clínica, co-morbidades, e o plano terapêutico instituído, inclusive dietético, e também outro tratamento farmacológico em realização. Assim, a Assistência Farmacêutica pede o preenchimento do Formulário de justificativa para aquisição de medicamentos não constantes da Remume-São Paulo para este caso.

Conforme resposta às indagações acima, a médica informou que:

“A Sra. [...], 74 (sic), [em realidade 85 anos] tem Diabetes mellitus II desde há 15 anos. É insulino dependente desde há 2 anos. Usa insulina humana NPH cedo e a noite e eventualmente insulina regular. Necessita uso de insulina Lantus (glargina) que é mais previsível sua resposta. A paciente tem também Hipertensão Arterial, neuro e vasculopatia diabética”.

Não há informações sobre o plano dietético da paciente. Considere-se a importância da terapêutica nutricional ao paciente com diabetes mellitus e outros aspectos descritos em cuidado íntegro ao paciente no Caderno de Atenção Básica nº 16, Ministério da Saúde, 2006, disponível em: http://www.prosaude.org/publicacoes/diversos/cad_AB_DIABETES.pdf

Recomenda-se a leitura de National Prescribing Centre. The role of newer insulins in diabetes MeReC Bulletin vol 17, number 4; 1-13, disponível em: http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/MeReC_Bulletin_Vol17_No4_summary.htm

Este é o parágrafo final do documento:

Any decision to start a newer insulin needs to be balanced carefully against the lack of long-term safety data over many years and increased prescribing costs. In addition, people with control problems should be properly assessed for underlying causes before these newer, more expensive insulins are considered. This includes ensuring that they have been properly educated and understand how to manage their disease and treatment.

Considere-se também o excerto da revisão sistemática:

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2008.

Main results

Six studies comparing insulin glargine to NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin and two studies comparing insulin detemir to NPH insulin were identified. In these trials, 1715 patients were randomised to insulin glargine and 578 patients to insulin detemir. Duration of the included trials ranged from 24 to 52 weeks. Metabolic control, measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) as a surrogate endpoint, and adverse effects did not differ in a clinically relevant way between treatment groups. While no statistically significant difference for severe hypoglycaemia rates was shown in any of the trials, the rate of symptomatic, overall and nocturnal hypoglycaemia was statistically significantly lower in patients treated with either insulin glargine or detemir. No evidence for a beneficial effect of long-acting analogues on patient-oriented outcomes like mortality, morbidity, quality of life or costs could be obtained.

Reviewers' conclusions

Our analysis suggests, if at all only a minor clinical benefit of treatment with long-acting insulin analogues for patients with diabetes mellitus type 2 treated with "basal" insulin regarding symptomatic nocturnal hypoglycaemic events.

Until long-term efficacy and safety data are available, we suggest a cautious approach to therapy with insulin glargine or detemir.

Para que a CFT possa avaliar este caso é necessário o envio de informações clínicas detalhadas da paciente, IMC, nº de episódios de hipoglicemia grave nos últimos 6 meses (foi noturna?), hemoglobina glicada, glicemia de jejum, se houve perda da percepção de hipoglicemia (registrado pelo médico assistente), como se avaliou o mau controle da glicemia nos últimos 3 meses com informações de exames de laboratório, tratamentos anteriores e terapêutica atual.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de insulina glargina/Lantus para [mulher], 47 anos. O prescritor informou que:

‘Paciente de clínica privada vem pois é diabética tipo II insulino dependente de difícil controle c/ insulina NPH e R. Faz quadros de NPH e, digo, quadro de hiperglicemia e hipoglicemia’.

No formulário de solicitação extra-REMUME não há informações clínicas detalhadas da paciente, tratamentos anteriores, terapêutica atual, inclusive medidas não-farmacológicas. No SUS o tratamento de diabetes que necessita de insulina é feito com as insulinas convencionais: insulina humana NPH e regular, conforme a Portaria Ministerial Nº 3.237 de 24 de dezembro de 2007 que aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde.

Salientamos ainda, a importância da orientação nutricional, uma vez que o plano dietético é relevante no tratamento de diabetes mellitus, além de outros aspectos descritos em cuidado integral ao paciente no Caderno de Atenção Básica nº 16, Ministério da Saúde, 2006, disponível em: http://www.prosaude.org/publicacoes/diversos/cad_AB_DIABETES.pdf

Veja também o Protocolo de Tratamento da Hipertensão Arterial e Diabetes Melito tipo 2 na Atenção Básica, disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/saudeadulto/PROTRAHI.pdf>

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de insulina glargina/ Lantus neste caso. Frise-se que qualquer solicitação de fármaco não constante da REMUME deve obedecer à Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação de insulina glargina (Lantus) para o paciente [homem], 58 anos. O prescitor informou que:

‘Paciente tem 58 anos, é diabético há 17 anos, e faz uso de insulina NPH humana 18 unidades/dia há 7 anos. A dose da insulina foi reduzida progressivamente, pois o paciente tem episódios frequentes de hipoglicemia severa de modo que o mesmo necessita tratar-se com a insulina lantus que não existe nos postos de saúde’

No formulário a prescrição de Lantus é de 18 unidades/dia, mas na receita é de 30 unidades SC no café.

[informou-se algumas referências mencionadas acima]

Considere-se, por fim, as recomendações do seguinte documento da SES de Minas Gerais: **RESOLUÇÃO SES Nº 1761 DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009**

Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de Insulina Glargina em Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Disponível em

http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2009/resolucao_1761.pdf

7- TRATAMENTO

INSULINA GLARGINA

A insulina glargina é classificada como um análogo de insulina humana recombinante produzida pela tecnologia de DNA que emprega uma cepa não patogênica de *Escherichia coli*. Há substituição de asparagina por glicinas, além da adição de duas argininas na carboxila terminal da cadeia B. Tais alterações resultam em um ponto isoelétrico modificado o que deixa a insulina glargina mais solúvel em meio ácido e insolúvel em pH neutro. Assim sendo, quando essa é injetada no tecido subcutâneo (meio neutro) ocorre a formação de

microprecipitados os quais liberam lentamente a insulina na circulação. Além disso, há ainda a adição de pequenas quantidades de zinco para estabilizar e retardar a absorção da insulina. Como as insulinas humanas apresentam pH ácido, a insulina glargina não pode ser misturada a outras formulações de insulina.

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a insulina glargina é capaz de produzir uma cobertura de insulina basal durante 24 horas. A administração subcutânea de insulina glargina permite sua liberação tecidual constante sem a ocorrência de picos plasmáticos. Este perfil de atividade, desprovido de picos plasmáticos, se assemelha mais com a insulina basal endógena do que com as tradicionais insulinas basais injetáveis. Quando a insulina glargina é empregada como dose única ao deitar em pacientes diabéticos tipo 1, obtém-se um melhor controle da glicemia de jejum e uma menor incidência de hipoglicemia noturna quando comparada com a insulina NPH.

Cabe ressaltar que, para o controle apropriado dos pacientes com diabetes tipo 1, será necessário ainda o emprego de insulina de ação rápida ou ultra-rápida para controle apropriado dos picos de hiperglicemia.

Após doses de 0,15 unidades/kg de insulina glargina administradas em indivíduos saudáveis, observou-se um comportamento em platô das concentrações de insulina entre 1 e 24 horas, sem pico pronunciado. Em contrapartida, a insulina humana isófana (0,15 unidades/kg) foi rapidamente absorvida produzindo picos plasmáticos dentro de 3 horas, com decréscimos mais rápidos quando comparadas à insulina glargina. Desta forma, a insulina glargina pode ser administrada a qualquer hora do dia, sendo recomendada administração subcutânea uma vez ao dia sempre no mesmo horário. As doses de insulina glargina devem ser individualizadas para cada paciente baseando-se na medida da glicemia e na evolução do tratamento. A dose habitual inicial é de 0,5 a 1 unidade/Kg/dia. Para os pacientes que já estão em uso de insulina, pode-se utilizar uma dose 20% menor que a dose de insulina NPH utilizada previamente.

A biodisponibilidade absoluta da insulina glargina é desconhecida, embora se saiba que o padrão de absorção após a administração subcutânea seja clinicamente satisfatório quando esta é administrada no braço, no abdômen ou na perna. A insulina glargina é parcialmente metabolizada nos grupos carboxílicos terminais,

especificamente na cadeia B, a dois metabólitos com atividade similar à insulina endógena.

Deve-se evitar a administração intravenosa de insulina glargina, sendo esta contraindicada para pacientes hipersensíveis a quaisquer dos seus componentes. Além disso, deve-se evitar a diluição da insulina glargina. A dose deverá ser reduzida para os pacientes com insuficiência renal ou hepática, sendo que o ajuste de dose deverá, ainda, levar em consideração outras condições específicas do paciente, tais como presença de co-morbidades e distúrbios emocionais.

As reações adversas mais comuns da insulina glargina são: hipoglicemia, lipodistrofia no local da injeção, prurido, ganho de peso, retenção de sódio e edema. As reações mais graves são, além da hipoglicemia, a hipocalemia e reações de hipersensibilidade. As reações anafiláticas generalizadas são muito raras.

Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem requerer ajuste da dose de insulina. Dentre os medicamentos que podem implicar num maior risco de hipoglicemia, destacam-se os seguintes: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno e antibióticos sulfonamídicos. Em contrapartida, outras drogas podem favorecer hiperglicemia, tais como: corticosteróides, danazol, diazóxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireóide, estrógenos e progestágenos, inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo, olanzapina e clozapina).

Considerando-se as várias opções de insulinas especiais, é importante salientar que somente o médico poderá definir a melhor opção terapêutica para cada paciente. Outro aspecto importante a ser ressaltado é que, embora algumas insulinas possam apresentar perfis terapêuticos semelhantes, cada uma delas apresenta características específicas que devem ser consideradas na decisão de continuar ou alterar a opção terapêutica de escolha em cada momento.

Não há nenhum estudo clínico bem controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Estudos em animais, com doses de até 6 - 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez.

[...]

9- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO PROGRAMA ESTADUAL DE DISPENSAÇÃO DE INSULINA GLARGINA

9.1- Critérios de inclusão

São candidatos à inclusão no programa de dispensação de insulina glargina os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo relacionados:

1. Os portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e LADA (Vide pág. 5) devem comprovar por relatório médico detalhado o quadro clínico do paciente e exames complementares pertinentes (glicemia de jejum, casual ou 2h pós-prandial). Entretanto, em situações especiais, além das dosagens de glicemia que comprovem o diagnóstico de diabetes, pode-se fazer necessário, ainda, anexar laudos de outros exames com intuito de comprovar o diagnóstico de diabetes tipo 1. Nesses casos especiais, o médico analista poderá solicitar que o médico assistente anexe, aos laudos do processo, um ou mais dos seguintes exames: dosagem do peptídeo C e dos marcadores de auto-imunidade (antiinsulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico, GAD 65 e antitirosina fosfatases IA2 e IA2B).
2. Comprovar a persistência do mau controle glicêmico e a ocorrência de hipoglicemias graves sem sinais de alerta mesmo após adoção do tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina NPH e controle glicêmico capilar associado ao uso da insulina de ação rápida. A comprovação do mau controle glicêmico se dará pela demonstração de exames laboratoriais (hemoglobina glicada e glicemias) registrados 3 vezes nos últimos 12 meses.

Para fins desse protocolo, entende-se como mau controle glicêmico a demonstração da hemoglobina glicada com mais de 2 pontos percentuais acima do limite superior normal do teste. Dessa forma, será exigido, além dos resultados dos exames, um relatório médico detalhando os esquemas prévios adotados pelo paciente com as respectivas dosagens e tipo de insulina utilizado.

3. Aqueles pacientes que apresentam hipoglicemias graves (menor que 50mg/dl) comprovada em 2 ou 3 episódios através de exame laboratorial e/ou relatório de atendimento hospitalar com essa condição em pelo menos duas ocasiões distintas nos últimos seis meses, poderão ser incluídos no programa mesmo sem a demonstração do mau controle glicêmico, conforme definido no critério de inclusão número 3.

4. Apresentar idade superior a 6 anos.

5. Pacientes que fazem uso de insulina glargina há mais de um ano, com controle glicêmico deve apresentar os registro de episódios graves de hipoglicemia como descrito nos itens 1 e 2.

9.2- Critérios de suspensão

Aqueles pacientes que iniciaram o uso dos análogos da insulina de ação lenta deverão obrigatoriamente ser reavaliados periodicamente e demonstrarem o benefício da utilização da insulina glargina. Sendo assim, será obrigatória a reavaliação dos processos a cada 6 (seis) meses, com apresentação de exames médicos com validade máxima de 3 meses. O paciente que apresentar pelo menos uma das condições abaixo descritas terá a dispensação da insulina glargina suspensa.

1. Não comprovar redução de pelo menos 50% do valor da hemoglobina glicada (A1C) excedente ao valor normal do método nos últimos 6 meses.

2. Não se observar redução de hipoglicemias graves.

Os pacientes que, durante os últimos nove meses, apresentarem doenças intercorrentes ou necessidade de usar medicamentos que possam interferir no controle metabólico, desde que devidamente comprovado, constituem exceção às regras acima descritas. Nesses casos, o período de reavaliação será estendido para seis meses livre de intercorrências.

9.3- Critérios de exclusão

Serão excluídos desse programa todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios de exclusão apresentados abaixo.

1. Pacientes portadores de diabetes que não sejam do tipo 1. Assim todos os pacientes portadores de diabetes tipo 2 estarão automaticamente excluídos.
2. Pacientes que não comprovarem rigorosamente os critérios de inclusão descritos acima.
3. Pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios de suspensão da dispensação de análogos de ação lenta, conforme descrito nesse protocolo.
4. Pacientes gestantes em decorrência da falta de dados demonstrando a segurança de seu uso durante a gravidez.
5. Pacientes menores de 6 anos de idade.

Aguarda-se a manifestação do prescritor, para que a CFT possa deliberar.”

Quinto exemplo

“Em atenção ao solicitado, informamos que:

- O elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde aos usuários portadores de diabetes *mellitus* é definido pela Portaria MS nº 2.583, nos termos da Lei nº 11.347; deste elenco constam medicamentos de uso oral (glibenclamida comprimidos de 5 mg, cloridrato de metformina comprimidos de 500 mg e 850 mg e glicazida comprimidos de 80 mg) e insulinas (insulina NPH humana 100 UI/mL e insulina regular humana 100 UI/mL); os análogos de insulina de longa e de curta duração não compõem o rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS.
- As normas de financiamento e execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde encontram-se regulamentadas e aprovadas pela Portaria GM/MS nº 2982, de 26 de novembro de 2009; a citada Portaria, no Art. 6º, parágrafo único, define que o MS financiará integralmente, sem a aplicação de recursos estaduais ou municipais, a aquisição e a distribuição às Secretarias de Estado da Saúde dos medicamentos insulina humana NPH 100UI/mL e insulina humana regular 100UI/mL, cabendo aos gestores estaduais a distribuição destes insumos aos Municípios.
- Com a finalidade de encontrar evidência científica disponível sobre a eficácia das insulinas recombinantes análogas à humana em comparação às insulinas NPH

e humana regular, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/DECIT/MS realizou busca nas bases de dados MEDLINE (via *PubMed*) e Cochrane, considerando para a análise o estudo de maior nível de evidência (revisão sistemática). Foram selecionadas duas revisões, uma avaliando o uso das insulinas lispro (Humalog®) e aspart (Novorapid®) versus insulina regular, e outra avaliando a insulina glargina (Lantus®) versus NPH. Esses estudos mostraram que:

- Quanto à melhora no controle glicêmico, as insulinas análogas lispro e aspart exibiram 0,1% de redução na HbA_{1c} em pacientes tipo 1 e não demonstraram diferença significativa para os pacientes tipo 2, em comparação à insulina regular. Em relação aos episódios de hipoglicemia, os grupos que utilizaram insulina análoga apresentaram menor incidência de eventos hipoglicêmicos tanto no tipo 1 quanto no tipo 2, quando comparados à insulina regular. Os autores da revisão sistemática concluíram que a insulina análoga lispro exibiu apenas um benefício mínimo para a maioria dos pacientes diabéticos, em comparação à insulina humana regular.
- Foi reportada menor incidência de hipoglicemias graves e noturnas no grupo dos pacientes que utilizaram a insulina glargina, em comparação à insulina NPH. Entretanto, na maioria dos estudos clínicos avaliados pela revisão, a insulina glargina não apresentou eficácia maior no que diz respeito ao controle glicêmico, mensurado como desfecho primário (principal) pela hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), não existindo diferença estatística significativa entre os efeitos das duas insulinas (glargina e NPH) em garantir um bom controle glicêmico. Como a insulina glargina não exibe eficácia maior que a NPH em termos de melhora no controle glicêmico, a revisão sistemática consultada assumiu também que esta insulina não contribui de maneira superior na prevenção de complicações.
- A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/DECIT/MS destaca, também, que a eficácia não é o único parâmetro a ser aplicado na decisão pela incorporação de uma tecnologia no sistema de saúde. As insulinas recombinantes ainda apresentam um alto custo em comparação às insulinas humanas convencionais dispensadas pelo SUS e a dispensação indiscriminada por meio de ações judiciais, sem uma avaliação mais criteriosa, representa um custo por parte dos gestores em saúde que podem comprometer a equidade do sistema

de saúde. Assim, a relação de custo-efetividade se faz cada vez mais indispensável no processo de tomada de decisão de incorporação de tecnologias, especialmente no caso de países em desenvolvimento como o Brasil. Neste sentido, anexamos um parecer técnico do DECIT/MS sobre o uso de insulinas recombinantes análogas à insulina humana (glargina e detemir) no tratamento de diabetes mellitus tipo 1.

- De acordo com Wannmacher, a análise da literatura disponível mostra que os estudos comparativos entre insulinas tem primordialmente desfechos substitutos (hemoglobina glicosilada, peso corporal e frequência de hipoglicemia) em vez de primordiais, pouco tempo de seguimento e pequeno número de pacientes. Alguns têm desenhos experimentais discutíveis. Muitos deles são patrocinados pelos produtores farmacêuticos ou escritos por pessoas com conflitos de interesse. Logo, a evidência é fraca para a definição de eficácia. As novas insulinas não se associam a efeitos adversos de monta, porém não há tempo suficiente de uso para detectar riscos de longo prazo (estudos de biossegurança). Ainda está para ser confirmada a real relevância clínica dos análogos de insulinas em relação aos tratamentos insulínicos convencionais.
- Em publicação de 17 de fevereiro de 2009 no *Canadian Medical Association Journal*, Siebenhofer-Krotzsch destaca que a melhora do controle glicêmico, redução do risco de hipoglicemia e melhora da qualidade de vida conseguida com análogos de insulina quando comparado com as insulinas convencionais é de pequena monta e de relevância clínica questionável. Como em outros estudos, é confirmado neste trabalho que não é possível afirmar sobre os efeitos a longo prazo dos análogos de insulina quanto ao risco de complicações associadas ao diabetes e mortalidade, pois as bases de dados da literatura dispõem apenas de estudos de curto prazo de duração. Esta afirmação é consistente em várias revisões sistemáticas e meta-análises sobre estas insulinas. Quando comparadas com as insulinas convencionais, as análogas produzem somente pequena redução adicional na hemoglobina glicada, de cerca de 0,4%. Este nível é comumente aceito em estudos como resultado na margem da inferioridade. Os autores também destacam que episódios severos de hipoglicemia são raros. Mesmo que a hipoglicemia noturna ocorra discretamente menos frequentemente nos usuários de análogos, a resposta global quanto à hipoglicemia é muito pequena. Em um estudo realizado na Alemanha, que envolveu 35.723 pacientes (5.891 com diabetes tipo 1

e 29.693 com diabetes tipo 2), dos quais 59% utilizaram análogos, não se demonstrou decréscimo na ocorrência de hipoglicemia severa com o tratamento.

- A Sociedade Brasileira de Diabetes, sensível às solicitações no que diz respeito às reivindicações de portadores de diabetes para a dispensação gratuita de medicamentos considerados como especiais e de custo mais elevado, elaborou, em 2006, o Posicionamento nº 2 (*Indicações de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2*). Considera-se que o diabetes é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina ou da incapacidade da mesma em exercer adequadamente seus efeitos. Na avaliação da prescrição de análogos de insulina, de acordo com este parecer, é necessário haver certa sistematização quanto à prescrição, tendo em vista que a literatura aponta para a necessidade de estudos mais completos e melhor desenhados para confirmar a relevância do uso destes medicamentos no tratamento do diabetes; deve ser atestada a falha terapêutica com esquemas prévios de insulina, persistente mau controle dos níveis glicêmicos e/ou ocorrência de episódios de hipoglicemia grave, de acordo com as seguintes evidências:

1. Registro em prontuário médico de falha do controle clínico com o uso de esquemas prévios ou atuais com as insulinas dispensadas pelo Sistema Único de Saúde;
2. Registro em prontuário médico de persistente mau controle (*todos os itens abaixo*), caracterizado pelos parâmetros médios nos últimos três meses:
  - Glicemia de jejum > 180 mg/dL;
  - Glicemia pós-prandial > 200 mg/dL;
  - Hemoglobina glicada $\geq 8\%$ por método rastreável ao DCCT ou dois pontos percentuais acima do valor máximo para outros métodos;
3. Registro em prontuário médico da ocorrência de hipoglicemia grave, caracterizada por:
  - Glicemia < 50 mg/dL (mínimo de 2 a 3 episódios nos últimos seis meses, requerendo ajuda de terceiros ou atendimento hospitalar);

- Hipoglicemia despercebida (disautonomia), ou seja, aquela situação clínica em que o paciente não percebe os sintomas de hipoglicemia pela ausência de resposta neuroadrenérgica;
4. Eventual diagnóstico de resistência imunológica às insulinas NPH e lenta.
- A Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo adota como documento de referência para a rede de saúde o *Protocolo de Tratamento da Hipertensão Arterial e do Diabetes Melito tipo 2 na Atenção Básica*; o mesmo respeita as diretrizes definidas pelo Ministério da Saúde na abordagem farmacológica do diabetes melito, e deve ser conhecido e utilizado pelos profissionais da rede em sua prática diária.

Em conclusão, e após a análise dos oito casos encaminhados para o parecer da Área Técnica de Assistência Farmacêutica e da Área Técnica de Saúde do Adulto, depreende-se que:

- Os estudos científicos de maior evidência (revisões sistemáticas e estudos randomizados e controlados) não apontam para a real relevância clínica dos análogos de insulina em relação ao tratamento insulínico convencional, não definindo, até o momento, a real vantagem desta modalidade de tratamento;
- Inúmeras evidências da literatura concluem sobre a eficácia da recomendação simultânea de medidas farmacológicas e não-farmacológicas na redução de complicações associadas ao diabetes; apesar de todo este acúmulo de conhecimento, a maioria dos afetados não alcança, na prática clínica diária, o controle adequado, sendo de fundamental importância a orientação sobre educação e promoção da saúde e prevenção dos agravos. Nos casos em tela, não resta dúvida que o controle intensivo da glicemia, associado à adoção de hábitos saudáveis de vida e às intervenções destinadas à prevenção de complicações crônicas devem ser perseguidos; entretanto, o relato do caso, se avaliado à luz das recomendações do Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, não traz elementos suficientes para concluir sobre a indicação de análogos de insulina em detrimento do elenco de fármacos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde.

- As Áreas Técnicas de Saúde do Adulto e de Assistência Farmacêutica seguem, até o presente momento, as diretrizes definidas pelo Ministério da Saúde quanto à política de assistência farmacêutica para o tratamento do diabetes, e aguardam a publicação de Avaliação de Tecnologia em Saúde realizada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS sobre a incorporação de análogos à insulina humana no Sistema Único de Saúde, o que poderá vir a modificar as decisões expressas nas Portarias citadas anteriormente.

Portanto, não está autorizada a aquisição da insulina glargina para [...]

FONTES CONSULTADAS

- Portaria MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Disponível em: <http://www.legisus.com.br/leiseatos/exibir.php?codigo=51>.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica: Eficácia das insulinas recombinantes análogas à humana (Glargina e Aspart) em comparação às insulinas NPH e Humana Regular. Brasília: Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento de Ciência e Tecnologia; 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota Técnica: Eficácia da insulina recombinante análoga à humana (Lispro) em comparação à insulina Humana Regular. Brasília: Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento de Ciência e Tecnologia; 2008.
- WANNMACHER L. Novas insulinas: qual a real vantagem? Uso Racional de Medicamentos. Temas selecionados, vol. 2, número 8, julho 2005. Disponível em: [http://portalweb05.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf.novo insulina.pdf](http://portalweb05.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf.novo%20insulina.pdf).
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento Oficial número 2, 2006: Indicação de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2.
- MASSIRONI M M G. Protocolo de Tratamento da Hipertensão Arterial e do Diabetes Mellito tipo 2 na Atenção Básica. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde; 2008. Disponível em: <http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/adulto/0001>.

- SIEBENHOFER-KROITZSCH A *et al.* Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ 2009 Febr; 180 (4): 369-370. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/4/369>.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation – Insulin Detemir; 2006 July.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation – Insulin Glargine Resubmission; 2006 October.”

Sexto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de análogos de insulina para [homem], 25 anos, 75 kg, 1,83 m, da AMA Especialidades [...]

Segundo o prescritor: “Diabético tipo 1 não consegue controlar glicemia com insulina convencional NPH + regular por apresentar hiper e hipoglicemias.”

Diagnóstico: “Diabetes tipo 1 CID E10.9 ”

[E10.- Diabetes mellitus insulino-dependente
.9 Sem complicações]

Exames de laboratório: “vide prontuário.”

Tratamentos realizados: “Já usou insulina NPH + regular sem sucesso.”

Plano terapêutico proposto: “Insulina glargina 28UI ao dia + insulina lispro 04UI 3x/dia + dieta correta”.

Observe-se a literatura abaixo aplicável à maioria dos casos de diabetes tipo 1 ou de diabetes tipo 2 dependente de insulina:

1. Singh et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. Can. Med. Assoc. J., Feb 2009; 180: 385 – 397
Disponível em:

<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/4/385?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=analogues&andexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=date&resourcetype=HWCIT>

2. Kiebenhöfer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ. 2009 Feb 17;180(4):369-70.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/4/369>

Estes últimos autores concluem que “as insulinas convencionais mais antigas permanecem efetivas. Assim, a promoção extensiva de insulinas análogas não está justificada. Insulinas análogas devem ser reservadas para uso em pacientes selecionados, tais como aqueles com hipoglicemia noturna”.

A respeito das insulinas análogas de ação prolongada, veja-se este documento do Ministério da Saúde:

INSULINA GLARGINA E INSULINA DETEMIR NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 1. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano V nº 13 | Dezembro de 2010.
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/16c3070045361ef7b567f52475bf1155/BRATS_13_1.pdf?MOD=AJPERES

Os exames de laboratório apresentados são de 30/11/2010; e resultado de exame de colesterol total e frações de 10/06/2011 – normais. Não há exame de hemoglobina glicada recente (últimos 6 meses). Uma vez que a prescritora preencheu o formulário extra-REMUME em 06/12/2011 e que é médica assistente do paciente desde 06/12/2011, e assim parece tratar-se de uma única consulta do paciente nessa AMA. Portanto, a CFT solicita algumas informações:

- 1) Em qual UBS o paciente era acompanhado?
- 2) Quando foi introduzida a insulina glargina e insulina lispro no tratamento do paciente e por qual médico de que serviço?
- 3) Informar mapeamento glicêmico e exame de hemoglobina glicada recentes.
- 4) Explicar por que “já usou insulina NPH + regular sem sucesso”.

Sétimo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de análogos de insulina para [homem], 52 anos; 67 kg; 1,66m, acompanhado no [...]

Segundo o prescritor: “Paciente de 52 anos, com diabetes mellitus tipo 1. Há 36 anos (desde 1976) evoluindo com controle metabólico subótimo (Hbglicada 8%); Mas quando em uso de insulina NPH humana evoluía sempre com quadros graves de hipoglicemia assintomática e sintomática; razão pela qual optou-se por usar insulina glargina desde 2006 e insulina lispro desde 2011 melhorando muito o controle metabólico”.

Diagnóstico: “E10.3, E063”.

E10.- Diabetes mellitus insulino-dependente

.3† Com complicações oftálmicas

Catarata diabética (H28.0*)

Retinopatia diabética (H36.0*)

E06.3 Tireoidite auto-imune

Bócio linfadenóide

Estruma linfomatosa

Hashitoxicose (transitória)

Tireoidite de Hashimoto

Tireoidite linfocítica]

Exames de laboratório: “16/11/11- glic: 198 (Vr: <99), Hbglicada: 8,4% (Vr: <5,9%), creatinina: 0,76 (nl), TSH: 2,94(nl)”.

Tratamentos realizados: “1976 - insulina NPH bovina, 1980 - dieta, + insulina NPH + insulina R, 2006 até dias atuais: insulina glargina e insulina R, 2011: insulina glargina + insulina lispro.”

Plano terapêutico proposto: “Dieta + atividade física, insulina glargina 25 UI SC/dia; insulina lispro 10UI cedo, 06UI almoço, 04UI jantar.”

Outras informações: “Hipotireoidismo em uso de levotiroxina sódica 100 mcg/dia”.”

[A CFT deu informações de literatura internacional e brasileira, mencionadas nos exemplos acima].

“Conforme orientação atual da CFT em análise conjunta com a Área Técnica da Saúde do Adulto solicita-se que sejam enviadas informações sobre os tópicos abaixo, indispensáveis para substituição de insulinas humanas por insulinas análogas ou manutenção de insulinas análogas que não foram introduzidas na rede básica municipal:

- Informações sobre as consultas e acompanhamento na Unidade de Saúde nos últimos 12 meses.
- Adesão do paciente ao tratamento e às recomendações médicas, dietéticas, de atividade física e quanto a automonitoria glicêmica.
- Adesão do paciente aos programas educacionais em relação ao estilo de vida ministrados pela equipe de saúde: é indispensável informar se o paciente participa de reuniões de grupos de diabetes, se tem boa recepção às orientações. Informar periodicidade das reuniões e frequência do paciente.
- Episódios de hipoglicemia grave, caracterizadas por glicemia <50 mg/dL, necessitando ajuda de terceiros ou atendimento em hospital, serviço de urgência ou outro. Documentar o ocorrido.
- Episódios de hipoglicemias despercebidas (disautonomias).
- Relatório médico que comprove a persistência de ocorrência frequente de hipoglicemias graves apesar de mudanças de esquemas terapêuticos com as insulinas humanas.
- Mapa de monitoria da glicemia capilar diária dos últimos 3 meses com os respectivos esquemas terapêuticos e condutas terapêuticas adotadas nos episódios de hiper ou hipoglicemias.
- Mau controle persistente ou variedade glicêmica importante nos últimos 6 meses, apesar de tratamento farmacológico e não farmacológico adequados, comprovados por 2 testes de HbA1c recentes e mapa de glicemias capilares.

- Condições clínicas especiais: nefropatia, retinopatia, doença coronariana aguda ou crônica, doença arterial periférica, e outras complicações graves. Documentar as alterações clínicas.

A CFT considera que este paciente têm antecedentes de uso de insulinas análogas desde 2006 (glargina) e 2011 (lispro) e têm exames de glicemia de jejum e HbA1c fora de controle (novembro de 2011). Não há dados anteriores sobre tratamentos. Enfim, por falta de dados solicita-se examinar o roteiro acima e encaminhar as informações pedidas.”

[Análise da resposta]

“Não há elementos suficientes na informação prestada pelo prescritor para que se tenha uma decisão da vantagem terapêutica de insulinas análogas (lispro e glargina) sobre insulinas humanas (regular e NPH). Em que pese o esclarecimento do prescritor às fls. 21-22, permanecem sem resposta as indagações da CFT e Área Técnica de Saúde do Adulto, das fls. 16-18. Enfim, não se pode autorizar a aquisição de insulinas análogas (aparentemente o paciente está recebendo estes fármacos) até porque não há nenhuma avaliação clínica (mapa de automonitoria glicêmica), esquema posológico e avaliação de laboratório (hemoglobina glicada recente), além de informação sobre sua terapêutica dietética e outras indagações já realizadas.

A CFT solicita o empenho da equipe de saúde para responder por completo suas indagações e realizar avaliação clínica e de laboratório atuais.”

Oitavo exemplo

Parecer solicitado pelo DEMANDE

“Trata-se de solicitação de vários fármacos para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 insulino dependente segundo o advogado do paciente, e de cardiopatia não especificada. A petição não está acompanhada de relatório clínico detalhado, havendo apenas declaração do Dr. [médico A, aparentemente endocrinologista]: “Declaro para os devidos fins, que o senhor ..., 70 a, diabético tipo 2 constatado em 1995. Atualmente em insulino terapia (Lantus 40U por dia). Necessita além da

insulina Lantus, outros insumos para o tratamento: seringas de 100U, frasco coletor e tiras reagentes reagentes para glicemia capilar a serem realizadas 3x/dia”.

Segundo receita do Dr. [médico B], de 25/07/12:

“Uso ext.

- Insulina Lantus [glargina] 100U

Aplicar por via subcutânea: 20u pela manhã.

Uso int. e cont.:

- Janumet [sitagliptina+metformina] 50/850 mg

Tomar vo 1 comp no café da manhã e 1 comp no jantar.

- Crestor 20 mg (rosuvastatina)

Tomar vo 1 comp pela manhã.

AAS 100 mg

Tomar vo 1 comp pela manhã.

Diamicron [gliclazida] MR 60

Tomar vo 1 comp no almoço e jantar.

- Clopidogrel (75 mg)

Tomar vo 1 comp à noite.

Lipless [ciprofibrato]100 mg

Tomar vo 1 comp no jantar.

Uso ext.

- Victoza [liraglutida]

Aplicar por via subcutânea: 1,2 mg pela manhã.”

[Não há informação do número de unidades farmacêuticas nesta receita.]

Segundo receita do Dr. [médico C, aparentemente cardiologista], de 26/07/12:

Procoralan [cloridrato de ivabradina] 5,0 mg

Tomar 1 cp vo manhã e noite.

Segundo receita do Dr. [médico D, aparentemente urologista], de 6/8/12:

Avodart [dutasterida] 0,5 mg

Tomar 1 cp 1x/dia por 1 ano.

A CFT apesar de não ter tido acesso à história clínica, tratamentos realizados, avaliação clínica pregressa e atual e exames de laboratório considera que a primeira prescrição não é racional por causa do múltiplo uso de agentes antidiabéticos (4 tipos de hipoglicemiantes orais) e de insulina; ademais, parece existir o uso excessivo de redutores de lipídios (estatina e fibrato simultâneos), e ainda o uso concomitante de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, não recomendado na maioria das situações clínicas.

Observe-se a literatura abaixo aplicável à maioria dos casos de diabetes tipo 1 ou de diabetes tipo 2 dependente de insulina:

Singh et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. Can. Med. Assoc. J., Feb 2009; 180: 385 – 397
Disponível em;
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/4/385?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=analogues&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=date&resourcetype=HWCIT>

Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ. 2009 Feb 17;180(4):369-70.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/180/4/369>

Estes últimos autores concluem que “as insulinas convencionais mais antigas permanecem efetivas. Assim, a promoção extensiva de insulinas análogas não está justificada. Insulinas análogas devem ser reservadas para uso em pacientes selecionados, tais como aqueles com hipoglicemia noturna”.

A respeito das insulinas análogas de ação prolongada, veja-se este documento do Ministério da Saúde:

INSULINA GLARGINA E INSULINA DETEMIR NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 1. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano V nº 13 | Dezembro de 2010.
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/16c3070045361ef7b567f52475bfl155/BRATS_13_1.pdf?MOD=AJPERES

Abaixo, a mais recente diretriz terapêutica divulgada pelo American College Physicians e que tem grande influência em todo o mundo.

Clinical Guidelines

Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

1. Amir Qaseem, MD, PhD, MHA;
2. Linda L. Humphrey, MD, MPH;
3. Donna E. Sweet, MD;
4. Melissa Starkey, PhD; and
5. Paul Shekelle, MD, PhD,
6. for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians

Author Affiliations

1. From the American College of Physicians, Philadelphia, Pennsylvania; Oregon Health & Science University, Portland, Oregon; University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas; and West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, Los Angeles, California.

Abstract

Description: The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.

Methods: This guideline is based on a systematic evidence review evaluating literature published on this topic from 1966 through April 2010 that was identified by using MEDLINE (updated through December 2010), EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Searches were limited to English-language publications. The clinical outcomes evaluated for this guideline included all-cause mortality, cardiovascular morbidity and mortality, cerebrovascular morbidity, neuropathy, nephropathy, and retinopathy. This guideline grades the evidence and recommendations by using the American College of Physicians clinical practice guidelines grading system.

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications,

including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat most patients with type 2 diabetes (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Recommendation 3: ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

<http://www.annals.org/content/156/3/218.full.pdf+html>

Veja também :

http://www.annals.org/content/156/3/218.abstract/reply#annintmed_el_144757

Se estas prescrições fossem realizadas por médicos da SMS com certeza haveria contato com os prescritores para a introdução de critérios racionais de tratamento farmacológico para este paciente diabético e com co-morbidades.”

Novo parecer da CFT ao DEMANDE

Ao

DEMANDE

Prezado senhor,

“A Política de Medicamentos, como parte integrante da Política de Saúde, com base nos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), deve ser implementada visando garantir que medicamentos seguros e eficazes, com qualidade, estejam disponíveis, ao menor custo possível a todos que dele necessitem.

Em 1998 a Portaria GM nº 3916 do Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Medicamentos (PNM), embasada em preceitos da OMS. As responsabilidades dos gestores federal, estaduais e municipais foram definidas. Ao Ministério da Saúde cabe fundamentalmente a implementação e a avaliação da PNM. À direção estadual do SUS, em caráter suplementar, formular, executar,

acompanhar e avaliar a política de insumos e equipamentos para a saúde. No âmbito municipal cabe à Secretaria da Saúde a responsabilidade de coordenar e executar a assistência farmacêutica através da: seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, controle de qualidade e utilização dos medicamentos, visando à provisão adequada dos medicamentos na rede municipal.

A Política de Medicamentos tem por objetivos principais: garantir o acesso da população aos medicamentos essenciais e a racionalidade de seu uso, de forma que os medicamentos possam efetivamente desempenhar o seu papel, visando a recuperação ou melhoria da qualidade da saúde da nossa população.

Diante do exposto, informa-se que:

- As insulinas que constam da REMUME para Rede Básica são as insulinas humanas NPH e regular e os antidiabéticos orais disponíveis são: gliclazida comprimido de liberação modificada 30 mg, metformina, cloridrato comprimido 500 mg e de 850 mg.
- A estatina da lista municipal é a sinvastatina nas apresentações de 10 mg, 20 mg e 40 mg comprimidos.

Considere-se o Protocolo municipal abaixo:

Protocolo de Tratamento da Hipertensão Arterial e do Diabetes Melito tipo 2 na Atenção Básica/ Área Técnica de Saúde do Adulto - Secretaria Municipal da Saúde - São Paulo
<http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/saudeadulto/PROTRAHI.pdf>

- Ácido acetilsalicílico comprimido 100 mg também está disponível nos serviços da SMS.
- Procoralan (cloridrato de ivabradina) não faz parte da REMUME, os antianginosos que constam da lista são: isossorbida, dinitrato comprimido sublingual 5 mg; isossorbida, mononitrato comprimido 20 mg; anlodipino, besilato comprimido 5 mg. A cardiopatia não está especificada nos autos.

- Ciprofibrato 100 mg comprimido faz parte da lista do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde segundo protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas estabelecidos.

Para obtenção de medicamentos do Componente Especializado é necessário que o médico preencha o documento “Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – LME”

<http://www.saude.sp.gov.br/ses/laudo-de-solicitacao-avaliacao-e-autorizacao-de-medicamento-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica-lme> “

INSULINA DETEMIR A10AE05

Primeiro exemplo

“Trata-se de prescrição de “Insulina detemir caneta 4Fr/mês e Insulina Aspart caneta 1Fr/mês” para menor de 12 anos “conforme orientação Dr ..., endocrinologista”.

Alega-se que o paciente tem diabetes mellitus tipo 1 (CID E10.9 - Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações) “de difícil controle metabólico” com uso de insulina humana NPH e insulina humana regular, mas não se menciona que tipo(s) de problema(s). Não se informa os esquemas terapêuticos utilizados com as insulinas convencionais nem também a dieta e orientações que a criança está recebendo, quem é o seu (s) cuidador(es), se está frequentando escola (e qual o apoio que lá teria), entre outros aspectos importantes. Não se informa também qual as doses prescritas de análogos de insulina.

Tudo isto é importante para se considerar a possível validade de substituição de insulina humana regular/NPH por análogos de insulina humana.

Para exemplificar um aspecto da terapêutica insulínica, os seguintes fatores afetam sua dose: idade, peso, estágio de puberdade, duração e fase do diabetes, estado dos lugares de injeção, ingestão de princípios nutritivos e distribuição,

padrões de exercícios, rotina diária, variedade circadiana da sensibilidade insulínica, resultados da monitoria da glicose sanguínea (e HbA_{1c}), conforme Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1560-1570, disponível gratuitamente em: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.111/j.1651-2227.2007>

Observe-se que “o tratamento de diabete em crianças pequenas encerra um conjunto especial de problemas. Crianças pequenas são mais prováveis de ter grande variedade de glicose sanguínea. Elas são mais propensas a desenvolver hipoglicemia em razão de comer e de ter atividade de forma errática, e em razão de sua incapacidade de expressar os sintomas precoces de hipoglicemia. A hipoglicemia grave pode levar à impedimentos cognitivos a longo prazo. Portanto, as metas da terapêutica em crianças neste grupo de idade são alcançar um controle razoável, mas não rigoroso. A maioria das crianças são tratadas com terapêutica de injeção convencional, junto de freqüente monitoria da glicose sanguínea em domicílio.”, de acordo com Bhatia, E, Aggarwal A Insulin Therapy for Patients with Type 1 Diabetes. *Journal Assoc Phsysians Indian* 2007 July; 55(Suppl): 29-40, disponível gratuitamente em: http://japi.org/july2007/suppliment/29.pdf?origin=publication_detail

Indica-se também Yadav S, Parakah A. Insulin therapy. *Indian Pediatrics* 2006 October 17; 43: 863-872, disponível gratuitamente em: <http://www.indianpediatrics.net/oct2006/863.pdf>

Por fim, recomenda-se para a equipe de saúde que cuida dessa criança o enfoque terapêutico integrado apresentado em: Cadernos de Atenção Básica nº 16, Diabetes Mellitus, do Ministério da Saúde, disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad16.pdf

Até que todos os aspectos da terapêutica com insulinas convencionais, e a terapêutica não farmacológica forem avaliadas, neste caso, não há como autorizar a substituição da insulina humana NPH e/ou regular por seus análogos.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação de análogos de insulina humana: insulina aspart (NovoRapid) e insulina detemir (Levemir) para a paciente Aurea Coelho, sem menção de idade, atividade ou dados clínicos. O prescritor informou que:

‘Portadora de diabetes tipo I com episódios freqüentes de hipoglicemia com risco de convulsões coma e até morte. Paciente já usou insulina regular e não obteve a resposta terapêutica esperada’

‘Diabetes tipo I com episódios freqüentes de hipoglicemia com risco de convulsões/coma e até morte. Paciente já utilizou a insulina NPH humana e não resolveu, também já usou a insulina Lantus [glargina] sem resultados e já engordou 20 Kg’

Quanto à comparação entre os resultados de emprego de insulinas humanas convencionais e aqueles de análogos de insulinas, veja-se a conclusão de Wannmacher L. Novas insulinas: qual a real vantagem? *Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados*, volume 2, número 8, junho de 2005, disponível em:

http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_NIN_0705.pdf

‘A análise da literatura disponível mostra em geral que os estudos comparativos entre insulinas têm primordialmente desfechos substitutos (hemoglobina glicosilada, peso corporal e freqüência de hipoglicemia) em vez de primordiais, pouco tempo de seguimento e pequeno número de pacientes. Alguns têm desenhos experimentais discutíveis. Muitos deles são patrocinados pelos produtores farmacêuticos ou escritos por pessoas com conflitos de interesse. Logo, a evidência é fraca para a definição de eficácia.

As novas insulinas não se associam a efeitos adversos de monta, porém não há tempo suficiente de uso para detectar riscos de longo prazo. Ainda está para ser confirmada a real relevância clínica dos análogos de insulinas em relação aos tratamentos insulínicos convencionais.’

Evidências contemporâneas sobre análogos de insulinas e insulina humana inalada

Análogos de insulina de curta ação em relação à insulina regular

Modificações farmacocinéticas que condicionam momento de administração diferente junto às refeições.

Similar redução de hemoglobina glicosilada na maioria dos estudos comparativos.

Redução discretamente maior de níveis de glicose pós-prandial variável entre os estudos

Comparável redução na taxa total de hipoglicemia na maioria dos estudos comparativos

Redução maior de hipoglicemia noturna e severa variável entre os estudos.

Outros efeitos adversos similares, à exceção de tosse temporária com insulina inalada.

Grau de satisfação maior com relação ao esquema convencional, porém sem alteração da qualidade de vida

Desconhecidos benefícios de longo prazo em relação à eficácia e segurança em diabéticos de tipos 1 e 2

Análogo de insulina de ação intermediária em relação à insulina NPH

Controle glicêmico similar (HbA1c e glicemia em jejum)

Menor variabilidade da glicemia em jejum em cada paciente

Similar risco total de hipoglicemia

Menor hipoglicemia noturna

Menor ganho de peso

Efeitos adversos similares

Análogo de insulina de ação prolongada em relação às insulinas NPH e ultralenta

Eficácia similar medida por HbA1c e glicemia em jejum

Comparável número total de episódios de hipoglicemia sintomática

Redução de hipoglicemia noturna variável entre os estudos

Boa tolerabilidade, mas efeitos adversos de longo prazo ainda desconhecidos

Comparável resultado quanto à qualidade de vida em estudos com diabéticos de tipo 2

Insulinas pré-misturas (ação rápida e ação prolongada)

Equivalência em relação a controle glicêmico de longo-prazo (HbA1c)

Equivalência em relação à hipoglicemia

Boa tolerabilidade

Considere-se também as orientações sobre a importância da instituição de plano dietético ao paciente com diabetes mellitus e outros aspectos descritos em cuidado íntegro ao paciente no Caderno de Atenção Básica nº 16, Ministério da Saúde, 2006, disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad16.pdf

Para que a CFT possa avaliar este caso é necessário o envio de informações clínicas detalhadas da paciente, idade, profissão ou atividade, IMC, nº de episódios de hipoglicemia grave nos últimos 6 meses (foi noturna?), hemoglobina glicada, glicemia de jejum, se houve perda da percepção de hipoglicemia (registrado pelo médico assistente), como se avaliou o mau controle da glicemia nos últimos 3 meses com informações de exames de laboratório, tratamentos anteriores e terapêutica atual. Ademais, existe a informação de que a paciente “engordou 20 kg” e indaga-se qual o seu plano dietético e mudanças no estilo de vida que foram instituídas diante de uma paciente com diabetes tipo 1 que aumenta de peso e não se adaptou à insulina NPH humana ou até a insulina glargina (Lantus)?

A CFT não se opõe como regra a introdução de insulinas análogas, mas é necessário que se demonstre a necessidade delas. Recomenda-se a leitura de National Prescribing Centre. The role of newer insulins in diabetes MeReC Bulletin vol 17, number 4; 1-13, disponível em http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/MeReC_Bulletin_Vol17_No4_summary.htm

Este é o parágrafo final do documento:

Any decision to start a newer insulin needs to be balanced carefully against the lack of long-term safety data over many years and increased prescribing costs. In addition, people with control problems should be properly assessed for underlying causes before these newer, more expensive insulins are considered. This includes ensuring that they have been properly educated and understand how to manage their disease and treatment.”

Comento sobre a autorização de aquisição de insulinas análogas

Mesmo antes do período deste estudo, a CFT e a Assistência Farmacêutica observaram que a substituição das insulinas humanas NPH e regular, disponíveis na Remume-SP, por insulinas análogas só poderia ser feita nas situações clínicas expostas nos exemplos assinalados.

A tendência do prescritor, seja clínico geral ou pediatra e aparentemente endocrinologistas, é solicitar a substituição sem que se esgotem as possibilidades de controle do diabetes, que envolvem necessariamente mudanças no modo de vida, atividade física adequada, controle de nutrição, orientação psicológica individual em alguns casos, e no diabetes infanto-juvenil, a participação em grupos de autoajuda que valorizem o emprego das insulinas humanas.

A maior entidade científica relacionada ao tratamento do diabetes é a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), que desenvolve esforços para a difusão do padrão de prescrição de insulinas análogas, tanto que em fevereiro de 2011 emitiu um Posicionamento Oficial nº1 – Revisão sobre análogos de Insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos Serviços Públicos de Saúde. A bibliografia que fundamenta o documento propicia parâmetros que ampliam a abrangência e os critérios de inclusão para o uso de insulinas análogas. Assinale-se, no entanto, que a SBD salienta que:

“essas recomendações da SBD em relação aos análogos de insulina têm um caráter apenas orientativo, devendo ser adaptadas às características e às condições locais de cada programa ou serviço.

De qualquer forma, a mensagem talvez mais importante deste documento é a de que qualquer intervenção farmacológica isolada nos esforços de controle do

diabetes estará certamente destinada ao fracasso, caso não seja acompanhada de intervenções de monitorização glicêmica adequada e de intervenções educacionais efetivas e de natureza continuada.

A experiência mundial tem demonstrado que o bom controle glicêmico não se sustenta quando a tríplice intervenção de monitorização adequada + educação continuada + intervenção farmacológica efetiva não for implementada com sucesso.” (SBD, 2011, p.16)

Percebe-se que o Posicionamento não contém fundamentos e sim propostas que induzem a utilização de insulinas análogas.

O Ministério da Saúde, por meio de diferentes órgãos e de suas edições técnicas, nunca recomendou o emprego de insulinas análogas aos pacientes diabéticos tipo I e tipo II, e em setembro de 2014 decidiu, pelo órgão competente de avaliação de tecnologias de saúde, a CONITEC, pela não incorporação das insulinas análogas no SUS, de acordo com as Portarias da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 30 e nº 31, de 4 de setembro de 2014, pondo fim a uma indecisão de mais de uma década (Ministério da Saúde, 2014).

VILDAGLIPTINA A10BH02

Todas as solicitações de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) feitas no período de estudo, seja de vildagliptina ou de sitagliptina, pois não existiu de saxagliptina, foram recusadas basicamente com os argumentos sintetizados abaixo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de vildagliptina 50 mg comprimido para homem, 68 anos, 73 kg, 1,68m.

Segundo o prescritor: “Paciente diabético há 12 anos, com níveis glicêmicos altos. Outras comorbidades HAS e dislipidemia. Para melhor controle glicêmico foi introduzido insulina, porém mesmo com doses baixas, paciente continuou apresentando quadros de hipoglicemia. Pcte já em uso de gliclazida e metformina não tinha o controle glicêmico satisfatório.”

CID 10: “E11, I10, E78”

Exames de laboratório: sem data.

Tratamentos realizados: ‘Pcte fez uso de insulina NPH porém apresentou quadro de hipoglicemia importante, em uso de metformina 2000 mg/dia, gliclazida 120 mg/dia’.

Plano terapêutico proposto: ‘Orientação dietética e atividade física, vildagliptina 50 mg 12/12 h, gliclazida 120 mg/dia, metformina 1000 mg 12/12 h; sinvastatina 20 mg, AAS 100 mg, anlodipina 5 mg, omeprazol 20 mg, enalapril 20 12/12’.

Outras informações: ‘Paciente com controle satisfatório com o uso da vildagliptina, sem quadro de hipoglicemia’.

Considerações do British National Formulary 63 March 2012:

6.1.2.3 Other antidiabetic drugs

Linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin inhibit dipeptidylpeptidase-4 to increase insulin secretion and lower glucagon secretion. Linagliptin is licensed for use in type 2 diabetes as monotherapy (if metformin inappropriate), or in combination with metformin (when treatment with metformin alone fails to achieve adequate glycaemic control), or both metformin and a sulfonylurea (when dual therapy with these drugs fails to achieve adequate glycaemic control). Saxagliptin, sitagliptin, and vildagliptin are licensed for use in type 2 diabetes in combination with metformin or a sulfonylurea (if metformin inappropriate) or pioglitazone, when treatment with either metformin or a sulfonylurea or pioglitazone fails to achieve adequate glycaemic control. Sitagliptin is also licensed for use as monotherapy (if metformin inappropriate), or in combination with both metformin and a sulfonylurea, or both metformin and pioglitazone when dual therapy with these drugs fails to achieve adequate glycaemic control. The combination of sitagliptin and insulin (with or without metformin) is also licensed for use when a stable dose of insulin has not provided adequate glycaemic control.

NICE (May 2009) has recommended that, when glycaemic control is inadequate with existing treatment:

sitagliptin or vildagliptin (instead of a sulfonylurea) can be added to metformin, if there is a significant risk of hypoglycaemia *or* if a sulfonylurea is contra-indicated or not tolerated;

sitagliptin or vildagliptin can be added to a sulfonylurea, if metformin is contra-indicated or not tolerated;

sitagliptin can be added to both metformin and a sulfonylurea, if insulin is unacceptable because of lifestyle or other personal issues, or because the patient is obese.

NICE has recommended that treatment with sitagliptin or vildagliptin is continued only if HbA_{1c} concentration is reduced by at least 0.5% within 6 months of starting treatment.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised that vildagliptin (Galvus®) is accepted for restricted use within NHS Scotland for the treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with metformin when addition of a sulfonylurea is inappropriate (March 2008), and also in combination with a sulfonylurea if metformin is inappropriate (September 2009).

VILDAGLIPTIN

Indications

type 2 diabetes mellitus (in combination with metformin *or* with a sulfonylurea *or* with pioglitazone—see also notes above)

Cautions

monitor liver function (see below); heart failure (avoid if moderate or severe);
interactions: Appendix 1 (antidiabetics)

Liver toxicity

Rare reports of liver dysfunction; monitor liver function before treatment and every 3 months for first year and periodically thereafter; advise patients to seek prompt medical attention if symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, and dark urine develop; discontinue if jaundice or other signs of liver dysfunction occur

Contra-indications

ketoacidosis

Hepatic impairment

avoid; see also Cautions above

Renal impairment

avoid if eGFR less than 50 mL/minute/1.73 m²

Pregnancy

avoid—toxicity in *animal* studies

Breast-feeding

avoid—present in milk in *animal* studies

Side-effects

nausea, peripheral oedema, headache, tremor, asthenia, dizziness; *less commonly* constipation, hypoglycaemia, arthralgia; *rarely* hepatic dysfunction (see also Liver Toxicity above); *very rarely* nasopharyngitis, upper respiratory tract infection; pancreatitis *also reported*

Dose

adult over 18 years, in combination with metformin or pioglitazone, 50 mg twice daily; in combination with a sulfonylurea, 50 mg daily in the morning

Abaixo, o Clinical Guidelines:

Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA;

Linda L. Humphrey, MD, MPH;

Donna E. Sweet, MD;

Melissa Starkey, PhD; and

Paul Shekelle, MD, PhD,

for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*

From the American College of Physicians, Philadelphia, Pennsylvania; Oregon Health & Science University, Portland, Oregon; University of Kansas School of Medicine, Wichita, Kansas; and West Los Angeles Veterans Affairs Medical Center, Los Angeles, California.

Abstract

Description: The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications.

Methods: This guideline is based on a systematic evidence review evaluating literature published on this topic from 1966 through April 2010 that was identified by using MEDLINE (updated through December 2010), EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Searches were limited to English-language publications. The clinical outcomes evaluated for this guideline included all-cause mortality, cardiovascular morbidity and mortality, cerebrovascular morbidity, neuropathy, nephropathy, and retinopathy. This guideline grades the evidence and recommendations by using the American College of Physicians clinical practice guidelines grading system.

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications,

including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Recommendation 2: ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat most patients with type 2 diabetes (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

Recommendation 3: ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).

<http://www.annals.org/content/156/3/218.full.pdf+html>

Veja também

http://www.annals.org/content/156/3/218.abstract/reply#annintmed_el_144757

A CFT recomenda intensificação de modificações no estilo de vida e orientações quanto à nutrição e atividade física, até porque a hemoglobina glicada está com valores satisfatórios considerando-se a idade. Não há uma explicação detalhada porque o paciente teve hipoglicemia na vigência de tratamento com insulina (em que época, posologia da insulina, regime dietético, etc) e se realmente quando a insulinoterapia foi instituída ela era necessária; tampouco existe a informação que levou ao regime terapêutico de metformina 2.000 mg/dia + gliclazida 120 mg/dia, uma vez que são doses máximas. Se realmente o paciente e seus cuidadores estavam realizando corretamente este último tratamento, e se a hemoglobina glicada tinha valores altos, então o aconselhável seria o retorno da instituição de insulina NPH (e regular se necessário).

A vildagliptina, a semelhança de sitagliptina, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) deve ser usada somente nos casos em que existe intolerância à metformina ou a uma sulfoniluréia, jamais em esquema tríplice com estes dois fármacos, e também se existe por algum motivo impossibilidade de uso de insulina, veja-se o BNF 63 transcrito acima.

Desse modo, a CFT não autoriza, no momento a aquisição de vildagliptina 50 mg comprimido e aguarda a manifestação do prescritor.”

CLOPIDOGREL B01AC04

A autorização para aquisição deste fármaco, como de qualquer outro solicitado, requer exame detalhado da situação clínica do paciente, uma vez que existe indicações de uso estabelecidas na literatura brasileira e na internacional. Das 69 solicitações, houve indeferimento de 31 delas (44,9%) e a seguir apresentam-se exemplos de não autorização.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido, período de tratamento por 1 ano, para [homem], 72 anos.

Conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II) Edição – 2008. Arq Bras Cardiol. 2008;91(6 supl.1):1-58, a administração de clopidogrel deverá ser estendida por um ano no caso de implante de stents farmacológicos.

No caso desta solicitação, o implante de stent farmacológico foi realizado em 27/08/2009 conforme informação da Dra. [...], folha 01. Desse modo, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia acima citada, o prazo para receber clopidogrel já passou.

Encaminhamos para conhecimento e posterior envio à CRS Leste Assistência Farmacêutica para remessa ao prescritor.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido para [homem], 59 anos.

Informações do prescritor: ‘Em dezembro/09 episódio súbito de afasia e paresia braquiofacial direita, NIHSS= 5. Foi submetido a trombólise e teve alta c/ NIHSS= 2 (disartria). Recebe clopidogrel desde o período. Em abril e em

setembro de 2010 teve novo episódio de afasia c/ duração de menos 1 hora. Acidente vascular cerebral (já trombolizado) e AIT de repetição’.

CID-10: G.46 [Síndromes vasculares cerebrais que ocorrem em doenças cerebrovasculares (I60-I67†)].

HAS, DM, dislipidemia, ex-etilista, ex-tabagista, esquizofrenia.

Tratamentos realizados: Trombólise. Controle dos fatores de risco cardiovasculares. US carótidas/ ecocardiograma/ ECG= nl.

Plano terapêutico proposto: clopidogrel 75 mg/dia, controle rigoroso de fatores de risco cardiovasculares, US de carótidas e ECG seriados.

Considerações do British National Formulary 60 September 2010 sobre clopidogrel:

2.9 Antiplatelet drugs

Antiplatelet drugs decrease platelet aggregation and inhibit thrombus formation in the arterial circulation, because in faster-flowing vessels, thrombi are composed mainly of platelets with little fibrin.

A single dose of **aspirin** 300 mg is given as soon as possible after an ischaemic event, preferably dispersed in water or chewed. The initial dose is followed by long-term treatment of aspirin 75 mg daily in order to prevent further cardiovascular events.

Long-term use of aspirin, in a dose of 75 mg daily, is of benefit for all patients with established cardiovascular disease; unduly high blood pressure must be controlled before aspirin is given. Use of aspirin in primary prevention, in those with or without diabetes, is of unproven benefit.

Aspirin in a dose of 75–300 mg daily is also given following coronary bypass surgery. For details on the use of aspirin in atrial fibrillation see section 2.3.1, for stable angina see section 2.10.1 and for intermittent claudication see section 2.6.4.

If the patient is at a high risk of gastro-intestinal bleeding, a proton pump inhibitor (section 1.3.5) can be added.

Clopidogrel is licensed for the prevention of ischaemic events in patients with a history of symptomatic ischaemic disease. Clopidogrel, in combination with low-dose aspirin, is also licensed for acute coronary syndrome without ST-segment elevation; in these circumstances the combination is given for up to 12 months (most benefit occurs during the first 3 months; there is no evidence of benefit beyond 12 months). Clopidogrel, in combination with low-dose aspirin, is also licensed for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (section 2.10.1); the combination is licensed for at least 4 weeks, but the optimum treatment duration has not been established. In patients undergoing percutaneous coronary intervention, clopidogrel is used as an adjunct with aspirin (see also below). Patients, who are not already taking clopidogrel, should receive a 300 mg loading dose prior to the procedure; alternatively, a 600 mg [unlicensed] loading dose may produce a greater and more rapid inhibition of platelet aggregation. Use of clopidogrel with aspirin increases the risk of bleeding. Clopidogrel monotherapy is an alternative when aspirin is contra-indicated, for example in those with aspirin hypersensitivity, or when aspirin is not tolerated despite the addition of a proton pump inhibitor.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (February 2004) that clopidogrel be accepted for restricted use for the treatment of confirmed acute coronary syndrome (without ST-segment elevation), in combination with aspirin. Clopidogrel should be initiated in hospital inpatients **only**. The *Scottish Medicines Consortium* has also advised (July 2007) that clopidogrel be accepted for restricted use for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction in combination with aspirin; treatment with clopidogrel is restricted to 4 weeks only.

Dipyridamole is used by mouth as an adjunct to oral anticoagulation for prophylaxis of thromboembolism associated with prosthetic heart valves. Modified-release preparations are licensed for secondary prevention of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks.

A combination of modified-release dipyridamole and low-dose aspirin is used after an ischaemic stroke or transient ischaemic attack, and may reduce the risk of recurrent stroke and other cardiovascular events compared to aspirin alone (see also NICE guidance below).

NICE guidance

Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events (May 2005)

The combination of modified-release dipyridamole and aspirin is recommended to prevent occlusive vascular events in those who have had a transient ischaemic attack or an ischaemic stroke; this combination should be used for 2 years after the last event. Long-term treatment with low-dose aspirin is continued after this period.

Clopidogrel monotherapy may be used for those who cannot tolerate low-dose aspirin and have had an occlusive vascular event or have symptomatic peripheral arterial disease.

Prasugrel, in combination with aspirin, is licensed for the prevention of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention; the combination is usually given for up to 12 months.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (August 2009) that prasugrel (Efient®), in combination with aspirin, be accepted for restricted use within NHS Scotland for the prevention of atherothrombotic events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention who are eligible to receive the 10 mg dose of prasugrel.

CLOPIDOGREL

Additional information interactions ([Clopidogrel](#)).

Indications

prevention of atherosclerotic events in peripheral arterial disease, or within 35 days of myocardial infarction, or within 6 months of ischaemic stroke; prevention of atherosclerotic events in acute coronary syndrome without ST-segment elevation (given with aspirin—see notes above) and in acute myocardial infarction with ST-segment elevation (given with aspirin—see notes above)

Cautions

patients at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions; concomitant use of drugs that increase risk of bleeding; discontinue 7 days before elective surgery if antiplatelet effect not desirable; **interactions:** Appendix 1 (clopidogrel)

Contra-indications

active bleeding

Hepatic impairment

manufacturer advises caution (risk of bleeding); avoid in severe impairment

Renal impairment

manufacturer advises caution

Pregnancy

manufacturer advises avoid—no information available

Breast-feeding

manufacturer advises avoid

Side-effects

dyspepsia, abdominal pain, diarrhoea; bleeding disorders (including gastrointestinal and intracranial); *less commonly* nausea, vomiting, gastritis, flatulence, constipation, gastric and duodenal ulcers, headache, dizziness, paraesthesia,

leucopenia, decreased platelets (very rarely severe thrombocytopenia), eosinophilia, rash, and pruritus; *rarely* vertigo; *very rarely* colitis, pancreatitis, hepatitis, acute liver failure, vasculitis, confusion, hallucinations, taste disturbance, stomatitis, bronchospasm, interstitial pneumonitis, blood disorders (including thrombocytopenic purpura, agranulocytosis and pancytopenia), and hypersensitivity-like reactions (including fever, glomerulonephritis, arthralgia, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, lichen planus)

Dose

See under preparations below

O protocolo clínico para emprego de clopidogrel da SMS está disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/clopidogrel.pdf>

Recomenda-se a leitura de:

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]

Disponível em:

<http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/STR.0b013e3181f7d043v1>

Abstract

The aim of this updated statement is to provide comprehensive and timely evidence-based recommendations on the prevention of ischemic stroke among

survivors of ischemic stroke or transient ischemic attack. Evidence-based recommendations are included for the control of risk factors, interventional approaches for atherosclerotic disease, antithrombotic treatments for cardioembolism, and the use of antiplatelet agents for noncardioembolic stroke. Further recommendations are provided for the prevention of recurrent stroke in a variety of other specific circumstances, including arterial dissections; patent foramen ovale; hyperhomocysteinemia; hypercoagulable states; sickle cell disease; cerebral venous sinus thrombosis; stroke among women, particularly with regard to pregnancy and the use of postmenopausal hormones; the use of anticoagulation after cerebral hemorrhage; and special approaches to the implementation of guidelines and their use in high-risk populations.

Em contato com a farmacêutica [...] em 30/12/10, confirmou-se que o paciente faz uso de ácido acetilsalicílico 100 mg ao que tudo indica com tolerância. De acordo com Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, disponível gratuitamente em: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/STR.0b013e3181f7d043v1>

A adição de clopidogrel ao ácido acetilsalicílico não traria benefício para um paciente com doença cardiovascular evidente ou múltiplos fatores de risco, e que para aqueles pacientes que no estudo CHARISMA já tinham acidente vascular cerebral (AVC) mostraram risco de sangramento aumentado (págs. 21-22).

A CFT entrou em contato com o prescritor, que salientou que a prescrição original tinha sido feita no Hospital Santa Marcelina e manifestou interesse em examinar as Diretrizes mencionadas acima.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de clopidogrel 75 mg comprimido para adição ao ácido acetilsalicílico 100 mg, como terapêutica antiplaquetária, na prevenção secundária de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório neste caso. Frise-se a necessidade de terapêutica farmacológica e não farmacológica de comorbidades, que é o que se pode, de forma racional, fazer para este paciente.

Encaminhamos para conhecimento e posterior remessa ao prescritor - CRS Leste, Assistência Farmacêutica.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação Extra-Remume de clopidogrel 75 mg comprimido para [mulher], 41 anos.

Segundo o prescritor: ‘A paciente encontra-se nesta comunidade para tratamento com pajé, vem de Mongaguá em tratamento de TBC finalizado, apresenta hemiplegia esquerda, dor crônica, dificuldade em deambular, desnutrição, quadro convulsivo de difícil controle.

CID 10: quadro convulsivo R56, hemiplegia esquerda G81, Tbc tratada A15, desnutrição E43, dor crônica R52.2, antecedente de provável AVCi CID I64.

Exames de laboratório: tomografia de crânio em 04/08/11 atrofia importante do parênquima cerebral e dilatação assimétrica de ventrículos, área isquêmica antiga em região parietal direita.

Tratamentos realizados: esquema tríplice para Tbc iniciada no município de Mongaguá, fenitoína e fenobarbital, Aas e enalapril.

Plano terapêutico proposto: fenitoína, clopidogrel 75 mg 1 vez ao dia não iniciado porque não temos a medicação, fisioterapia, psicoterapia.’

A diretriz abaixo, muito completa, trata das páginas 18-21 da terapia antiplaquetária na prevenção secundária de doença cerebrovascular e assinala, com base em meta-análise de 2002 que os efeitos protetores de AAS foram observados tanto em indivíduos jovens e idosos, homens e mulheres e em pacientes com e sem hipertensão ou diabetes e que uma minimeta-análise de ensaios que procuraram especificamente a recorrência de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com história prévia de ataque isquêmico transitório ou AVE isquêmico, a frequência de AVE recorrente não foi diferente em pacientes que tomaram doses elevadas (acima de 1000 mg/dia) ou dose baixa (abaixo de 100 mg/dia) de AAS.

Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Thérioux P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF; Canadian Cardiovascular Society. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2011 May-Jun;27 Suppl A:S1-59.

[http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(10\)00049-8/pdf](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(10)00049-8/pdf)

A combinação com clopidogrel não deve ser usada como prevenção secundária de AVE além de 1 mês depois do evento a menos que haja outra indicação e o risco de sangramento seja baixo (classe III, nível B).

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de clopidogrel 75 mg, uma vez que já há prescrição de ácido acetilsalicílico (classe I, nível A) 100 mg comprimido, disponível na REMUME da Rede Básica. Informações adicionais só poderão ser dadas por meio da apresentação de história clínica detalhada.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido para [mulher], 69 anos, 63 kg, 1,52m.

Segundo o prescritor: ‘Paciente hipertensa, diabética de longa data, apresentou evento isquêmico em dezembro de 2010, realizou cineangiocoronariografia com resultado de lesão obstrutiva de 90% em artéria circunflexa. Paciente foi submetida a angioplastia em 11/02/11, no H. Beneficência Portuguesa, onde foi preconizado o uso de clopidogrel 75 mg/dia por tempo indeterminado. Obs.: ADA com lesão excêntrica de 70% em 1/3 médio, circunflexa com lesão de 90% em 1º ramo marginal, CD com lesão de 30% em 1/3 médio. CT de crânio: Atrofia cerebral + área isquêmica antiga em região fronto-temporal.

Diagnósticos CID-10: I10, E14.9, I20.9, I25.8, E78.0, G40.9, F03.9.

I10 Hipertensão essencial (primária)

I20.9 Angina pectoris, não especificada

I25.8 Outras formas de doença isquêmica crônica do coração

E14 Diabetes mellitus

.9 Sem complicações

E78.0 Hipercolesterolemia pura

G40.9 Epilepsia, não especificada

F03 Demência não especificada

Exames de laboratório: G=129, Hbgl 6,4%, Tg= 155, CT 216, HDL 43, TSH 3,3.

Tratamentos realizados: Medicação atual: AAS 200 mg/dia, clopidogrel 75 mg/dia, enalapril 20 mg (12/12 h), hidroclorotiazida 25 mg/dia, glibenclamida 5 mg (3 vezes/dia), metformina 850 mg (3xdia), sinvastatina 40 mg/dia, clonazepam 2 mg (S/N).

Plano terapêutico proposto: Controles periódicos (cardiológico, endocrinologia, neurologia); manter clopidogrel por tempo indeterminado.

Outras informações: Paciente em controle ambulatorial nas especialidades de cardiologia, endocrinologia, neurologia, sem previsão de alta médica. Paciente portadora de demência senil e apresentou episódios de crise convulsiva’.

[Apresentou-se as considerações do BNF, semelhantes às expostas em exemplo anterior.]

Considere-se as recomendações do estudo de Borges DB, Oliveira JC. O USO DO CLOPIDOGREL COMBINADO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM SUJEITOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA PRÉVIA, disponível em: <http://cft-pmf.webnode.com/pareceres-em-consulta-publica/>

‘Sugere-se que a dispensação de clopidogrel na rede de serviços ambulatoriais de Florianópolis seja realizada para uso combinado com ácido acetilsalicílico por um período de até 12 meses depois de um episódio de síndrome coronariana aguda, independente da realização ou não de intervenção coronariana percutânea e da colocação de *stent*. Além disso, sugere-se que seja potencializado o monitoramento clínico-terapêutico dos usuários deste medicamento para prevenir,

identificar e buscar a resolução de problemas de saúde relacionados ao uso do mesmo e para promover o alcance dos resultados esperados com o seu uso.

O único ensaio clínico que avaliou o uso da terapia dupla por mais de 12 meses envolveu pacientes com síndrome coronariana aguda prévia com e sem elevação de ST e não demonstrou benefícios clínicos diferentes daqueles obtidos com ácido acetilsalicílico isolado. Porém, restringiu-se a pacientes que haviam colocado *stent* farmacológico e não apresentou resultados em separado para os diferentes tipos de síndrome coronariana. Portanto, estudos com metodologia adequada e maior tempo de seguimento são necessários para definir a eficácia da terapia antiplaquetária combinada com clopidogrel e ácido acetilsalicílico por período superior a 12 meses em indivíduos com síndrome coronariana aguda prévia, considerando as diferentes apresentações da síndrome (com ou sem elevação de ST) e as diversas intervenções possíveis (com ou sem intervenção coronariana percutânea, com ou sem colocação de *stent*, com uso de *stent* de metal ou farmacológico)’.

Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Martin Saborido C, Oyee J, Blundell M, Dundar Y, Dickson R, Proudlove C, Fisher M. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2011 Sep;15(31):1-178. <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1531.pdf>

Current service provision

Management of disease

Secondary prevention of occlusive vascular events is antiplatelet therapy. Current recommendations from the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Technology Appraisal No. 90 (TA90)²⁴ for the secondary prevention of occlusive vascular events in patients with a history of ischaemic stroke or TIA state that modified-release dipyridamole (MRD) in combination with acetylsalicylic acid [ASA (aspirin)] should be used for a period of 2 years from the most recent event. Thereafter, or if MRD is not tolerated, standard care (including long-term, low-dose ASA) should be used. People with a history of

occlusive vascular events (except TIA) or peripheral arterial disease who are intolerant to low-dose ASA are advised to use clopidogrel (clopidogrel) alone.

Guthrie R. Review and management of side effects associated with antiplatelet therapy for prevention of recurrent cerebrovascular events. *Adv Ther.* 2011 Jun;28(6):473-82.

Source

Ohio State University, Columbus, OH 43212, USA. Guthrie.1@osu.edu

Abstract

The risk of secondary events following noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) is high and especially pronounced in the first days and weeks following the initial event; to reduce this risk, it is recommended that antiplatelet therapy be initiated immediately. Although the risk and impact of antiplatelet-associated side effects are generally far less substantial than those of secondary events, some (especially bleeding) can be severe and even life-threatening, and others may reduce adherence to antiplatelet regimens. Therefore, clinicians should implement strategies to reduce the risk of side effects and to manage those that occur. Three antiplatelet regimens have demonstrated substantial reductions in secondary event risk and are currently recommended by consensus panels: aspirin monotherapy at 50-325 mg/day; the combination of aspirin plus extended-release dipyridamole (ER-DP); and clopidogrel monotherapy. Bleeding is potentially the most significant antiplatelet-associated side effect. As bleeding risk with aspirin monotherapy is dose dependent, while preventive efficacy appears similar at all doses above 50 mg/day, aspirin doses should be kept as low as possible. Clopidogrel bleeding risk is similar to aspirin, although a reduced incidence of gastrointestinal bleeding events suggests lower gastrotoxicity. Clopidogrel should not be combined with aspirin after stroke or TIA, as the combination increases bleeding risk without improving antiplatelet efficacy. Patients should be assessed for bleeding risk (especially gastrointestinal bleeding) before initiating antiplatelet therapy; those at elevated risk should be made aware of the signs and symptoms of bleeding events to facilitate prompt treatment. The addition of ER-DP to aspirin does not increase bleeding risk, although ER-DP is associated with risk of headache, which may be severe. The

prevalence of headache drops rapidly following initiation of ER-DP, suggesting most patients are able to "push through" this side effect; for those who find headache intolerable, short-term use of a reduced-dose regimen may be helpful.

Russolillo A, Di Minno MN, Tufano A, Prisco D, Di Minno G. Filling the gap between science & clinical practice: prevention of stroke recurrence. *Thromb Res.* 2012 Jan;129(1):3-8. Epub 2011 Sep 9.

Department of Experimental and Clinical Medicine, and Regional Reference Centre for Coagulation Disorders, Federico II University of Naples, Italy. anna.russolillo@gmail.com

Abstract

Because of its high recurrence rate, active secondary prevention is mandatory once an episode of stroke has occurred. In non-cardioembolic stroke, in addition to lifestyle changes and to targeted treatments, current guidelines recommend aspirin, clopidogrel or aspirin+extended-release dipyridamole. In cardioembolic stroke (due to atrial fibrillation or flutter [AF]), vitamin K antagonists (VKAs) are recommended in most of patients. A favorable risk/benefit ratio of these treatments has been demonstrated also in elderly patients. However, registry data emphasize that such interventions are often under-used, especially in AF patients. A poor knowledge of current guidelines may play a role in hampering their application in clinical practice. The risk of major bleeding associated with antithrombotic drugs, their inherent limitations, such as socio-demographic (age >80 years, living alone) and clinical (previous or recent bleeding, trauma, cancer, dementia) features, may account for the gap between current guidelines for stroke/TIA prevention and clinical practice. The objective of the present report is to evaluate the gap between current recommendations/guidelines for stroke/TIA prevention and clinical practice (registry findings). In our opinion new antithrombotic drugs and detailed educational programs (especially devoted to general practitioners and to some medical specialists), concerning efficacy, safety and limitations of these strategies, are needed to better manage stroke epidemics in the third millennium.

No que diz respeito à prevenção secundária da síndrome coronariana que foi tratada por angioplastia o uso combinado de clopidogrel com ácido acetilsalicílico

já ultrapassou 1 ano. Assim, a paciente recebeu os benefícios maiores dessa combinação. No entanto, o uso prolongado combinado de antiplaquetários (clopidogrel e ácido acetilsalicílico), e mesmo a curto prazo, induz a possibilidade de sangramento em pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral, sugeridos por observação na história clínica, mas não registrado na CID. Vide estudos acima.

Assim, a CFT considera que o tratamento antiplaquetário da paciente deve ser mantido apenas com ácido acetilsalicílico 100 mg comprimido, e portanto não autoriza a aquisição de clopidogrel 75 mg comprimido.”

Quinto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido para [mulher], 70 anos.

Segundo o prescritor: Paciente evoluiu com IAM há 11 meses, seguindo internada no Hospital da Beneficência Portuguesa por 21 dias, para estabilização do quadro clínico e realização de cateterismo cardíaco, o qual demonstrou lesões coronárias graves, e indicação de cirurgia de revascularização do miocárdio. Durante sua avaliação pré-operatória, observou-se importante grau de calcificação em porção ascendente da artéria aorta, cardiomiopatia dilatada, associada a insuficiência cardíaca, importante calcificação da carótidas. O quadro acima exposto, apresentou um alto grau de risco cirúrgico (EuroScore >6), que demonstrou que o risco não supera o benefício pela possibilidade de morte em pós-operatório e de AVC durante o procedimento, optando-se pelo tratamento conservador.

Diagnósticos CID-10: I25.1, I42.0, I50.1, I10, E10.

I10 Hipertensão essencial (primária)

I25.1 Doença aterosclerótica do coração

I42.0 Cardiomiopatia dilatada

I50.1 Insuficiência ventricular esquerda

I10 Hipertensão essencial (primária)

E10. Diabetes mellitus insulino-dependente

Exames: Ecocardiograma, cineocoronarioangiografia, doppler de carótidas e cerebrais, arteriografia.

Tratamentos realizados: Insulina NPH, metformina 850 mg, enalapril 10, mononitrato de isossorbida 20, bisoprolol 1,85, espironolactona 25, ácido acetilsalicílico, clopidogrel 75.

Plano terapêutico proposto: Conservador e clínico, com os medicamentos acima descritos.

Outras informações: Tratamento de conformidade com a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, onde o uso de ácido acetilsalicílico e clopidogrel 75 mg apresenta classe de indicação I e nível de evidência A, para todos os pacientes até 75 anos.”

[Apresentaram-se as considerações do BNF e Borges et al acima mencionadas.]

“Segundo o prescritor, a ‘Paciente evoluiu com IAM há 11 meses, seguindo internada no Hospital da Beneficência Portuguesa por 21 dias, para estabilização do quadro clínico e realização de cateterismo cardíaco’.

Clopidogrel em combinação com dose baixa de ácido acetilsalicílico está registrada no Reino Unido para tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; a combinação está aprovada para pelo menos 4 semanas, mas a duração ótima de tratamento não foi estabelecido conforme o BNF 63 acima. Ademais, estudos relacionados à síndrome coronariana prévia só recomendam o uso de clopidogrel combinado com ácido acetilsalicílico até 12 meses.

Uma vez que o período de tratamento desejável com clopidogrel já expirou (até 12 meses depois do episódio coronariano ou intervenção), a CFT considera que a introdução de clopidogrel não trará benefício a paciente, existindo a possibilidade de risco de sangramento em uma paciente com situação clínica delicada. A terapia

antiplaquetária com ácido acetilsalicílico é suficiente na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, já instituída pelo prescritor.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de clopidogrel neste caso.”

Sexto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido para [homem], 71 anos, 74 Kg, 1,62m.

‘Paciente vítima de IM 22/5/11 submetido à angioplastia c/ stent DA e angioplastia simples (...ilegível) com sucesso. CID-10: I20 [angina pectoris] / E78.0 [hipercolesterolemia pura] / I25.2 [infarto antigo do miocárdio]’

- Exame de laboratório: hem: nl/ ureia 45/creatinina 1,19/ ilegível 237/ H: 44/ ilegível 108/ triglicerídeos 366/ ... lamentavelmente não se consegue entender a letra.

- Tratamentos realizados: mononitrato de isossorbida 20 (3)/ atenolo 25 (1), AAS 100 (1)/ clopidogrel 75 (1)/ ciprofibrato 100 (1)/ omeprazol 20 (1).

- Plano terapêutico proposto: Manutenção da medicação acima e acompanhamento clínico e de laboratório.

A farmacêutica [...] da CRS Leste enviou e-mail em 12/11/2012 informando que o stent foi colocado em julho/11.”

[Foram apresentadas as considerações do BNF já referidas]

“How long should clopidogrel be prescribed for after implantation of drug-eluting stents?

31 March 2010

<http://www.npc.nhs.uk/rapidreview/?p=1248>

An interim analysis of data from two studies suggests no benefit for continuing to use clopidogrel in addition to aspirin for more than 12 months after implantation of drug-eluting stents. However, because of limitations, further studies are required to confirm or refute these findings.

Level of evidence:

Level 2 (limited quality patient-oriented evidence) according to the SORT criteria.

Action

The findings of this analysis are insufficient to recommend a change in practice. Current NICE guidance for drug-eluting stents does not recommend any specific duration of clopidogrel therapy in addition to aspirin. However, NICE refers to the recommendations from the American College of Cardiologists/American Heart Association PCI guidelines and the British Cardiovascular Intervention Society advising a duration of at least 12 months, after which time continuation of clopidogrel should be reviewed taking into account the risk for further events on an individual patient basis.

What is the background to this?

Antiplatelet therapy using a combination of clopidogrel and aspirin is recommended following implantation of stents to reduce the risk of stent thrombosis. Some studies have shown that drug-eluting stents, as opposed to bare-metal stents, are associated with an increased risk of late stent thrombosis, death or myocardial infarction (MI), and early discontinuation of dual antiplatelet therapy may be a factor in this. Although some guidelines recommend use of this combination for at least twelve months, the optimal duration of therapy is uncertain — the evidence for long-term clopidogrel plus aspirin use is not compelling (for a review see Terpening 2009).

Two randomised controlled trials (RCTs) of similar design, REAL-LATE and ZEST-LATE, were initiated to examine the benefits and risks of clopidogrel plus aspirin over and above those of aspirin alone in patients who had received drug eluting stents at least 12 months previously. Because of slow enrolment, it was decided to analyse the interim, merged results of these two studies. In both studies patients were randomised to receive clopidogrel (75mg daily) plus low-dose

aspirin (100–200mg daily) or low-dose aspirin alone, and the primary outcome was MI or death from cardiac causes.

What does this study claim?

The results from 2,701 patients found that the use of clopidogrel in addition to aspirin for longer than 12 months in patients who had received drug-eluting stents was not significantly more effective than aspirin alone in reducing the rate of MI or death from cardiac causes (clopidogrel plus aspirin 1.8%, aspirin alone 1.2%; hazard ratio [HR] 1.65, 95%confidence interval [CI] 0.80 to 3.36, P=0.17).

However, larger, RCTs with longer-term follow-up are required to confirm or refute this finding, as the study lacked the statistical power to provide a firm conclusion.

So what?

The low number of primary outcome events (MI, death from cardiac causes), which was less than 25% of that anticipated, means that the study was underpowered to demonstrate a statistically significant difference between treatments. The 95% confidence intervals suggest that the use of clopidogrel and aspirin could increase the relative risk of having one of these events by more than 300% or reduce the risk by 20%. Similarly, no definitive conclusions can be drawn about the effects of clopidogrel on the risk of individual cardiovascular events or other composite outcomes which included stroke and death from any cause. Any apparent increase in risk with clopidogrel was not statistically significant and could have been a chance finding. There are other limitations of the study also, for example, as it was not blinded this could have introduced bias on the part of both investigators and patients.

Although there were too few events to identify if there was any significant difference in the risk of major bleeding (3 clopidogrel plus aspirin, 1 aspirin alone) in this study, other studies such as CURE have shown that in other populations combined use of aspirin and clopidogrel is associated with a greater bleeding risk than aspirin alone.

Despite this study it remains unclear whether long-term clopidogrel has any benefit in reducing long-term stent thrombosis and the associated cardiac events,

or indeed if it may actually increase them. For some patients, long-term use of clopidogrel is unlikely to be feasible or likely to be problematic (e.g. planned surgery requiring clopidogrel discontinuation, those at high bleeding risk, and those requiring warfarin). As for other patients, the accompanying editorial points out, “we find ourselves in a situation in which the requisite duration of essential concomitant therapy for a widely used device — among the best-studied medical devices in history — is unknown”.

Larger studies addressing the benefit of long vs. short dual antiplatelet regimens are ongoing, most notably the DAPT study, a RCT of more than 20,000 patients, comparing 12 vs. 30 months of dual antiplatelet therapy among patients who have been treated with a drug-eluting or a bare-metal stent.

Study details

Park S-J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *New Engl J Med* 2010. Published online March 15th (10.1056/NEJMoa1001266d)

Design

Interim analysis of merged data from two RCTs (REAL-LATE and ZEST-LATE)

Patients

2,701 patients (mean age 62 years, 30% women) who had received drug-eluting stents and had been free of major adverse cardiac or cerebrovascular events and major bleeding for a period of at least 12 months.

Intervention and comparison

Clopidogrel 75mg plus low-dose aspirin (100–200mg) or low-dose aspirin alone (all daily) for a median duration of 19.2 months (33.2 months after index procedure).

Outcomes and results

The cumulative risk of the primary outcome (a composite of MI or death from cardiac causes) at 2 years was 1.8% with dual antiplatelet therapy, compared with 1.2% with aspirin alone (HR 1.65, 95%CI, 0.80 to 3.36, P=0.17). The total number of cardiovascular events or deaths from any cause was small (35 in the

clopidogrel plus aspirin group and 20 in the aspirin group); HR 1.73, 95%CI 0.99 to 3.00, P=0.051). The individual risks of MI, stroke, stent thrombosis, need for repeat revascularization, and death from any cause, or of any of the composites of these events investigated in the study were also not statistically significantly different between groups. The risk of major bleeding was not significantly different between groups at 2 years (0.2% clopidogrel plus aspirin, 0.1% aspirin alone; HR 2.96, 95%CI 0.31 to 28.46; P=0.35).

Sponsorship

The study was supported by grants from the Cardiovascular Research Foundation of South Korea and the Korea Health 21 Research and Development Project, Ministry of Health and Welfare.

More information on the use of antiplatelets can be found on the cardiovascular section of NPC. Specific information on antiplatelets is currently being prepared and will be located in the National Support Materials section.

Please comment on this blog in the NPC discussion rooms, or using our feedback form.

Make sure you are signed up to NPC Email updates — the free email alerting system that keeps you up to date with the NPC news and outputs relevant to you

A CFT agradece ao prescritor as considerações às fls. 17-18, e concorda que o tema é controvertido tanto que a consulta ao portal Trip Database, <http://www.tripdatabase.com/> um dos mais respeitados no campo da avaliação tecnológica ainda não fez observação sobre o trabalho de Faxon et al divulgado em Circulation: Cardiovascular interventions 2012; 5:372-380.

No momento, o Ministério da Saúde faz a revisão quanto ao emprego prolongado da terapia dupla de clopidogrel e ácido acetilsalicílico além de 1 ano.

A incorporação de novas tecnologias ou extensão de prazos de aplicação de prática aprovada no país necessita da observância de recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (conteúdo completo no site da

CONITEC, disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Por gentileza, verifique acima o estudo do *National Prescribe Centre*, do Sistema Nacional de Saúde inglês, que embora feito há dois anos tem as mesmas conclusões do trabalho brasileiro enviado anteriormente. Ademais, a recomendação do *British National Formulary* acima, o mais importante formulário terapêutico do mundo, é a de que não há prova que a terapia dupla traga benefícios além de 1 ano.

Desse modo, até recomendação internacional ou da CONITEC, a CFT não autoriza a aquisição de clopidogrel 75 mg comprimido para administração simultânea com ácido acetilsalicílico 100 mg comprimido além de 1 ano de tratamento.”

Sétimo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de clopidogrel 75 mg comprimido para [homem], 82 anos, 70 kg, 1,70 m, atendido no AMA-E [...] pela dra. [...]. A prescritora cita: 1.história clínica: “Insuficiência coronariana com evolução p/ IAM + CATETE (sic) → ATC c/ stent farmacológico CD e ADA.”

2. Diagnósticos: HAS I10 [Hipertensão essencial], doença arterial coronariana I25.8 [outras formas de doença isquêmica crônica do coração] IAM I22 [Infarto do miocárdio recorrente]

3. Exames de laboratório: “vide formulário”

4. Tratamentos realizados: “ATC c/ stent farmacológico em ADA e ACX”

5. Plano terapêutico: Clopidogrel 75 mg 1 comp vo/dia contínuo.

6. Outras informações: “Paciente alérgico ao ácido acetilsalicílico”

Preliminarmente, a CFT pede a consideração da prescritora sobre as recomendações abaixo da literatura internacional e brasileira quanto ao uso combinado de clopidogrel e ácido acetilsalicílico.”

[Transcreve-se considerações do BNF e Borges et al, assinaladas acima]

“Examine-se o resumo do artigo abaixo:

Feng CH, White AA, Stevenson DD. Characterization of aspirin allergies in patients with coronary artery disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Feb;110(2):92-5. Department of Internal Medicine, Scripps Green Hospital, La Jolla, California, USA. cfeng622@gmail.com

Abstract

BACKGROUND:

Aspirin prevents coronary thrombosis and is used extensively in cardiovascular prophylaxis. However, patients with a prior history of an aspirin "reaction" are routinely denied this medication.

OBJECTIVE:

To characterize the clinical presentation of a cohort of patients with coronary artery disease (CAD) and aspirin reactions.

METHODS:

Between 2009 and 2012, using a retrospective computer analysis, information was collected on all patients within a county-wide health care system presenting with CAD and a prior history of aspirin reactions.

RESULTS:

Of 9,565 patients with CAD, a prior history of aspirin reactions was recorded in 142 patients. Of these 142 patients, 30 (21%) had histories compatible with cutaneous and/or respiratory reactions. The other patients described adverse effects to aspirin, mostly gastrointestinal intolerance and bleeding. Aspirin-induced anaphylaxis was recorded in patients but may have been misdiagnosed, describing instead respiratory hypersensitivity reactions. Of the 142 patients, only 34 (24%) were receiving daily cardiovascular prophylaxis with aspirin. Of 108 patients not receiving aspirin, 25 (17.6%) were prescribed clopidogrel.

CONCLUSION:

Histories of aspirin reactions in patients with CAD are uncommon, occurring in only 1.5% of our study population. The 21% of patients with histories compatible with aspirin hypersensitivities can be challenged and, if the results are positive, successfully desensitized. Moreover, almost all patients with gastric intolerance to aspirin can be treated with aspirin and a proton pump inhibitor. However, both approaches, which result in restoration of cardiovascular prophylaxis, were seriously underused in our study population.

Considerando o artigo acima, a CFT solicita esclarecimentos completos sobre a afirmação “Paciente alérgico ao ácido acetilsalicílico”, uma vez que além de ser incomum mesmo em pacientes com doença arterial coronariana, é possível se fazer um teste de desafio com a administração de ácido acetilsalicílico e, comprovando-se a hipersensibilidade, realizar uma dessensibilização.

A solicitação de clopidogrel 75 mg está acompanhada de alguns exames de laboratório com escrita ilegível, sem data dos resultados, embora exista a informação de que estão em anexo mas não constam do processo. Na história clínica não há informação quanto à data de realização da angioplastia transluminal coronariana com stent farmacológico. Ademais, não se comunicou os esquemas atuais de tratamento para a hipertensão arterial e a doença arterial coronariana.

A CFT aguarda a informação do prescritor para decidir quanto à autorização de aquisição de clopidogrel 75 mg comprimido.”

CILOSTAZOL B01AC23

De 33 solicitações deste fármaco no período de estudo, às vezes adicionado de solicitação de outro fármaco de tipo ‘flebotônico’ ou ainda de outro vasodilatador periférico (pentoxifilina), foram indeferidas 30 (90,9%). Seguem exemplos de razões para a não autorização de aquisição.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido, ‘Tomar 1 cp a cada 12 horas’, por período ‘indeterminado’ para [homem], 66 anos, 52 kg, 1,53m.

Segundo o prescritor: ‘paciente com dores nas pernas à deambulação, claudicação intermitente para 100 metros’.

Diagnósticos CID-10: ‘I70’.

[I70 Aterosclerose

Inclui:

arteriolosclerose

arteriosclerose

arterite senil

ateroma

degeneração:

- ☐ arterial
- ☐ arteriovascular
- ☐ vascular

doença vascular arteriosclerótica

endarterite deformante ou obliterante

endarterite:

- ☐ deformante ou obliterante
- ☐ senil

Exclui:

cerebral (I67.2)

coronária (I25.1)

mesentérica (K55.1)

pulmonar (I27.0)]

Exames de laboratório: ‘Solicitado doppler arterial de aorta, artérias ilíacas e artérias de MMII’.

Tratamentos realizados: ‘sinvastatina, antiagregante plaquetário’.

Plano terapêutico proposto: ‘Caminhadas – atividade física’.

Outras informações: ‘Paciente com aterosclerose de artérias carótidas’.

Considerações do British National Formulary (BNF) 62, September 2011 sobre cilostazol:

2.6.4 Peripheral vasodilators and related drugs

Peripheral vascular disease can be either occlusive (e.g. *intermittent claudication*) in which occlusion of the peripheral arteries is caused by atherosclerosis, or vasospastic (e.g. *Raynaud's syndrome*).

Peripheral arterial occlusive disease is associated with an increased risk of cardiovascular events; this risk is reduced by measures such as smoking cessation (section 4.10.2), effective control of blood pressure (section 2.5), regulating blood lipids (section 2.12), optimising glycaemic control in diabetes (section 6.1), taking aspirin in a dose of 75 mg daily (section 2.9), and possibly weight reduction in obesity (section 4.5). Exercise training can improve symptoms of intermittent claudication; revascularisation procedures may be appropriate.

NICE guidance

Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease (May 2011)

Naftidrofuryl oxalate is an option for the treatment of intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease in whom vasodilator therapy is considered appropriate.

Cilostazol, pentoxifylline, and inositol nicotinate are not recommended for the treatment of intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease; patients currently receiving these treatments should have the option to continue until they and their clinician consider it appropriate to stop.

Naftidrofuryl can alleviate symptoms of intermittent claudication and improve pain-free walking distance in moderate disease. Patients taking naftidrofuryl should be assessed for improvement after 3–6 months.

Cilostazol is licensed for use in intermittent claudication to improve walking distance in patients without peripheral tissue necrosis who do not have pain at rest (but see NICE guidance above). Patients receiving cilostazol should be assessed for improvement after 3 months. The *Scottish Medicines Consortium* has advised (October 2005) that cilostazol is not recommended for the treatment of intermittent claudication within NHS Scotland.

CILOSTAZOL

Additional information interactions ([Cilostazol](#)).

Indications

intermittent claudication in patients without rest pain and no peripheral tissue necrosis (but see notes above)

Cautions

atrial or ventricular ectopy, atrial fibrillation, atrial flutter; diabetes mellitus (higher risk of intra-ocular bleeding); concomitant drugs that increase risk of bleeding; **interactions:** Appendix 1 (cilostazol)

Contra-indications

predisposition to bleeding (e.g. active peptic ulcer, haemorrhagic stroke in previous 6 months, surgery in previous 3 months, proliferative diabetic retinopathy, poorly controlled hypertension); history of ventricular tachycardia, of ventricular fibrillation and of multifocal ventricular ectopics, prolongation of QT interval, congestive heart failure

Hepatic impairment

avoid in moderate or severe liver disease

Renal impairment

avoid if eGFR less than 25 mL/minute/1.73 m²

Pregnancy

avoid—toxicity in *animal* studies

Breast-feeding

present in milk in *animal* studies—manufacturer advises avoid

Side-effects

gastro-intestinal disturbances; tachycardia, palpitation, angina, arrhythmia, chest pain, oedema; rhinitis; dizziness, headache; asthenia; rash, pruritus, ecchymosis; *less commonly* gastritis, congestive heart failure, postural hypotension, dyspnoea, pneumonia, cough, insomnia, abnormal dreams, anxiety, hyperglycaemia, diabetes mellitus, anaemia, haemorrhage, myalgia, hypersensitivity reactions (including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in rare cases); *rarely* anorexia, hypertension, paresis, increased urinary frequency, bleeding disorders, renal impairment, conjunctivitis, tinnitus, and jaundice

Dose

100 mg twice daily (30 minutes before or 2 hours after food)

Clinical Evidence, acesso em 13/07/2011:

What are the effects of treatments for people with chronic peripheral arterial disease?

Beneficial		Antiplatelet agents Exercise
Likely to be beneficial		Bypass surgery (compared with percutaneous transluminal angioplasty [PTA]) Cilostazol Percutaneous transluminal angioplasty (PTA; transient benefit only) Smoking cessation * Statins (HMG-CoA reductase inhibitors)
Trade off between benefits and harms		Prostaglandins
Unknown effectiveness		Pentoxifylline

Footnote

*Based on observational evidence and consensus.

Web publication date: 11 Jan 2011 (based on May 2010 search)

Para uma visão geral da doença arterial periférica, recomenda-se a leitura de:

Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings July 2010 vol. 85 no. 7 678-692

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/85/7/678.full.pdf+html>

O documento mais recente, diretriz terapêutica com base em estudos de qualidade, recomenda que não seja empregado cilostazol, mesmo nas indicações referidas pelo BNF 62.

National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal. Guidance 223. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. May 2011:1-48. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/TA223

Summary of Appraisal Committee's key conclusions TA223

Appraisal title: 'Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease'

Key conclusion

Naftidrofuryl oxalate is recommended as an option for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease for whom vasodilator therapy is considered appropriate after taking into account other treatment options. Treatment with naftidrofuryl oxalate should be started with the least costly licensed preparation.

Cilostazol, pentoxifylline and inositol nicotinate are not recommended for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease.

Reasons for the recommendations:

The Committee concluded that naftidrofuryl oxalate is more effective than cilostazol and pentoxifylline. Because the meta-analysis did not include any trials of inositol nicotinate, the Committee was unable to assess the relative efficacy of inositol nicotinate.

The Committee concluded that there was uncertainty about the ICERs for naftidrofuryl oxalate but that this uncertainty could be accepted in light of the low ICERs of £6070 and £11,060 per QALY gained for the generic and branded preparation of naftidrofuryl oxalate respectively.

Naftidrofuryl oxalate dominated cilostazol and pentoxifylline, and even when compared with placebo the ICERs for cilostazol and pentoxifylline were £50,740 and £54,800 per QALY gained respectively.

From the threshold analysis, the Committee inferred that for inositol nicotinate to be considered cost effective it would need to demonstrate a considerably greater impact on quality of life from improving maximum walking distance than those demonstrated for the other vasoactive drugs. The Committee did not consider this assumption plausible, because the only trial in the Assessment Group's systematic review that reported maximum walking distance for inositol nicotinate did not show an improvement in maximum walking distance any greater than for placebo.

Assim, a CFT aguarda informação detalhada sobre o estado da circulação periférica dos membros inferiores, recomenda a aplicação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos conforme o Clinical Evidence, à exceção de cilostazol comprimido”.

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido para [mulher], 41 anos, peso 87 kg, altura 1,60 m. [IMC= 33,98 obesidade grau 1]

Segundo o prescritor: “Paciente 41 anos, fumante, apresenta ausência de pulsos pediosos, distrofia de fâneros e úlceras isquêmicas nos pés compatíveis ou sugestivos de tromboangeíte obliterante.

Diagnósticos CID-10: I73.1 [Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger)]. I73.0 [Síndrome de Raynaud]

Exames de laboratório: nada consta

Tratamentos realizados: curativos, cilostazol (paciente sem condição de adquirir), AAS infantil, amitriptilina.

Plano terapêutico proposto: cilostazol 100 mg 12/12 horas, AAS 100 mg/ dia, amitriptilina, abandonar tabagismo.

Outras informações: risco de amputação (risco potencial, não iminente).”

[Foram fornecidas informações do BNF, de Clinical Evidence e Robless et al já citadas em exemplo anterior]

“A paciente não preenche as condições clínicas para tratamento com cilostazol em qualquer das CID apresentadas porque, embora tenha fenômenos vasoespásticos segundo o prescritor, apresenta alterações cutâneas e úlceras isquêmicas, ou seja, tem necrose tissular periférica; não se informou também se apresenta dor em repouso, o que não indica também o emprego de cilostazol.

É necessário que o diagnóstico seja firmado, pois a paciente não deve ter tromboangeíte obliterante e fenômeno de Raynaud primário ou secundário.

Segundo Hanly EJ et al Buerger Disease (Thromboangiitis Obliterans) Treatment & Management

<http://emedicine.medscape.com/article/460027-treatment#a1127>

Medical Care

Absolute discontinuation of tobacco use is the only strategy proven to prevent the progression of Buerger disease. Smoking as few as 1 or 2 cigarettes daily, using chewing tobacco, or even using nicotine replacements may keep the disease active.^[9]

Except for absolute tobacco avoidance, no forms of therapy are definitive. Treatment with intravenous iloprost (a prostaglandin analogue), an expensive therapy unavailable in the United States, has been shown to be somewhat effective in improving symptoms, accelerating resolution of distal extremity trophic changes, and reducing the amputation rate among patients with Buerger disease. Intravenous iloprost use is probably of greatest value in slowing progressive tissue loss and reducing the need for amputation in patients with critical limb ischemia during the period when they first discontinue cigarette smoking.

The use of thrombolytic therapy in the treatment of Buerger disease has been proposed, but the data for this treatment remain inconclusive and the treatment is thus considered experimental. Recently, Isner and colleagues reported improved healing of ischemic ulcers and relief of rest pain in a small series of patients with Buerger disease using intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor.^[10]

The following strategies are important in prevention of complications from Buerger disease:

Use of well-fitting protective footwear to prevent foot trauma and thermal or chemical injury

Early and aggressive treatment of extremity injuries to protect against infections

Avoidance of cold environments

Avoidance of drugs that lead to vasoconstriction

Uma vez que o prescritor cogitou “fenômeno de Raynaud”, considere-se Narayanan SA. Raynaud Phenomenon Treatment & Management

<http://emedicine.medscape.com/article/331197-treatment>

Medical Care

General measures: These include education, warming of local body part, and cessation of vasoconstricting agents such as nicotine.

Primary Raynaud phenomenon

Use calcium channel blockers, especially those that cause vasodilation. The most commonly used drug is nifedipine. Use the lowest dose of a long-acting preparation and titrate up as tolerated. If adverse effects occur, decrease dosage or use another agent such as nicardipine, amlodipine, or diltiazem.

ACE inhibitors and intravenous prostaglandins have been advocated, and clinical trials have indicated some benefit. The selective serotonin uptake inhibitor (SSRI) fluoxetine has also been shown effective in at least one study.

Therapy with antiplatelet agents has been attempted but has not been proven effective, and anticoagulation is not indicated. The angiotensin-receptor antagonist losartan at 50 mg/d has been found effective in patients with primary Raynaud phenomenon and scleroderma.

Topical nitroglycerin (1% or 2%) has been found to help if applied locally based on a limited number of controlled studies.^[18]

Secondary Raynaud phenomenon

Therapy must be tailored to the underlying disorder.

If associated with occupational or toxic exposure, the patient should avoid the inciting environment.

Patients with hyperviscosity syndromes and cryoglobulinemia improve with treatments that decrease the viscosity and improve the rheologic properties of their blood (eg, plasmapheresis).

Unfortunately, patients with autoimmune disorders and associated Raynaud phenomenon do not usually respond well to therapy.

Hepatitis B, hepatitis C, and *Mycoplasma* infections need to be addressed, if present.

In older patients with newly onset Raynaud phenomenon and no obvious underlying cause, malignancy must be considered.

Por fim, a CFT não autoriza a aquisição de cilostazol 100 mg comprimido neste caso.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido, “1 comp. ao dia” para [mulher], 67 anos, sem menção de peso e altura.

Segundo o prescritor: “diabética, microangiopatia diabética.”

Diagnósticos CID-10: “E10.4, E10.5

[E10 Diabetes mellitus

.4† Com complicações neurológicas

Amiotrofia diabética (G73.0*)

Mononeuropatia diabética (G59.0*)

Neuropatia autonômica diabética (G99.0*)

Polineuropatia diabética (G63.2*):

☐ autonômica (G99.0*)

.5 Com complicações circulatórias periféricas

Angiopatia periférica diabética† (I79.2*)

Gangrena diabética

Úlcera diabética]”

Exames de laboratório: “nada consta.”

Tratamentos realizados: “nenhum.

Plano terapêutico proposto: cilostazol, amitriptilina, marcha programada.”

[Foram fornecidas informações do BNF, de Clinical Evidence, Robless et al e Olin et al, citadas no primeiro exemplo]

“A CFT considera que o emprego de cilostazol neste caso não é adequado, especialmente porque embora não haja informação se a paciente apresenta dor em repouso, e se tem lesões isquêmicas cutâneas, o que constitui condição que não recomenda a utilização do fármaco conforme o BNF 61 acima, não há caracterização clínica que justifique a utilização do fármaco. A paciente tem dois fatores de risco muito importantes quanto à sua doença arterial periférica: a idade e o diabetes mellitus. Não se informa se há dislipidemia nem os tratamentos, ora realizados, para o diabetes, nem a natureza dessa afecção sob os aspectos clínicos e de laboratório.

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de cilostazol 100 mg comprimido.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido para [mulher], 63 anos, peso 70 kg, altura 1,52 m. [IMC= 30,3 obesidade grau 1]

Segundo o prescritor: “Diabética insulino dependente há 20 anos. Angiopatia diabética. Neuropatia diabética.

Diagnósticos CID-10

E10.4 [Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas]

E10.5 [Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas]

Exames de laboratório: Hb glicosilada [sem valor mencionado]

Tratamentos realizados: cilostazol 100 mg/dia, AAS 100 mg, amitriptilina, gabapentina

Plano terapêutico proposto: acima

Outras informações: Paciente sem condições de arcar com o tratamento”

[Foram fornecidas informações do BNF, de Clinical Evidence e Robless et al citadas no primeiro exemplo.]

“A CFT considera que para esta paciente não está indicado cilostazol, pois além de ter neuropatia diabética provavelmente dolorosa, uma vez que tomou amitriptilina e gabapentina, sua doença arterial periférica deverá ser aliviada com o controle do diabetes, redução de peso e mudança de estilo de vida conforme considerações do BNF 61 acima. Ademais, não há informação sobre o perfil lipídico ou outras necessárias. Recomenda-se que a paciente seja avaliada por endocrinologista, uma vez que a CFT não pode se manifestar quanto ao seu tratamento, que deve estar inadequado, pois não há informação completa quanto à sua comorbidade principal, o diabetes.

Com relação ao tratamento da neuropatia diabética, veja-se a seguinte diretriz, com base em provas, disponível gratuitamente no endereço abaixo:

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011 Apr.

<http://www.neurology.org/content/early/2011/04/08/WNL.0b013e3182166ebee.long>

Abstract

OBJECTIVE: To develop a scientifically sound and clinically relevant evidence-based guideline for the treatment of painful diabetic neuropathy (PDN). **METHODS:** We performed a systematic review of the literature from 1960 to August 2008 and classified the studies according to the American Academy of Neurology classification of evidence scheme for a therapeutic article, and recommendations were linked to the strength of the evidence. The basic question asked was: "What is the efficacy of a given treatment (pharmacological: anticonvulsants, antidepressants, opioids, others; and non-pharmacological: electrical stimulation, magnetic field treatment, low-intensity laser treatment, Reiki massage, others) to reduce pain and improve physical function and quality of life (QOL) in patients with PDN?" **RESULTS AND RECOMMENDATIONS:** Pregabalin is established as effective and should be offered for relief of PDN (Level A). Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproate, opioids (morphine sulphate, tramadol, and oxycodone controlled-release), and capsaicin are probably effective and should be considered for treatment of PDN (Level B). Other treatments have less robust evidence or the evidence is negative. Effective treatments for PDN are available, but many have side effects that limit their usefulness, and few studies have sufficient information on treatment effects on function and QOL.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de cilostazol 100 mg neste caso.”

Quinto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido, “1 comprimido 100 mg 12/12 h”, por período “indeterminado (uso contínuo)” para [homem], 81 anos, 60 kg, 1,58m.

Segundo o prescritor: “Paciente c/ antecedentes de amputação de hálux direito há cerca de 30 anos, e recentemente claudicação intermitente para pequenas distâncias em membros inferiores devido ateromatose severa com repercussão hemodinâmica”.

Diagnósticos CID-10: “I70.2, G30, I10, E10.5”

I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades

Esclerose (da média) de Monckeberg

Gangrena aterosclerótica

G30 Doença de Alzheimer

I10 Hipertensão essencial (primária)

E10 Diabetes mellitus

.5 Com complicações circulatórias periféricas

Angiopatia periférica diabética† (I79.2*)

Gangrena diabética

Úlcera diabética

Exames de laboratório: US dopler arterial de membros inferiores (julho 2011), US dopler de arts. carótidas (julho 2011)- estenose de 50 a 69% em carótidas internas ...ilegível.

Tratamentos realizados: “Amputação de hálux direito há cerca de 30 anos, tratamento clínico para insuficiência arterial periférica desde junho/2011”.

Plano terapêutico proposto: “Uso diário de cilostazol (200 mg/dia). Controle dos fatores de risco(hipertensão arterial, diabetes) na UBS c/ clínica médica.”

[Foram fornecidas informações do BNF, de Clinical Evidence, Robless et al e NICE, citadas no primeiro exemplo.]

“A CFT recomenda a aplicação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos conforme o Clinical Evidence acima, à exceção de cilostazol comprimido, cuja aquisição não está autorizada. Aparentemente, o alívio de sintomas deste paciente requer intervenção cirúrgica. Ademais, um rigoroso controle do diabetes é indispensável para o controle de sintomas, acrescido de tratamento farmacológico para neuropatia se for o caso”.

Sexto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol 100 mg comprimido e pentoxifilina 400 mg comprimido para [homem], 68 anos, 73 kg, 1,68m.

Segundo o prescritor: “Paciente com claudicação limitante (DAOP F3R3 (...ilegível)).

- CID-10: I70.2 [aterosclerose das artérias das extremidades]/ E14 [diabetes mellitus não especificado]/ I10 [hipertensão essencial (primária)]”.

- exames de laboratório: Arteriografia (20/04/12)/ lesões ateroscleróticas.

- Tratamentos realizados: Controle fatores risco + antiagregação plaquetária.

- Plano terapêutico proposto: Orientações, medicamentos, exercícios programados e estilo de vida.

- Outras informações: Artroplastia de joelhos concomitante.”

[Foram fornecidas informações do BNF, de Clinical Evidence e do NICE, citadas no primeiro exemplo]

“A CFT recomenda a aplicação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos conforme o Clinical Evidence acima que não incluem cilostazol e pentoxifilina comprimido. Exercícios programados já instituídos pelo prescritor são intervenções benéficas.

Desse modo a CFT não autoriza a aquisição de cilostazol 100 mg e pentoxifilina 400 mg.”

Sétimo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cilostazol (Vasogard) 50 mg comprimido e diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg (Daflon 500) comprimido para [homem], 59 anos, 120 kg, 1,66 m[IMC= 43,55 obesidade grau III].

Segundo o prescriptor: “Ferida na perna direita há > 1 ano”.

- CID-10: “varizes I83 diminuição pulso tibial posterior bilateral I70”.

- exames de laboratório: nd consta

- Tratamentos realizados: “DM, HAS, obeso mórbido, neuropatia periférica e (...ilegível)”.

- Plano terapêutico proposto: “↓ peso, Daflon vo 12/12 h 6 meses. Vasogard 50 vo 12/12 h 6 meses.”

- Outras informações: “Tratamento (para) cicatrizar ferida”.

[Fornecer-se informações do BNF, de Clinical Evidence e do NICE, citadas no primeiro exemplo]

“Conforme o Clinical Evidence, o tratamento não farmacológico de varizes é a compressão com meias elásticas não mencionada no plano terapêutico. E ainda os aconselhamentos acima sobre dieta adequada, exercício regular supervisionado, elevação de pernas para aliviar os sintomas das veias varicosas e evitar roupas apertadas. Os tratamentos farmacológicos não têm nenhuma efetividade. Assim, a CFT não autoriza diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg comprimido.

Com relação a solicitação de cilostazol, a CFT recomenda a aplicação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos conforme o Clinical Evidence o que não inclui cilostazol, cuja aquisição não está autorizada.

A CFT considera ademais que por não existir informação clínica a respeito do diabetes mellitus, da hipertensão arterial, da neuropatia periférica não pode

recomendar uma terapêutica integrada. É indispensável o diagnóstico o mais preciso possível da ferida complexa na perna. E assim, recomenda-se o exame de:

Boletín INFAC 2008; 16(8):41-44

Úlceras cutáneas: empecemos por abordar las causas (parte I) (pdf, 92 KB)

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n8.pdf

Boletín INFAC 2008;16(9):45-50

Úlceras cutáneas: empecemos por abordar las causas (parte II) (pdf, 110 KB)

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n9.pdf

Los signos clásicos de infección (eritema, edema, aumento local de la temperatura cutánea y dolor) se observan frecuentemente en las úlceras crónicas, incluso en ausencia de infección. Ello se debe a que son lesiones en un estado de inflamación crónica, por lo que es más importante determinar si hay cualquier cambio de la situación basal ya que predice mejor el desarrollo de infección. El diagnóstico microbiológico se reserva para los casos en los que haya habido mala respuesta a tratamientos antimicrobianos previos o heridas de larga evolución que no cicatrizan dentro de un periodo de tiempo razonable, ante el riesgo de extensión de la infección (aparición de celulitis, osteomielitis o bacteriemia)¹⁷.

La obtención de muestra por aspiración percutánea es el mejor método por su sencillez y facilidad. La punción se realiza a través de la piel íntegra periulceral, seleccionando la zona de la úlcera con mayor presencia de tejido de granulación o ausencia de esfacelos (ver anexo 14 de la ref.2).

La muestra también puede recogerse mediante biopsia de tejido previamente desbridado, técnica con mayor fiabilidad que el cultivo pero mayor complejidad técnica y, en último caso, mediante un frotis¹⁷.

El principal problema que plantea la interpretación de los cultivos, y por tanto el diagnóstico etiológico de la infección, es la exposición de las lesiones a la flora habitual de la piel, dificultando la diferenciación de conceptos microbiológicos como «contaminación», «colonización crítica» e «infección»¹⁷.

En la mayoría de las úlceras localmente infectadas, incluso por *Staphylococcus aureus* meticilinresistente, es suficiente tratar con antisépticos tópicos. En general, no se recomiendan los antibióticos tópicos por la posibilidad de desarrollar resistencias y reacciones de hipersensibilidad, si bien se pueden utilizar tratamientos cortos con sulfadiazina argéntica o metronidazol tópico¹⁸. El papel de los apósitos de plata no está del todo claro (ver cuadro página 46).

Cuando la infección de la úlcera se asocia a enfermedad sistémica, invasión profunda o celulitis, el tratamiento debe ser sistémico. La elección del antibiótico debe realizarse en base a los microorganismos más probables y el patrón de resistencias locales, con antibióticos de amplio espectro que cubran anaerobios y aerobios⁹.

Si el ITB es $<0,5$ o en caso de gangrena seca distal, la cicatrización es improbable y el objetivo será evitar la infección mediante el uso de antisépticos. Si el ITB es $>0,5$, el objetivo es favorecer la granulación de la misma forma que en el caso de las úlceras venosas.

Hay que tratar con antibióticos sistémicos ante los primeros signos de infección. En las úlceras del pie diabético de grado 1 en la escala Wagner, se debe mantener un medio húmedo para favorecer la granulación y descargar la presión de la zona lesionada.

Desse modo conforme exposto, não estão autorizadas as aquisições de cilostazol (Vasogard) 50 mg comprimido e diosmina 450 mg + hesperidina 50 mg (Daflon 500) comprimido.”

PROPAFENONA C01BC03

A única solicitação de propafenona indeferida no período de estudo, de sete delas, deveu-se à informação clínica insuficiente, conforme descrição abaixo.

“Assunto: Solicitação extra-remume de propafenona para [homem, sem menção de idade, peso e altura no memorando adicional ao processo]

De fato o uso de amioradona pode causar alterações na função da tireóide por conter iodeto.

No entanto, para que a análise possa ser realizada por esta comissão solicitamos mais informações sobre o tipo de arritmia e as condições clínicas do paciente.”

DOXAZOSINA C02CA04

Apenas 12 (9%) de 133 solicitações não foram aprovadas, e as principais razões estavam relacionadas a falta de precisão diagnóstica ou insuficiência de informação clínica e de laboratório, conforme exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“**Assunto:** Solicitação Extra-Remume de mesilato de doxazosina 2 mg para [homem, sem menção de idade, peso e altura em memorando adicional ao processo]

Às folhas 14, a Comissão Farmacoterapêutica depois de considerar (fls. 9 a 14) as condições de uso de alpha-bloqueadores no tratamento da hiperplasia prostática benigna, e considerando que não havia informações clínicas suficientes sobre o paciente (idade, co-morbidades, etc), uma vez que o mesilato de doxazosina só deve ser empregado se o paciente tiver como co-morbidade hipertensão arterial, recebeu-se resposta do prescritor, transcrita abaixo:

“A Hiperplasia Prostática Benigna é o tumor benigno mais frequente em homens acima da 4ª década. Dentre os tratamentos citados e validados pela literatura (Medline) estão os alfa-bloqueadores.

Dentre os alfa-bloqueadores os que proporcionam os menores efeitos colaterais são os seletivos α -1d (alfa 1d Ex: tansulosina).

A questão não é a escolha do alfa-bloqueador que é facultada ao médico que deve considerar o efeito do medicamento, dose e seus efeitos colaterais.

O paciente [homem] é portador de sintomas urinários do trato inferior (..) decorrente do H.P.B. (Hiperplasia prostática benigna) necessitando de medicação, por ter sido optado um tratamento conservador.

O tratamento com tansulosina foi proposto, mas pelo seu custo elevado, o paciente não poderia adquiri-lo e realizar com sucesso o seu tratamento. Por isso, como segunda opção foi prescrito o mesilato de doxazosina, orientando os seus principais efeitos colaterais. [médico urologista]”

Agradecemos a atenção do prescritor, mas aparentemente a solicitação da CFT não foi atendida, uma vez que não há declaração de que o paciente não tem comorbidades.

A CFT não tem por critério selecionar, ou autorizar um fármaco considerando em primeiro lugar o seu custo. Segue os seguintes critérios, por ordem de importância: segurança, tolerabilidade, efetividade, preço e simplicidade de uso. Nosso esforço está dirigido para que o prescritor possa indicar o melhor tratamento para determinado paciente, à luz de critérios bem estabelecidos de farmacoepidemiologia.

Acrescentamos, às informações já dadas às fls. 9-14, que aparentemente não foram consideradas pelos interlocutores farmacêuticos no diálogo com o prescritor, extrato do British National Formulary:

Alpha-blockers

The selective alpha-blockers, **alfuzosin**, **doxazosin**, **indoramin**, **prazosin**, **tamsulosin** and **terazosin** relax smooth muscle in benign prostatic hyperplasia producing an increase in urinary flow-rate and an improvement in obstructive symptoms.

Cautions

Since selective alpha-blockers reduce blood pressure, patients receiving antihypertensive treatment may require reduced dosage and specialist supervision. Caution may be required in the elderly and in patients with hepatic impairment (Appendix 2) and renal impairment (Appendix 3). For **interactions** see Appendix 1 (alpha-blockers).

Contra-indications

Alpha-blockers should be avoided in patients with a history of postural hypotension and micturition syncope.

Side-effects

Side-effects of selective alpha-blockers include drowsiness, hypotension (notably postural hypotension), syncope, asthenia, depression, headache, dry mouth, gastro-intestinal disturbances (including nausea, vomiting, diarrhoea, constipation), oedema, blurred vision, rhinitis, erectile disorders (including priapism), tachycardia, and palpitations. Hypersensitivity reactions including rash, pruritus and angioedema have also been reported.

Doxazosin

Indications

hypertension (see notes above); benign prostatic hyperplasia (section 7.4.1)

Cautions

care with initial dose (postural hypotension); hepatic impairment (Appendix 2); susceptibility to heart failure; pregnancy (Appendix 4); breast-feeding (Appendix 5); **interactions:** Appendix 1 (alpha-blockers)

Side-effects

postural hypotension; dizziness, vertigo, headache, fatigue, asthenia, oedema, sleep disturbance, nausea, rhinitis; less frequently abdominal discomfort, diarrhoea, vomiting, agitation, tremor, rash, pruritus; rarely blurred vision, epistaxis, haematuria, thrombocytopenia, purpura, leucopenia, hepatitis, jaundice, cholestasis, and urinary incontinence; isolated cases of priapism and impotence reported

Dose

Hypertension, 1mg daily, increased after 1–2 weeks to 2mg once daily, and thereafter to 4mg once daily, if necessary; max. 16mg daily

Alfuzosin hydrochloride**Indications**

see notes above

Cautions

see notes above

Contra-indications

see notes above; severe hepatic impairment

Side-effects

see notes above; also flushes and chest pain

Dose

2.5mg 3 times daily, max. 10mg daily; ELDERLY initially 2.5mg twice daily

First dose effect

First dose may cause collapse due to hypotensive effect (therefore should be taken on retiring to bed). Patient should be warned to lie down if symptoms such as dizziness, fatigue or sweating develop, and to remain lying down until they abate completely

Tamsulosinhydrochloride

Indications

see notes above

Cautions

see notes above; also cataract surgery (risk of intraoperative floppy iris syndrome)

Contra-indications

see notes above; severe hepatic impairment

Side-effects

see notes above

Dose

400 micrograms daily as a single dose

Aguardando, até mesmo a prescrição de tansulosina, desde que justificada.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de mesilato de doxazosina 4 mg comprimidos para [homem], 61 anos. Conforme as informações do prescritor:

“Paciente c/ prostatismo severo necessita de bloqueador α_1 para tratamento”.

Segundo Stedman. Dicionário Médico. 27ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003, “Prostatismo é uma síndrome clínica, observada principalmente em homens idosos, geralmente causada por aumento da próstata e que se manifesta por sinais e sintomas irritativos (nictúria, polaciúria, diminuição do volume eliminado, urgência sensorial e incontinência de urgência) e obstrutivos (hesitação, diminuição do jato, gotejamento terminal, micção dupla e retenção urinária)”.

Abaixo informações do British National Formulary 57 March 2009, sobre as indicações da doxazosina:

DOXAZOSIN

Indications

hypertension (see notes above); benign prostatic hyperplasia (section 7.4.1)

Cautions

care with initial dose (postural hypotension); cataract surgery (risk of intra-operative floppy iris syndrome); susceptibility to heart failure; hepatic impairment (Appendix 2); pregnancy (Appendix 4); breast-feeding (Appendix 5);

interactions: Appendix 1 (alpha-blockers)

Driving

May affect performance of skilled tasks e.g. driving

Side-effects

gastro-intestinal disturbances; oedema, hypotension, postural hypotension; dyspnoea, rhinitis, coughing; asthenia, fatigue, vertigo, dizziness, headache, paraesthesia, sleep disturbance, anxiety, depression; respiratory-tract infection, urinary-tract infection, influenza-like symptoms; back pain, myalgia; *less commonly* weight changes, flushing, syncope, tremor, agitation, micturition disturbance, impotence, epistaxis, arthralgia, tinnitus, hypersensitivity reactions (including pruritus, purpura, rash), alopecia; *very rarely* cholestasis, hepatitis, jaundice, bronchospasm, gynaecomastia, priapism, abnormal ejaculation, leucopenia, thrombocytopenia, blurred vision

Dose

Hypertension, 1 mg daily, increased after 1–2 weeks to 2 mg once daily, and thereafter to 4 mg once daily, if necessary; max. 16 mg daily

Existe resultado de exame de laboratório do paciente, de 18/02/2009 emitido pelo Grupo LABclin Diagnósticos laboratoriais:

“Antígeno prostático específico – PSA 0,34 - valor de referência Até 4,0 ng/mL” e exame de urina tipo I considerado normal.

Existe ultrassonografia da próstata pela via suprapúbica emitido pelo Hospital Sírío-Libanês - AMA Santa Cecília, de 22/4/2009:

“Próstata com dimensões normais e contornos regulares.

Próstata mede: 4,4 x 3,5 x 2,9 cm. Volume: 23,4 ml.

Opinião: estudo ultra-sonográfico dentro dos padrões de normalidade.”

Segundo Gravas S, Melekos M. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Current Opinion in Urology* 2009, 19:49–54:

Sintomas do trato urinário baixo (LUTS) são classificados como sintomas de armazenamento (frequência urinária diurna, noctúria, urgência, incontinência urinária), sintomas de esvaziamento (jato lento, jato entrecortado ou espalhado, intermitência, atraso involuntário ou incapacidade de iniciar o jato urinário, jato forçado, gotejamento terminal), e sintomas pós-miccionais (sensação de esvaziamento vesical incompleto, gotejamento pós-micção).

Tradicionalmente, LUTS em homens têm sido atribuídos à próstata e termos como hiperplasia prostática benigna, obstrução prostática benigna, e obstrução à saída da bexiga têm sido usados para descrever a etiologia subjacente. No entanto, existe um crescente entendimento que a disfunção da bexiga também pode desempenhar um papel no desenvolvimento do LUTS. Sintomas de bexiga hiperativa em homens são frequentemente causados pela hiperatividade do detrusor, ou uma combinação de disfunção da bexiga e obstrução na saída da bexiga. LUTS em homens pode resultar de condições fisiopatológicas graves, mas esta revisão focará somente os sintomas causados por patologia de próstata e disfunção de bexiga e fornecerá os mais recentes dados para o tratamento médico.

Uma vez que o volume da próstata informado é de 23,4 mL, considerado normal e os valores do antígeno prostático específico também normais, parece que os sintomas de prostatismo nada têm a ver com a próstata e sim com hiperatividade do detrusor, o que indicaria o emprego de antimuscarínico (anticolinérgico) e não de alfabloqueadores.

A CFT não autoriza a aquisição do fármaco solicitado até o envio das informações mais detalhadas, com caracterização clínica do que está se designando “prostatismo severo” bem como eventual avaliação por estudo urodinâmico.

Em anexo cópia do trabalho citado, uma vez que não há disponibilidade eletrônica gratuita.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de mesilato de doxazosina (Unoprost, Carduran) 4 mg comprimido, 1 cp/ dia, uso contínuo para [homem], 63 anos, acompanhado na AMA Especialidades Santa Cecília. O prescriptor informa:

“Paciente com prostatismo severo (CID R35) [poliúria] necessita de α -bloqueador como tratamento de 1ª linha para esta afecção”.

Em primeiro lugar, observe que:

Mesilato de doxazosina (Unoprost, Apsen) 4 mg comprimido.

Mesilato de doxazosina (Carduran, Pfizer) 2 mg comprimido.

Mesilato de doxazosina (Carduran XL, Pfizer) 4 mg comprimido de liberação prolongada.

Assim, existe imprecisão na prescrição.

[Apresentou-se conceito de prostatismo e informações extraídas do BNF e de Gravas, mencionadas no exemplo anterior.]

“Para avaliar melhor este caso a CFT pergunta se o esvaziamento é superior ao armazenamento, ou o contrário, e também se o volume da próstata é superior a 40 mL e os valores do antígeno prostático específico; no caso de o esvaziamento for maior que o armazenamento; outros índices além do volume prostático são importantes, se o armazenamento é superior ao esvaziamento, e podem ser considerados o volume urinário residual pós-micção e o índice de fluxo máximo.

Embora os alfabloqueadores possam ser usados na maioria das situações de homens com sintomas no trato urinário inferior, às vezes é necessário combinação com anticolinérgicos ou inibidores da 5-fosfodiesterase, ou até mesmo não serem empregados e substituídos apenas por anticolinérgicos.

Ademais, pede-se informar se o paciente tem co-morbidades, uma vez que doxazosina é também anti-hipertensivo e talvez o mais conveniente se o paciente tenha hipertensão e não seja tratado com outros anti-hipertensivos. Considere-se também a recomendação do BNF em relação à dose inicial. A CFT não autoriza a aquisição do fármaco solicitado até o envio das informações solicitadas e caracterização clínica e de laboratório da síndrome.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de doxazosina 2 mg comprimido e finasterida 5 mg comprimido para [homem], 69 anos, acompanhado no AMA Santa Cecília.

Conforme informações do prescritor:

“Paciente com hiperplasia de próstata com indicação de alfa bloqueador (doxazosina)”. “Paciente com hiperplasia de próstata com indicação de alfa bloqueador e diminuição volume de próstata (Finasterida).”

A prescrição dos fármacos foi feita na mesma data (07/03/09) e em único receituário.”

[Apresentou-se informação do BNF sobre doxazosina, conforme segundo exemplo]

FINASTERIDE

Indications

benign prostatic hyperplasia; male-pattern baldness in men (section 13.9)

Cautions

Dutasteride and finasteride decrease serum concentration of prostate cancer markers such as prostate-specific antigen; reference values may need adjustment. Both dutasteride and finasteride are excreted in semen and use of a condom is recommended if sexual partner is pregnant or likely to become pregnant. Women of childbearing potential should avoid handling crushed or broken tablets of finasteride and leaking capsules of dutasteride.

Contra-indications

Dutasteride and finasteride are contra-indicated in women, children, and adolescents.

Side-effects

The side-effects of dutasteride and finasteride include impotence, decreased libido, ejaculation disorders, and breast tenderness and enlargement.

Cautions

see notes above; also obstructive uropathy

Side-effects

see notes above; also testicular pain, hypersensitivity reactions (including lip and face swelling, pruritus and rash)

Dose

5 mg daily, review treatment after 6 months (may require several months' treatment before benefit is obtained)

Trata-se de uma solicitação de terapêutica farmacológica combinada que compreende um inibidor da 5 α - redutase (finasterida) e um alfabloqueador (doxazosina). Nos trabalhos abaixo,

Claus G. Roehrborn. Clinical management of lower urinary tract symptoms with combined medical therapy. BJUI 2008; 102(suppl 2):13-17

Gravas S, Melekos MD. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? Curr Opin Urol 2009;19:49-54.

a terapêutica combinada só deve ser considerada nos pacientes em que a micção supera a retenção vesical nas condições em que o volume prostático acarreta uma retenção maior que 40 mL e o antígeno prostático específico for maior que 1,6 ng/mL porque os inibidores da 5- alfa-redutase não são apropriados para o tratamento de homens com sintomas do trato urinário inferior que não tenham prova de aumento prostático e são menos efetivos do que os alfabloqueadores no alívio de sintomas do trato urinário inferior (Gravas et al, 2009).

Considere-se ainda que Roehrborn ao analisar os ensaios clínicos de combinação terapêutica afirma que a doxazosina foi mais efetiva do que a finasterida apenas, e que a adição de finasterida não propiciou o benefício alcançado apenas pela doxazosina; resultados semelhantes foram obtidos em outro estudo com a exceção de que a doxazosina foi substituída pela terazosina e que em ambos os estudos os pacientes foram tratados e seguidos somente por 1 ano. Os resultados de longo prazo da terapêutica médica são ainda limitados com os ensaios controlados que têm seguimento até 4,5 anos. Roehrborn ainda considera que o escore internacional de sintomas relacionados à próstata deve estar acima de 7 produzindo incômodos moderados a graves, além de aumento prostático e antígeno prostático específico elevado, para que se realize a terapêutica combinada.

Análise feita anteriormente apontava que: “Não há evidência de que combinação de alfabloqueadores com finasterida aumente a eficácia do tratamento medicamentoso da hipertrofia prostática.” (Rhoden EL, Riedner CE, Chammas Jr MF. Fármacos usados no tratamento da hiperplasia benigna de próstata. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006: 919-924)

No formulário de justificação não há nenhuma informação clínica e de laboratório, e outros exames de complemento, que permitam avaliar o benefício a ser produzido pela terapêutica combinada.

Não há menção também se o paciente tem hipertensão arterial quando então a doxazosina seria o alfabloqueador mais indicado; se não há hipertensão, pode-se considerar outros alfabloqueadores que produzem resultados semelhantes.

Assim, a CFT aguarda o envio de informação clínica detalhada para se manifestar neste caso.”

DIOSMINA + HESPERIDINA C05CA53

Nenhuma das sete solicitações de diosmina e hesperidina feitas no período foram acolhidas. Em síntese, as razões de não autorização estão expostas no único exemplo abaixo.

Exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de diosmina + hesperidina (Diosmin) 450/50 mg comprimido, 1 comprimido de 12/12 horas por 60 dias para [mulher], 52 anos. Conforme informações do prescritor:

“Paciente com insuficiência venosa periférica importante, impossibilitada de fazer uso de outra medicação por ser portadora de glaucoma de ângulo fechado”.

Veja-se as conclusões de Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Systematic Reviews* de 2005, 3ª Edição.

Summary. Disponível em: <http://evidences.bvsalud.org/modules/dia/>

Também disponível em espanhol.

http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=_ID_CD003229&lang=pt

Drugs to improve blood flow for people who have poor blood circulation in the veins of their legs.

Insufficient blood flow in the veins of the legs can be something a person is born with the likelihood of developing or may occur after trauma or a blood clot. Poor movement of the blood up the legs may be sufficient to cause swelling and puffiness, and feelings of heaviness, tingling, cramps, pain, varicose veins and skin pigmentation. If severe, ulcers and skin wasting can develop. People are encouraged to wear compression stockings or bandages to help movement of the blood and the veins can be treated by surgery. Drugs such as natural flavonoids extracted from plants and similar synthetic products may be effective in improving blood flow. This review looked at the evidence from randomised controlled clinical trials comparing these drugs to an inactive treatment, generally over one to three months.

There was evidence from thirteen studies (involving 1245 people), that these drugs reduce puffiness (oedema). Some evidence was found for benefit on skin trophic disorders and restless legs but how relevant these findings are to overall clinical state is not clear. Gastrointestinal disorders were the most frequently reported adverse events in the studies that provided this information.

This is a Cochrane review abstract and plain language summary, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration, currently published in The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 3, Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd.. The full text of the review is available in The Cochrane Library (ISSN 1464-780X).

This record should be cited as: Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub2.

This version first published online: July 20. 2005

Abstract

Background

Chronic venous insufficiency (CVI) is a common condition caused by inadequate blood flow through the veins, usually in the lower limbs. It can result in considerable discomfort with symptoms such as pain, itchiness and tiredness in the legs. Sufferers may also experience swelling and ulcers. Phlebotonics are a class of drugs that are often used to treat CVI.

Objectives

To assess the efficacy of oral or topical phlebotonics.

Search strategy

The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group searched their Specialised Register (last search April 2005) and the Cochrane Central Register of Controlled

Trials (*The Cochrane Library* Issue 2, 2005) and reference lists of articles. We also contacted pharmaceutical companies.

Selection criteria

Randomised, double blind, placebo-controlled trials (RCTs) assessing the efficacy of rutosides, hidrosmine, diosmine, calcium dobesilate, chromocarbe, centella asiatica, disodium flavodate, french maritime pine bark extract, grape seed extract and aminaftone in CVI patients at any stage of the disease.

Data collection and analysis

Two reviewers independently extracted data and assessed trial quality. The effects of treatment were estimated by relative risk (RR) or by standardised mean differences (SMD) by applying a random effects statistical model. Sensitivity analyses were also performed.

Main results

Fifty-nine RCTs of oral phlebotonics were included, but only 44 trials involving 4413 participants contained quantifiable data for the efficacy analysis: 23 of rutosides, ten of hidrosmine and diosmine, six of calcium dobesilate, two of centella asiatica, one of french maritime pine bark extract, one of aminaftone and one of grape seed extract. No studies evaluating topical phlebotonics, chromocarbe, naftazone or disodium flavodate fulfilled the inclusion criteria.

Outcomes included oedema, venous ulcers, trophic disorders, subjective symptoms (pain, cramps, restless legs, itching, heaviness, swelling and paraesthesias), global assessment measures and side effects. The results of many variables were heterogeneous. Phlebotonics showed some global benefit (i.e. oedema reduction) (relative risk 0.72, 95% confidence interval 0.65 to 0.81). The benefit for the remaining CVI signs and symptoms must be evaluated by phlebotonic group. There were no quantifiable data on quality of life.

Authors' conclusions

There is not enough evidence to globally support the efficacy of phlebotonics for chronic venous insufficiency. There is a suggestion of some efficacy of phlebotonics on oedema but this is of uncertain clinical relevance. Due to the limitations of current evidence, there is a need for further randomised, controlled clinical trials with greater attention paid to methodological quality.

Para os aspectos não farmacológicos do tratamento da insuficiência circulatória venosa recomenda-se a leitura de:

Caffaro RA ET AL. Insuficiência venosa crônica. Revista Brasileira de Medicina. Dez 2004; 61 (12): 49-55. Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2855

Segundo o Clinical Evidence, acesso em 23/04/09:

What are the effects of treatments in adults with varicose veins?

Likely to be beneficial		Surgery (avulsion) *
		Surgery (stripping) *
Trade off between benefits and harms		Surgery (powered phlebectomy)
Unknown effectiveness		Compression stockings Endovenous laser Injection sclerotherapy Radiofrequency ablation Self help (exercise, diet, elevation of legs, avoidance of tight clothing, advice)

Ainda no Clinical Evidence, a respeito de rutósidos por via oral como tratamento adjuvante de úlceras venosas nos membros inferiores:

Venous leg ulcers

Adjuvant treatments

Rutosides (oral)

Summary

Healing rates

Compared with placebo We don't know whether oral rutosides alone or with compression are more effective at increasing ulcer healing rates at 6–12 weeks (low-quality evidence).

For GRADE evaluation of interventions for venous leg ulcers, see table.

Benefits

Oral rutosides versus placebo:

We found two reports of three RCTs. [75] [76] The two RCTs (119 people) reported in one publication compared two different doses of oral hydroxyethyl rutosides (500 and 1000 mg twice daily) with placebo. The RCTs found no significant difference in rates of complete ulcer healing at 12 weeks between either dose of rutosides and placebo (1 RCT, 55 people, 48 analysed: 12/23 [52%] with rutoside 1 g/day v 7/25 [28%] with placebo; $P = 0.087$; results for the second RCT not reported). The third RCT (107 people) compared oral rutosides 500 mg twice daily plus compression versus compression alone. The RCT found no difference in healing rates at 6 weeks between oral rutoside plus compression and compression alone (10/55 [18%] with rutoside plus compression v 12/52 [23%] with compression alone; significance not assessed). [76] The RCTs may have been too small to detect a clinically important difference.

Harms

Oral rutosides versus placebo:

One report of two RCTs (119 people) found no significant difference in adverse effects between oral rutosides and placebo (no details reported). [75] The third RCT gave no information on adverse effects. [76]

Comment

None.

References

Schultz-Ehrenburg U, Müller B. Two multicentre clinical trials of two different dosages of O-beta-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of leg ulcers. *Phlebology* 1993;8:29–30.

Stegmann WA, Hubner K, Deichmann B, et al. Efficacy of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of venous leg ulcers. *Therapiewoche* 1986;36:1828–1833. [In German]

Desse modo, se não há prova suficiente que apóie o emprego de “flebotônicos” para o tratamento de insuficiência venosa crônica, a CFT não autoriza a aquisição deste produto farmacêutico (combinação de diosmina + hesperidina) e recomenda o uso de meias de compressão ou bandagens para ajudar a circulação sanguínea, pois aparentemente em razão de co-morbididades a paciente não poderia realizar cirurgia das varizes dos membros inferiores.”

LOSARTANA C09CA01

Houve apenas oito solicitações deste fármaco entre 2008 e 2010, e destas 3(37,5%) não foram aprovadas por insuficiência de informação clínica, conforme exemplo abaixo. A partir de 2011, losartana potássica 50 mg passou a constar da Remume-SP.

Exemplo

“Trata-se de solicitação de de losartana potássica 50 mg comprimido e mononitrato de isossorbida 20 mg para [homem], 60 anos.

O prescritor informa as seguintes razões terapêuticas:

“Paciente portador de HAS e coronariopatia. Relato de IAM prévio. Paciente apresenta intolerância ao uso de IECA (tosse seca)”.

“Paciente portador de HAS e coronariopatia. Relato de IAM e RVM prévios”.

Em relação ao uso de losartano 50 mg comprimido, solicita-se esclarecimento por parte do médico assistente, se o paciente tem disfunção miocárdica que justifique o uso de bloqueadores de receptores da angiotensina II, visto que o tratamento da insuficiência coronariana crônica pode ser feito utilizando-se betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

Com relação ao mononitrato de isossorbida 20 mg comprimido, a ação terapêutica do dinitrato de isossorbida 10 mg comprimido é exatamente a mesma, ambos são nitratos (vasodilatadores), portanto, não se justifica a utilização exclusiva ao medicamento mononitrato de isossorbida.

Assim, até que sejam apresentadas as informações clínicas detalhadas do paciente, tratamentos realizados e razões terapêuticas para a aquisição de fármacos não constantes da REMUME e manifestação de que não existe fármaco similar ou equivalente na REMUME, a CFT não autoriza a aquisição de losartano e mononitrato de isossorbida neste caso. Frise-se que qualquer solicitação de fármaco não constante da REMUME deve obedecer à Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004.”

PIMECROLIMO D11AH02

Todas as oito solicitações feitas no período de estudo não foram aprovadas e a maior parte referia-se ao emprego no tratamento de vitiligo. Exemplificam-se três situações clínicas.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pimecrolimo (Elidel) 10 mg por grama creme, “2xdia por 6 meses” para [mulher], 45 anos. Conforme as informações da prescritora:

História clínica: “Paciente com vitiligo em face, região cervical e inguinal bilateral há 10 anos”.

Diagnósticos (Cid 10): “Vitiligo – CID L.80”

Exames de laboratório: - nada consta

Tratamentos realizados: “Protopic 0,1%, laser, corticóide tópico”

Plano terapêutico proposto: “Exposição solar de curto período diária 1x/dia por 5 minutos em horários adequados. Elidel 12/12 h nas lesões”

Abaixo informações do British National Formulary 60 September 2010, sobre as indicações do pimecrolimo:

13.5.3 Drugs affecting the immune response

Drugs affecting the immune response are used for eczema or psoriasis. Systemic drugs acting on the immune system are used under specialist supervision.

Pimecrolimus by topical application is licensed for *mild to moderate atopic eczema*. **Tacrolimus** is licensed for topical use in *moderate to severe atopic eczema*. Both are drugs whose long-term safety is still being evaluated and they should not usually be considered first-line treatments unless there is a specific reason to avoid or reduce the use of topical corticosteroids. Treatment with topical pimecrolimus or topical tacrolimus should be initiated only by prescribers experienced in treating atopic eczema

NICE guidance

Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema (August 2004)

Topical pimecrolimus and tacrolimus are options for atopic eczema not controlled by maximal topical corticosteroid treatment or if there is a risk of important corticosteroid side-effects (particularly skin atrophy).

Topical pimecrolimus is recommended for moderate atopic eczema on the face and neck of children aged 2–16 years and topical tacrolimus is recommended for moderate to severe atopic eczema in adults and children over 2 years. Pimecrolimus and tacrolimus should be used within their licensed indications.

For the role of topical corticosteroids in eczema, see section 13.5.1, and for comment on their limited role in psoriasis, see section 13.4. A short course of a systemic corticosteroid (section 6.3.2) can be given for eczema flares that have not improved despite appropriate topical treatment.

PIMECROLIMUS

Indications

short-term treatment of mild to moderate atopic eczema (including flares) when topical corticosteroids cannot be used; see also notes above

Cautions

UV light (avoid excessive exposure to sunlight and sunlamps), avoid other topical treatments except emollients at treatment site; alcohol consumption (risk of facial flushing and skin irritation)

Contra-indications

contact with eyes and mucous membranes, application under occlusion, infection at treatment site; congenital epidermal barrier defects; generalised erythroderma; immunodeficiency; concomitant use with drugs that cause immunosuppression (may be prescribed in exceptional circumstances by specialists); application to malignant or potentially malignant skin lesions

Side-effects

burning sensation, pruritus, erythema, skin infections (including folliculitis and *less commonly* impetigo, herpes simplex and zoster, molluscum contagiosum); *rarely* papilloma, skin discoloration, local reactions including pain, paraesthesia, peeling, dryness, oedema, and worsening of eczema; skin malignancy reported

Dose

Short-term treatment, apply twice daily until symptoms resolve (stop treatment if eczema worsens or no response after 6 weeks); child under 2 years not recommended

A indicação de pimecrolimo conforme o Formulário Terapêutico Britânico - BNF acima é para o tratamento a curto prazo de eczema atópico leve a moderado, quando os corticosteróides tópicos não podem ser usados. Não há indicação de uso aprovada para o tratamento de “vitiligo” de qualquer natureza nem no Brasil nem no Exterior.

Trata-se de típica indicação de uso não autorizada (off-label). Assim, a CFT não autoriza a aquisição de pimecrolimo (Elidel) 10 mg por grama e recomenda tratamentos convencionais incluindo fototerapia com luz ultravioleta B de banda estreita se for o caso.

Recomenda-se o artigo abaixo, sem disponibilidade eletrônica gratuita, mas que pode ser obtido sem custo na biblioteca da Faculdade de Medicina ou da Faculdade de Saúde Pública, ambas da USP.

Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K. Vitiligo: concise evidence based guidelines on diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2010 Aug;86(1018):466-71.

British Association of Dermatologists, London, UK.
david.gawkrodger@sth.nhs.uk

Abstract

Vitiligo is a common disease that causes a great degree of psychological distress. In its classical forms it is easily recognised and diagnosed. This review provides an evidence based outline of the management of vitiligo, particularly with the non-specialist in mind. Treatments for vitiligo are generally unsatisfactory. The initial approach to a patient who is thought to have vitiligo is to make a definite diagnosis, offer psychological support, and suggest supportive treatments such as the use of camouflage cosmetics and sunscreens, or in some cases after discussion the option of no treatment. Active therapies open to the non-specialist, after an

explanation of potential side effects, include the topical use of potent or highly potent steroids or calcineurin inhibitors for a defined period of time (usually 2 months), following which an assessment is made to establish whether or not there has been a response. Patients whose condition is difficult to diagnose, unresponsive to straightforward treatments, or is causing psychological distress, are usually referred to a dermatologist. Specialist dermatology units have at their disposal phototherapy, either narrow band ultraviolet B or in some cases photochemotherapy, which is the most effective treatment presently available and can be considered for symmetrical types of vitiligo. Depigmenting treatments and possibly surgical approaches may be appropriate for vitiligo in selected cases. There is no evidence that presently available systemic treatments are helpful and safe in vitiligo. There is a need for further research into the causes of vitiligo, and into discovering better treatments.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pimecrolimo 1% creme (Elidel) para [homem], 30 anos, 75 kg, 1,70m.

Segundo o prescritor: “Há ± 5 anos c/ lesão vitiligóide próximo ao lábio inferior bilateral e dorso da mão D. Fez vários tratamentos s/ sucesso. Atualmente em uso de Elidel 2x/d c/ boa resposta (repigmentação). Porém precisa manter o tratamento parcial.”

Diagnóstico CID-10: “L80” [vitiligo]

Exames de laboratório: “Lâmpada de wood= positiva p/ vitiligo”

Tratamentos realizados: “dexametasona, Elidel”

Plano terapêutico: “Elidel 2x/dia até repigmentação das lesões”.

Outras informações: nd consta.

[apresentou-se informações extraídas do BNF, conforme exemplo anterior]

“Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003263.

Source

c/o Cochrane Skin Group, The University of Nottingham, Room A103, King's Meadow Campus, Lenton Lane, Nottingham, UK, NG7 2NR.

Abstract***BACKGROUND:***

Around one per cent of the world's population has vitiligo, a disease which causes white patches on the skin. There are a variety of treatments available, most of which are unsatisfactory.

OBJECTIVES:

To assess all interventions used to manage vitiligo.

SEARCH STRATEGY:

In November 2009 we updated searches of the Cochrane Skin Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials in The Cochrane Library (Issue 4, 2009), MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycINFO, LILACS and ongoing trials databases.

SELECTION CRITERIA:

Randomised controlled trials (RCTs).

DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

At least 2 review authors independently assessed study eligibility and methodological quality, and carried out data extraction. Two of the 57 included studies could be combined for meta-analysis.

MAIN RESULTS:

In this update, 57 trials, including 19 from the original review, were assessed with 3139 participants. Most of the RCTs, which covered a wide range of

interventions, had fewer than 50 participants. All of the studies assessed repigmentation, 6 measured cessation of spread, and 5 investigated the effect of treatment on quality of life. Most of the studies assessed combination therapies which generally reported better results. New interventions include monochromatic excimer light (MEL), Polypodium leucotomos, melanocyte transplantation, oral antioxidants, Chinese zengse pill, and pimecrolimus. We analysed the data from 28 studies that met our outcome criteria of improvement in quality of life and greater than 75% repigmentation. Fifteen analyses from studies comparing various interventions showed a statistically significant difference between the proportions of participants achieving more than 75% repigmentation. The majority of analyses showing statistically significant differences were from studies that assessed combination interventions which generally included some form of light treatment. Topical preparations, in particular corticosteroids, reported most adverse effects. However, in the combination studies it was difficult to ascertain which treatment caused these effects. None of the studies was able to demonstrate long-term benefits. Very few studies were conducted on children or included segmental vitiligo. We found one study of psychological interventions and none evaluating micropigmentation, depigmentation, or cosmetic camouflage.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

This review has found some evidence from individual studies to support existing therapies for vitiligo, but the usefulness of the findings is limited by the different designs and outcome measurements and lack of quality of life measures. There is a need for follow-up studies to assess permanence of repigmentation as well as high quality randomised trials using standardised measures and which also address quality of life.

Clinical Evidence, acesso em 03/09/2012:

Interventions

What are the effects of medical treatments for vitiligo in adults?

Beneficial		Corticosteroids (topical) in adults
Unknown effectiveness		Immunomodulators (topical) in adults Levamisole (oral) in adults
Unlikely to be beneficial		Vitamin D analogues (topical) in adults*
Likely to be ineffective or harmful		Corticosteroids (oral) in adults*

What are the effects of ultraviolet light treatments for vitiligo in adults?

Likely to be beneficial		PUVA (oral) in adults* Ultraviolet B (narrowband) in adults
Unlikely to be beneficial		PUVA (topical) in adults

O Formulário Terapêutico Britânico não indica o inibidor de calcineurina (pimecrolimo) no tratamento de vitiligo. Ademais, o pimecrolimo só é empregado por curto prazo no eczema atópico quando corticosteroides não podem ser utilizados, que além de não ser o caso, tampouco teria sentido o emprego de 1 ano no eczema atópico. Portanto, a CFT não autoriza a aquisição.

O único tratamento recomendado pelo Clinical Evidence acima, são os corticosteroides. E a revisão Cochrane aconselha tratamentos combinados com fototerapia.

Portanto, a CFT não autoriza a aquisição de pimecrolimo 1% creme neste caso e recomenda as orientações do Clinical Evidence e da revisão Cochrane.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pimecrolimo 1% creme (Elidel) para [feminino], 6 anos, 23 kg, 1,18m.

Segundo o prescritor: “Paciente de 6 anos apresenta mácula acrônica em lábio e região cervical há meses, de aumento progressivo.”

Diagnóstico CID-10: “Vitiligo - CID L80”

Exames de laboratório: “nada consta.”

Tratamentos realizados: “nada consta”

Plano terapêutico: “proposto fotoproteção – 3x/dia e Elidel 1xdia (noite)”.

Outras informações: nada consta.

British National Formulary for Children 2011-2012:

PIMECROLIMUS

Cautions UV light (avoid excessive exposure to sunlight and sunlamps), avoid other topical treatments

except emollients at treatment site; alcohol consumption (risk of facial flushing and skin irritation)

Contra-indications contact with eyes and mucous membranes, application under occlusion, infection at treatment site; congenital epidermal barrier defects; generalised erythroderma; immunodeficiency; concomitant use with drugs that cause immunosuppression (may be prescribed in exceptional circumstances by specialists); application to malignant or potentially malignant skin lesions

Side-effects burning sensation, pruritus, erythema, skin infections (including folliculitis and less commonly impetigo, herpes simplex and zoster, molluscum contagiosum); rarely papilloma, skin discoloration, local reactions including pain, paraesthesia, peeling, dryness, oedema, and worsening of eczema; skin malignancy reported

Indication and dose

Short-term treatment of mild to moderate atopic eczema (including flares) when topical corticosteroids cannot be used; see also notes above

Child 2–18 years apply twice daily until symptoms resolve (stop treatment if eczema worsens or no response after 6 weeks)

Elidel (Novartis)

Cream, pimecrolimus 1%, net price 30 g = £19.69, 60 g = £37.41, 100 g = £59.07.

Label: 4, 28

Excipients include benzyl alcohol, cetyl alcohol, propylene glycol, stearyl alcohol

Camouflagers

Disfigurement of the skin can be very distressing and may have a marked psychological effect, especially in children. Cosmetic preparations may be used to camouflage unsightly scars, skin deformities, and pigment abnormalities, such as vitiligo and birthmarks.

Opaque cover foundation or cream is used to mask skin pigment abnormalities; careful application using a combination of dark- and light-coloured cover creams set with powder helps to minimise the appearance of skin deformities.

Borderline substances The preparations marked ‘ACBS’ cannot be prescribed on the NHS for postoperative scars and other deformities except as adjunctive therapy in the relief of emotional disturbances due to disfiguring skin disease, such as vitiligo.

Covermarkc (Derma UK)

Classic foundation (masking cream), net price 15 g (10 shades) = £11.32. ACBS

Excipients include beeswax, hydroxybenzoates (parabens), fragrance

Finishing powder, net price 25 g = £11.32. ACBS

Excipients include beeswax, hydroxybenzoates (parabens), fragrance

Dermacolorc (Fox)

Camouflage creme, (100 shades), net price 25mL = £9.96.

ACBS

Excipients include beeswax, butylated hydroxytoluene, fragrance, propyleneglycol, stearyl alcohol, wool fat

Fixing powder, (7 shades), net price 60 g = £8.45. ACBS

Excipients include fragrance

Keromaskc (Lornamead)

Masking cream, (9 shades), net price 15mL = £5.68. ACBS

Excipients include butylated hydroxyanisole, hydroxybenzoates (parabens), wool fat, propylene glycol

Finishing powder, net price 20 g = £5.68. ACBS

Excipients include butylated hydroxytoluene, hydroxybenzoates (parabens)

Veilc (Thomas Blake)

Cover cream (40 shades), net price 19 g = £20.63, 44 g = £30.68, 70 g = £38.74.
ACBS

Excipients include hydroxybenzoates (parabens), wool fat derivative

Finishing powder, translucent, net price 35 g = £22.62. ACBS

Excipients include butylated hydroxyanisole, hydroxybenzoates (parabens)

Conditions for which ACBS products can be prescribed

Note This is a list of clinical conditions for which the ACBS has approved toilet preparations. For details of the preparations see Chapter 13.

Disfiguring skin lesions (birthmarks, mutilating lesions, scars, vitiligo)

Covermarkc classic foundation and finishing powder;

Dermacolorc Camouflage cream and fixing powder;

Keromaskc masking cream and finishing powder; Veile

Cover cream and Finishing Powder. (Cleansing Creams, Cleansing Milks, and Cleansing Lotions are excluded)

Advisory Committee on Borderline Substances (ACBS)

Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. J Dermatolog Treat. 2010 May;21(3):133-9.

Source

Department of Dermatology, Gülhane School of Medicine, Ankara, Turkey.
okose@gata.edu.tr

Abstract

BACKGROUND:

With regard to the lack of effective treatment modalities for childhood localized vitiligo, the search for newer therapeutic agents continues.

OBJECTIVE:

To conduct an open, comparative trial to evaluate the clinical efficacy and safety of topical mometasone cream and pimecrolimus cream in the treatment of childhood vitiligo.

METHODS:

Fifty patients with childhood vitiligo were included in the study. Patients were treated for 3 months either with mometasone cream (0.1%) once daily or with pimecrolimus cream (1%) twice daily.

RESULTS:

Forty patients, 20 from each group, completed the study. The two drugs were found to be statistically significantly effective for diminishing lesion size ($Z = 3.070, p = 0.002$ and $Z = 3.845, p < 0.001$, respectively). There were no statistical differences between the two drugs: $Z = 1.427, p = 0.154$ (mometasone non-inferiority to pimecrolimus). The mean repigmentation rate was 65% in the mometasone group and 42% in the pimecrolimus group at the end of therapy. Atrophy, telangiectasia and erythema were observed in two patients (10%) in the mometasone cream group and a burning sensation and pruritus were observed in two patients (10%) in the pimecrolimus cream group; drop-out was not related to the observed adverse effects.

CONCLUSION:

Mometasone cream was found to be effective in the treatment of vitiligo on any part of the body. Pimecrolimus was not effective on the body except for the face in childhood localized vitiligo.

Wollina U, Hansel G, Koch A, Abdel-Naser MB. Topical pimecrolimus for skin disease other than atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Oct;7(14):1967-75.

Source

Department of Dermatology, Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, Germany.

Abstract

Pimecrolimus is an ascomycin macrolactam. It is a specific calcineurin inhibitor that allows topical application. The highly lipophilic nature of this compound reduces the risk of systemic absorption through normal and inflamed skin. Pimecrolimus shows activity not only against T-cell activation, but also against mast cells and pruritus. Pimecrolimus 1% cream is approved for atopic dermatitis, and also has a great potential in other inflammatory skin diseases. Clinical trials have been performed in contact- and seborrhoeic dermatitis, genital lichen sclerosus, intertriginous psoriasis and cutaneous lupus erythematosus. In other diseases, the available data are limited to small case series, or individual cases of graft-versus-host disease or Netherton's disease. Although the use of calcineurin inhibitors in the treatment of vitiligo is promising, detailed studies with pimecrolimus and ultraviolet-irradiation are necessary and there is a need for prospective randomised, double-blind controlled trials.

Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD003263.

Source

c/o Cochrane Skin Group, The University of Nottingham, Room A103, King's Meadow Campus, Lenton Lane, Nottingham, UK, NG7 2NR.

Abstract

BACKGROUND:

Around one per cent of the world's population has vitiligo, a disease which causes white patches on the skin. There are a variety of treatments available, most of which are unsatisfactory.

OBJECTIVES:

To assess all interventions used to manage vitiligo.

SEARCH STRATEGY:

In November 2009 we updated searches of the Cochrane Skin Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials in The Cochrane Library (Issue 4, 2009), MEDLINE, EMBASE, AMED, PsycINFO, LILACS and ongoing trials databases.

SELECTION CRITERIA:

Randomised controlled trials (RCTs).

DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

At least 2 review authors independently assessed study eligibility and methodological quality, and carried out data extraction. Two of the 57 included studies could be combined for meta-analysis.

MAIN RESULTS:

In this update, 57 trials, including 19 from the original review, were assessed with 3139 participants. Most of the RCTs, which covered a wide range of interventions, had fewer than 50 participants. All of the studies assessed repigmentation, 6 measured cessation of spread, and 5 investigated the effect of treatment on quality of life. Most of the studies assessed combination therapies which generally reported better results. New interventions include monochromatic excimer light (MEL), Polypodium leucotomos, melanocyte transplantation, oral antioxidants, Chinese zengse pill, and pimecrolimus. We analysed the data from 28 studies that met our outcome criteria of improvement in quality of life and greater than 75% repigmentation. Fifteen analyses from studies comparing various interventions showed a statistically significant difference between the proportions of participants achieving more than 75% repigmentation. The majority of analyses showing statistically significant differences were from studies that assessed combination interventions which generally included some form of light treatment. Topical preparations, in particular corticosteroids, reported most adverse effects. However, in the combination studies it was difficult to ascertain which treatment caused these effects. None of the studies was able to demonstrate

long-term benefits. Very few studies were conducted on children or included segmental vitiligo. We found one study of psychological interventions and none evaluating micropigmentation, depigmentation, or cosmetic camouflage.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

This review has found some evidence from individual studies to support existing therapies for vitiligo, but the usefulness of the findings is limited by the different designs and outcome measurements and lack of quality of life measures. There is a need for follow-up studies to assess permanence of repigmentation as well as high quality randomised trials using standardised measures and which also address quality of life.

Tamesis ME, Morelli JG. Vitiligo treatment in childhood: a state of the art review. *Pediatr Dermatol.* 2010 Sep-Oct;27(5):437-45. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01159.x.

Source

Department of Dermatology, University of Colorado at Denver, Aurora, USA.
marion.tamesis@mssm.edu

Abstract

Vitiligo is a common depigmenting disorder affecting about 1-2% of the world population. Approximately half of the affected individuals develop the disease before adulthood. Etiologic hypotheses for vitiligo include biochemical, neural and autoimmune mechanisms. The most compelling of these suggests a combination of genetic and immunologic factors that result in an autoimmune melanocyte destruction. We reviewed studies carried out on various treatment modalities used in childhood vitiligo. Topical corticosteroids were found to have excellent repigmentation rates, whereas calcineurin inhibitors have comparable efficacy and a better safety profile compared with topical corticosteroids. These two groups of topical medications are good first-line treatment modalities for localized vitiligo. For the treatment of generalized vitiligo, phototherapy has excellent efficacy. Narrow-band ultraviolet B (UVB) has better overall

repigmentation rates and safety profile than either topical or oral psoralens and ultraviolet A (PUVA). Other treatment modalities may be considered depending on a patient's specific condition, such as surgical options and depigmentation. With adequate sun protection, the option of no treatment with or without corrective camouflage, is an innocuous alternative to any of these treatment modalities.

Batchelor JM, Whitton ME, Pinart M, Leonardi-Bee J, Gonzalez U. Comment on: Vitiligo Treatment in Childhood: a State of the Art Review. By Tamesis MEB, Morelli JG: *Pediatric Dermatology* 2010;27(5):437-455. *Pediatr Dermatol.* 2011 May-Jun;28(3):354-5; author reply 354. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01442.x.

The Journal of Family Practice. <http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=10175>

Pigment loss

The diagnosis

The FP made the diagnosis of **vitiligo**. The complete depigmentation and the distribution around the eyes is classic for vitiligo.

Vitiligo is an acquired, progressive loss of pigmentation of the epidermis. It can occur at any age, but typically develops between the ages of 10 and 30 years. Vitiligo occurs in all populations around the world, but is more prominent in those with darker skin. Vitiligo is an autoimmune disease with destruction of melanocytes. The typical distribution involves the face, hands, arms, and genitalia. Depigmentation around body openings such as the eyes, mouth, umbilicus, and anus is common.

Addressing the psychological distress that this disfiguring skin disorder causes should be a primary focus, since little can be done to modify the condition itself. When the area involved is limited and the patient requests treatment, some physicians will use topical high-potency steroids. Success rates are low, however.

Psoralen and ultraviolet A (PUVA) and narrowband UVB (NB-UVB) irradiation are somewhat effective treatments for vitiligo (approximately a 30%-60%

response rate) when used alone and in combination with topical agents. However, the repigmentation is often spotty and incomplete. Sunscreen is recommended to prevent burns to the depigmented areas.

In this case, the patient's mother wanted him to be treated. So the child was started on a moderate potency topical steroid to the involved area of the neck. When his mom saw no benefit in one month, she stopped the treatment.

Clinical Evidence, acesso em 03/09/2012:

What are the effects of medical treatments for vitiligo in children?

Beneficial		Corticosteroids (topical) in children
Unknown effectiveness		Immunomodulators (topical) in children Vitamin D analogues (topical) in children
Likely to be ineffective or harmful		Corticosteroids (oral) in children*

What are the effects of ultraviolet light treatments for vitiligo in children?

Likely to be beneficial		Ultraviolet B (narrowband) in children*
Likely to be ineffective or harmful		PUVA (oral or topical) in children*

Corticosteroids (topical) in children

Summary statement

Treatment success

Clobetasol propionate compared with PUVA Clobetasol propionate is more effective at increasing the proportion of children achieving >75% repigmentation at 6 months (moderate-quality evidence).

Clobetasol propionate compared with topical tacrolimus We don't know how effective clobetasol propionate and topical tacrolimus are, compared with each other, at 2 months at increasing the proportion of children achieving >75% repigmentation (low-quality evidence).

For GRADE evaluation of interventions for vitiligo, see table.

Top

Benefits

We found one systematic review (search date 2009), which did not include a meta-analysis for the clinical outcomes of interest.[4] It identified two RCTs.[38][42]

Clobetasol propionate versus PUVA:

The first RCT identified by the review compared clobetasol propionate (0.05% cream applied twice daily) versus topical PUVA (0.1% methoxsalen ointment applied 45 minutes before UVA exposure) three times weekly.[38] It found that, compared with topical PUVA, clobetasol propionate significantly increased the proportion of children achieving >75% repigmentation at 6 months (50 children under 12 years old; AR: 9/22 [41%] with clobetasol propionate v 2/23 [9%] with topical PUVA; RR 4.7, 95% CI 1.14 to 19.39; P value not reported). The best response was seen on the face and neck, followed by the trunk and proximal parts of the extremities.

Clobetasol propionate versus topical tacrolimus:

The second RCT identified by the review (20 children, aged 4–17 years [4 aged 15 years and over], symmetrical vitiligo lesions, mean duration of disease 2.2 years, variable localisation, segmental and mucosal vitiligo excluded) was a left–right comparison of topical clobetasol propionate (0.05%) versus topical tacrolimus (0.1%) twice daily.[42] It found no significant difference between topical clobetasol and topical tacrolimus in achieving >75% repigmentation of affected areas at 2 months (grade of repigmentation evaluated by colour slides at baseline and analysed every 2 weeks by blinded clinicians not involved in study, and by morphometric digitalised computer program; AR: 5/20 (25%) with clobetasol v 5/20 (25%) with topical tacrolimus 0.1%; $P = 1.00$).

Potent topical corticosteroids plus topical calcipotriol versus either topical corticosteroid or calcipotriol alone:

We found no RCTs in children only. See benefits of topical corticosteroids in adults and vitamin D analogues in adults.

Topical betamethasone dipropionate versus topical calcipotriol:

We found no RCTs in children only. See benefits of vitamin D analogues in adults.

Harms

Clobetasol propionate versus PUVA:

The first RCT identified by the review reported mild atrophy (4/22 [18%]), telangiectasia (2/22 [9%]), hypertrichosis (1/22 [5%]), and corticosteroid-induced acne (2/22 [9%]) with topical corticosteroids.[38] It reported blistering in two people receiving PUVA, requiring cessation of treatment for 1 month.[38]

Clobetasol propionate versus topical tacrolimus:

The second RCT identified by the review reported atrophy (3/20 [15%]) and telangiectasia (2/20 [10%]) with clobetasol.[42] It reported a burning sensation

(2/20 people [10%]), which did not preclude the continuation of therapy, with tacrolimus, during the first 2 weeks of therapy.[42]

Potent topical corticosteroids plus topical calcipotriol versus topical calcipotriol alone:

We found no RCTs in children only. See harms of topical corticosteroids in adults and vitamin D analogues in adults.

Topical betamethasone dipropionate versus topical calcipotriol:

We found no RCTs in children only. See harms of vitamin D analogues in adults.

Comment

Clinical guide:

In developing guidelines for the management of vitiligo,[52] a consensus was agreed among clinicians that topical corticosteroid therapy would be chosen as first-line treatment for localised vitiligo (11/14 respondents [79%]), generalised vitiligo (11/14 respondents [79%]), and stable vitiligo (12/14 respondents [86%]).

Ultraviolet B (narrowband) in children

Summary statement

We found no direct information from RCTs about the effects of narrowband UVB in children with vitiligo only. The consensus is that narrowband UVB is safe and effective in children, and may improve quality of life.

Benefits

Narrowband ultraviolet B (UVB) versus placebo:

We found no systematic review or RCTs.

Narrowband UVB versus topical PUVA:

We found no systematic review or RCTs in children only. We found one RCT in a mixed population of adults and children.[69] See benefits of topical PUVA in adults.

Harms

Narrowband UVB versus placebo:

We found no RCTs.

Narrowband UVB versus topical PUVA:

We found no systematic review. We found one RCT, which did not report any adverse effects with UVB treatment.[69]

Comment

We found no controlled trials investigating narrowband or broadband UVB in the management of vitiligo in children. We found one prospective cohort study, which found that narrowband UVB (310–315 nm, initial dose 0.25 J/cm², increased by 20% increments, twice weekly) resulted in >75% repigmentation at 1 year in about half the participants (51 children, age range 4–16 years, generalised vitiligo affecting >5% body surface area, clinician assessment using baseline photography; AR: 27/51 [53%] with narrowband UVB, significance assessment not performed, no control).[73] The best response was seen on the face and neck, with the poorest response seen in the acral sites (fingers, feet), areas of bony prominences, and areas of lower hair-growth density (wrists, ankles, joints). The study reported pruritus (4/51 [8%]) and xerosis with thickening of lesional skin (2/20 [10%]) with narrowband UVB.[73] The safe duration of narrowband UVB and maximum cumulative dose compared with other treatment modalities remains undetermined, but the consensus is that this form of treatment is safe and effective in children, and may improve their quality of life.[73] UVB phototherapy has the advantage of not requiring photoprotective goggles post-treatment. Furthermore,

there is consensus that the risk of developing skin cancers from light treatments is lowest with narrowband UVB and highest with PUVA.

O Formulário Terapêutico Britânico para crianças 2011-2012 não indica o inibidor de calcineurina (pimecrolimo) no tratamento de vitiligo, que além de não ser o caso, tampouco teria sentido o emprego de 1 ano no eczema atópico. Não obstante, o trabalho de Tamesis et al acima exposto considerar este fármaco com efetividade semelhante ao dos corticosteroides, não há recomendação de emprego de pimecrolimo para vitiligo. Ademais, não se conhece o resultado de uso prolongado de pimecrolimo em crianças, pois o fármaco é empregado por curto prazo no eczema atópico quando corticosteroides não podem ser utilizados.

Os únicos tratamentos recomendados pelo Clinical Evidence acima, são os corticosteroides tópicos e a fototerapia ultravioleta B de banda estreita pode ser benéfica.

Portanto, a CFT não autoriza a aquisição de pimecrolimo 1% creme neste caso e recomenda as orientações do Clinical Evidence.”

LEVONORGESTREL G03AC03 E ETONOGESTREL G03AC08

LEVONORGESTREL

O produto de levonorgestrel solicitado é o sistema intrauterino deste fármaco com 52 mg. Das 15 solicitações feitas no período de estudo, 8(53,3%) não foram aprovadas de acordo com os exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-remune de levonorgestrel 52 mg sistema intrauterino de aplicação única, para [mulher], 34 anos.

Informações do prescritor:

- História clínica: “metrorragia resistente tratamento hormonal oral”.
- Diagnósticos: N80 (menstruação excessiva) - [N80 Endometriose]

- Exames de laboratório: Hb: 10,3; Ht: 31,3; USG [ultrassonografia] TV [transvaginal]: s/ alterações.
- Tratamentos realizados: tratamento com ACO? contínuo com diversas categorias.
- Plano terapêutico proposto: Mirena.
- Outras informações: paciente jovem, sem qualidade de vida.

A provável CID referente ao diagnóstico é: N80.0 endometriose do útero
Segundo o British National Formulary 63 March 2012:

7.3.2.3 Intra-uterine progestogen-only device

Additional information interactions (Levonorgestrel).

The progestogen-only intra-uterine system, *Mirena*®, releases **levonorgestrel** directly into the uterine cavity. It is licensed for use as a contraceptive, for the treatment of primary menorrhagia and for the prevention of endometrial hyperplasia during o estrogen replacement therapy. This may therefore be a contraceptive method of choice for women who have excessively heavy menses.

The effects of the progestogen-only intra-uterine system are mainly local and hormonal including prevention of endometrial proliferation, thickening of cervical mucus, and suppression of ovulation in some women (in some cycles). In addition to the progestogenic activity, the intra-uterine system itself may contribute slightly to the contraceptive effect. Return of fertility after removal is rapid and appears to be complete. *The doctor or nurse administering (or removing) the system should be fully trained in the technique and should provide full counselling reinforced by the patient information leaflet.*

Advantages of the progestogen-only intra-uterine system over copper intra-uterine devices are that there may be an improvement in any dysmenorrhoea and a reduction in blood loss; there is also evidence that the frequency of pelvic inflammatory disease may be reduced (particularly in the youngest age groups who are most at risk).

In primary menorrhagia, menstrual bleeding is reduced significantly within 3–6 months of inserting the progestogen-only intra-uterine system, probably because it prevents endometrial proliferation. Another treatment should be considered if menorrhagia does not improve within this time (section 6.4.1.2).

Cautions and contra-indications

Generally the cautions and contra-indications for the progestogen-only intra-uterine system are as for standard intra-uterine devices (section 7.3.4). Although the progestogen-only intra-uterine system produces little systemic progestogenic activity, it is usually avoided for 5 years after any evidence of breast cancer. However, the system can be considered for a woman in long-term remission from breast cancer who has menorrhagia and requires effective contraception. Since levonorgestrel is released close to the site of the main contraceptive action (on cervical mucus and endometrium) progestogenic side-effects and interactions are less likely; in particular, enzyme-inducing drugs are unlikely to significantly reduce the contraceptive effect of the progestogen-only intra-uterine system and additional contraceptive precautions are not required.

Side-effects

Initially, changes in the pattern and duration of menstrual bleeding (spotting or prolonged bleeding) are common; endometrial disorders should be ruled out before insertion and the patient should be fully counselled (and provided with a patient information leaflet). Improvement in progestogenic side-effects, such as mastalgia and in the bleeding pattern usually occurs a few months after insertion and bleeding may often become very light or absent. Functional ovarian cysts (usually asymptomatic) can occur and usually resolve spontaneously (ultrasound monitoring recommended).

INTRA-UTERINE PROGESTOGEN-ONLY SYSTEM

Additional information interactions (Levonorgestrel).

Indications

see under preparation

Cautions

see notes above; history of depression; advanced uterine atrophy; systemic lupus erythematosus with positive (or unknown) antiphospholipid antibodies;

interactions: see notes above and Appendix 1 (progestogens)

Contra-indications

see notes above; not suitable for emergency contraception

Hepatic impairment

see Oral Progestogen-only Contraceptives, section 7.3.2.1

Pregnancy

avoid; if pregnancy occurs remove system

Breast-feeding

progestogen-only contraceptives do not affect lactation

Side-effects

see notes above; also abdominal pain, expulsion, peripheral oedema, depression (sometimes severe), nervousness, salpingitis, pelvic inflammatory disease, pelvic pain, back pain; *rarely* uterine perforation, hirsutism, hair loss, pruritus, migraine, rash

Dose

See under preparation

Sub-sections

Mirena® (Bayer)

Intra-uterine system, T-shaped plastic frame (impregnated with barium sulphate and with threads attached to base) with polydimethylsiloxane reservoir releasing levonorgestrel 20 micrograms/24 hours, net price = £88.00. Label: Counselling, see patient information leaflet

Dose

contraception and menorrhagia, insert into uterine cavity within 7 days of onset of menstruation, or any time if replacement, or any time if reasonably certain woman is not pregnant and there is no risk of conception (additional precautions (e.g. barrier methods) necessary for next 7 days), or immediately after first-trimester termination by curettage; postpartum insertions should be delayed until at least 4

weeks after delivery; effective for 5 years. Prevention of endometrial hyperplasia during oestrogen replacement therapy, insert during last days of menstruation or withdrawal bleeding or any time if amenorrhoeic; effective for 4 years

Note When system is removed (and not immediately replaced) and pregnancy is not desired, remove during the first few days of menstruation, otherwise additional precautions (e.g. barrier methods) should be used for at least 7 days before removal.

A CFT/SMS considera que é necessário informação clínica detalhada, de um modo geral inclusive história obstétrica. Informar se a paciente tem outras comorbidades e como foram realizados os outros tratamentos farmacológicos, e não farmacológicos, quando for o caso.

De qualquer forma, é indispensável o atendimento das informações solicitadas para a deliberação da CFT.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-remune de levonorgestrel 52 mg sistema intrauterino para [mulher], 40 anos, de aplicação única.

Informações do prescritor:

- História clínica: “endometriose; duas cirurgias prévias; dismenorréia; fluxo aumentado; não deseja gravidez”.
- Diagnósticos: endometriose; endometriose ovário E; dismenorréia; fluxo aumentado.
- Exames de laboratório: USG
- Tratamentos realizados: submetida a 2 cirurgias prévias; antecedentes de TVP
- Plano terapêutico proposto: inserção de Mirena para indução de amenorreia.

As CID referentes aos diagnósticos são: N80.0 endometriose do útero e N80.1 endometriose de ovário”

[Apresentou-se informações do BNF mencionadas em exemplo anterior.]

“A CFT/SMS considera que é necessário informação clínica detalhada, de um modo geral inclusive história obstétrica, e particularmente sobre os episódios de trombose venosa profunda. Informar se a paciente tem outras comorbidades, se faz uso de outros tratamentos farmacológicos e a natureza das cirurgias realizadas. Conforme informação acima, o efeito sistêmico deste progestogênio de liberação prolongada, em microdoses, é menor do que de progestogênios orais. De qualquer forma, é indispensável o atendimento das informações solicitadas para a deliberação da CFT.”

[a resposta recebida pela CFT foi:]

“Informações do prescritor após parecer da CFT de 13/07/12:

“40 anos, 1 filho, sem desejo reprodutivo no momento, antecedente de TVP em 1999, apresenta menorragia, dismenorreia e endometriose.

Entendemos que o uso de SIU LNG (Mirena) oferece menos risco à paciente do que a alternativa cirúrgica e apresenta boa chance de melhorar significativamente a qualidade de vida da paciente, com menos dor e redução ou até remissão do sangramento.”

A paciente tem antecedentes de trombose venosa profunda, e foi solicitado informação clínica detalhada sobre isso, mas não foi comunicada (presume-se evento adverso relacionado a anticoncepcionais, mas há história de duas cirurgias prévias, cujas naturezas não foram descritas). Até mesmo na bula lê-se: “Alguns estudos epidemiológicos recentes indicaram que usuárias de contraceptivos orais contendo somente progestógeno podem apresentar risco discretamente aumentado de ocorrência de tromboembolismo venoso, mas os resultados não foram estatisticamente significativos.”

Diante disso, a CFT utilizando-se do princípio da precaução não recomenda progestogênios para o tratamento de endometriose, e assim, não autoriza a aquisição de levonorgestrel 52 mg sistema intrauterino. Estamos à disposição para receber novas considerações.”

“Trata-se de solicitação extra-remume de levonorgestrel 52 mg sistema intrauterino para [mulher], 43 anos, de aplicação única.

O prescriptor informou no item 1. História clínica: Paciente c/ falha de tratamento clínico. HD: miomatose uterina. USG (07/12) nódulo em parede corporal ant intramural e submucoso, medindo 17/15 mm. Eco: 6 mm, vol 92 cm³

2. Diagnósticos (CID-10): Miomatose uterina D25 [leiomioma de útero]

3. Exames de laboratório: Hb 11,1, Ht 32,0

4. Tratamentos realizados: noretisterona, anti-inflamatórios.

5. Plano terapêutico proposto: Inserção de DIU de Mirena.

6. Outras informações: nd consta.

Clinical Evidence acesso em 11/09/12:

Web publication date: 11 January 2011 (based on June 2009 search)

What are the effects of medical treatment alone in women with fibroids?

Likely to be beneficial		Gonadorelin analogues plus progestogen versus gonadorelin analogues alone Gonadorelin analogues plus raloxifene versus gonadorelin analogues alone Gonadorelin analogues plus tibolone versus gonadorelin analogues alone
Trade off between benefits and harms		Gonadorelin analogues alone
Unknown effectiveness		Gonadorelin analogues plus combined oestrogen–progestogen versus gonadorelin analogues plus progestogen alone Gonadorelin analogues plus hormone replacement versus surgical treatment Levonorgestrel intrauterine system NSAIDs

Middleton LJ et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010;341:c3929 http://www.bmj.com/highwire/filestream/386809/field_highwire_article_pdf/0/bmj.c3929.full.pdf

Implications for practice

Our review provides evidence that hysterectomy reduces dissatisfaction compared with endometrial destruction, and this information should be used as part of consultation with women making a choice about treatment options when initial drug treatment fails to control heavy menstrual bleeding. Endometrial destruction is satisfactory for a high proportion of women, but, if complete cessation of bleeding is sought, then hysterectomy could be offered. Although the evidence is not strong, our findings concur with a recent NICE recommendation that women should be offered Mirena before more invasive procedures, particularly as this can be offered in primary care.

De acordo com Protocolo para inserção de Mirena da Clínica Ginecológica e Setor de Videoendoscopia Ginecológica e Endometriose do Hospital Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha, em discussão com a Área Técnica de Assistência Farmacêutica e a Área Técnica de Saúde da Mulher, uma das contraindicações absolutas é:

Anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo os leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina (ex: mioma submucoso e pólipos endometrial).

Frise-se que há descrição da topografia do mioma, e assim há contraindicação para o levonorgestrel 52 mg sistema intrauterino pela possibilidade de rejeição.”

ETONOGESTREL

Das 28 solicitações feitas, 24(85,7%) diziam respeito a mulheres jovens, com menos de 21 anos, e não foram atendidas em razão de discussão com médicos representantes do Hospital Municipal Maternidade Escola Dr. Mario de Moraes Altenfelder Silva (Cachoeirinha), e as Áreas Técnicas de Saúde da Mulher e de Assistência Farmacêutica, em 16 de outubro de 2013, quando “ficou acordado que o HMEC encaminhará documento de solicitação de utilização do fármaco contraceptivo etonogestrel 68 mg implante subdérmico em mulheres jovens atendidas no HMEC.”

Esse documento deverá conter descrição da necessidade desse contraceptivo com base nas características socioculturais da população alvo (especificar e caracterizar o grupo de mulheres que serão incluídas), abordando aspectos educativos quanto à prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e de acompanhamento clínico e farmacoterapêutico, bem como sua interface com Programas já existentes – Saúde Mental, Álcool e Drogas, Saúde da Criança e do Adolescente e DST/AIDS. Deverão ser descritos a forma de registro, os critérios obrigatórios de acompanhamento das mulheres que farão uso do método e considerações para subsidiar a elaboração de diretrizes a serem utilizadas na rede municipal.

As diretrizes terão como orientação inicial um formulário com arrazoado que justifique a escolha desse método contraceptivo em relação aos demais métodos disponíveis na Rede: métodos de barreira (preservativos masculinos e femininos e diafragma), dispositivos intrauterinos de cobre e métodos hormonais combinados (levonorgestrel + etinilestradiol comprimido 0,15 mg + 0,03 mg; noretisterona, enantato + estradiol, valerato solução injetável 50 mg/mL + 5 mg/mL seringa 1 mL), métodos hormonais com progestagênios (noretisterona comprimido 0,35 mg; acetato de medroxiprogesterona suspensão injetável 150 mg/mL amp./fr-amp. 1 mL)

O documento assim elaborado será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da SMS para apreciação tendo em vista a proposta de que se trata de um estudo de utilização de medicamentos, não exatamente de uma pesquisa clínica, pois o

registro do produto etonorgestrel 68 mg implante subdérmico (Implanon®) que só tem aprovação para adultos, e a provável população usuária teria em maioria menos de 18 anos, embora exista literatura consistente que recomende o contraceptivo para esta faixa etária.

TESTOSTERONA G03BA03

Das seis solicitações feitas no período de estudo, apenas uma foi aprovada por se tratar de caso clínico incontestado de hipogonadismo. As outras 5(83,3%) referem-se a situações clínicas apresentadas nos exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de undecanoato de testosterona (Nebido) 250 mg/mL ampola para [homem], 66 anos, 80 Kg, 1,75m.

Segundo o prescritor, “Apresenta diminuição da libido e perda de ereção”.

Diagnóstico CID-10: “Impotência de origem orgânica CID: N48.4”.

Exames de laboratório: “Testosterona total: 216, hormônio luteinizante 14.1 mUI/mL (normal para a idade); hormônio HFE 41,0 mUI/mL (normal para a idade é 1,4 a 18,1 mUI/mL)”

Tratamentos realizados: “Sintomáticos, sem resultado”.

Plano terapêutico proposto: “Aplicações trimestrais de testosterona”.

British National Formulary (BNF) November 2012:

TESTOSTERONE AND ESTERS

Indications

see under preparations

Cautions

cardiac impairment, elderly, ischaemic heart disease, hypertension, epilepsy, migraine, diabetes mellitus, skeletal metastases (risk of hypercalcaemia),

undertake regular examination of the prostate and breast during treatment; monitor full blood count, lipid profile and liver function; pre-pubertal boys (see notes above and under Side-effects);

interactions: Appendix 1 (testosterone)

Women

Regularly assess for androgenic side-effects; women should be advised to report any signs of virilisation e.g. deepening of the voice or hirsutism

Contra-indications

breast cancer in men, prostate cancer, history of primary liver tumours, hypercalcaemia, nephrotic syndrome

Hepatic impairment

avoid if possible—fluid retention and dose-related toxicity

Renal impairment

caution—potential for fluid retention

Pregnancy

avoid; causes masculinisation of female fetus

Breast-feeding

avoid; may cause masculinisation in the female infant or precocious development in the male infant; high doses suppress lactation

Side-effects

prostate abnormalities and prostate cancer, headache, depression, gastro-intestinal bleeding, nausea, vomiting, cholestatic jaundice, changes in libido, gynaecomastia, polycythaemia, anxiety, irritability, nervousness, asthenia, paraesthesia, hypertension, electrolyte disturbances including sodium retention with oedema and hypercalcaemia, weight gain; increased bone growth, muscle cramps, arthralgia; androgenic effects such as hirsutism, male-pattern baldness,

seborrhoea, acne, pruritus, excessive frequency and duration of penile erection, precocious sexual development and premature closure of epiphyses in pre-pubertal males, suppression of spermatogenesis in men and virilism in women; *rarely* liver tumours; sleep apnoea also reported; *with patches, buccal tablets, and gel*, local irritation and allergic reactions (including burn-like lesions with *patches*), and taste disturbances

Dose

See under preparations

Sub-sections

Oral

Buccal

Intramuscular

Testosterone Enantate

Nebido® (Bayer)

Injection (oily), testosterone undecanoate 250 mg/mL, net price 4-mL amp = £80.00

Dose by deep intramuscular injection over 2 minutes, hypogonadism in men over 18 years, 1 g every 10–14 weeks; if necessary, second dose may be given after 6 weeks to achieve rapid steady state plasma testosterone levels and then every 10–14 weeks

A solicitação carece de história clínica e descrição dos tratamentos sintomáticos realizados. A única indicação comprovada para uso de undecanoato de testosterona é hipogonadismo, conforme BNF acima. O paciente tem teor de testosterona total compatível com a sua idade. É necessária apresentação de uma investigação clínica e de laboratório minudente para a confirmação de impotência de origem orgânica.

Desse modo a CFT não autoriza a aquisição de undecanoato de testosterona e aguarda a manifestação do prescritor.”

[Segue manifestação do prescritor.]

“Em resposta ao parecer da CFT, a médica responsável técnica AMAE Parque Peruche informou em 15/01/13 que:

“Encaminhamos a resposta a esta comissão a respeito do processo de solicitação de undecanoato de testosterona para [homem] TID [...]. O médico especialista em urologia argumenta que além dos níveis de testosterona estarem no limite inferior da normalidade existe principalmente a queixa clínica do paciente que apresenta sintomas importantes de falta de libido e impotência. Seguramente foi descartado processos neoplásicos de próstata no caso. Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) é diretriz de reposição hormonal de testosterona quando o objetivo do tratamento seja restabelecer níveis fisiológicos de testosterona e tratar a perda de libido, perda de pelos, disfunção erétil e distúrbios de sono, melhorando a qualidade de vida do paciente.”

Agradecemos o envio da diretriz da Sociedade Brasileira de Urologia (Recomendações SBU 2012 Sexualidade Humana) que recomenda undecilato de testosterona 1000 mg ampola para tratamento de pacientes com diagnóstico com distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) ou hipogonadismo de início tardio. O diagnóstico de DAEM, não cogitado inicialmente pelo prescritor, é matéria controvertida não só sob o aspecto clínico, mas também quanto aos teores de testosterona que possam ser considerados hipogonádicos (ver página 14 do documento). O paciente não tem determinação sérica de testosterona inferior a 200 ng/dL (ou 6,9 nMol/L). Ademais, a CFT tinha solicitado história clínica detalhada, mas a resposta de que “o paciente apresenta sintomas importantes de falta de libido e impotência” permitem supor que se trata de disfunção erétil, condição clínica constante da CID-10 e que não tem como tratamento principal o uso de ésteres de testosterona.

A propósito com o intuito de colaborar recomenda-se o exame de: Smith IA, McLeod N, Rashid P. Erectile dysfunction - when tablets don't work. Aust Fam Physician. 2010 May;39(5):301-5.

<http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2010/May/201005smith.pdf>

Source

Liverpool Hospital, Sydney, and Faculty of Medicine, University of Western Sydney and University of New South Wales, Australia.
ianandvanessa@live.com.au

Abstract

BACKGROUND:

Erectile dysfunction (ED) is a common clinical problem managed in the general practice setting. While the majority of men will find phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors effective, there is a subgroup of men who require second and third line therapies.

OBJECTIVE:

This article provides an overview of ED and its management with particular focus on the group of patients in whom oral agents fail.

DISCUSSION:

Erectile dysfunction is a multifactorial condition that affects approximately 40% of Australian men. The incidence of ED is age related however, it shares common risk factors with cardiovascular disease and metabolic disorders. The management of ED should begin with an assessment of cardiovascular risk factors, advice on lifestyle modification, and a trial of PDE-5 inhibitors. Second line therapies include intracavernosal injections and vacuum erection devices, while third line therapy entails penile implants. Factors that influence treatment success include partner inclusion, good patient selection, as well as ongoing support and education.

Testosterone therapy

Testosterone supplementation can be considered for all men who have signs and symptoms of low testosterone confirmed by two low morning serum testosterone levels. This will include the subgroup of men suffering from late onset hypoandrogenism.²⁵ The management of these patients is complex and should be comanaged with an endocrinologist and/or urologist.

25. Gurbuz N, Mammadov E, Usta MF. Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview. *Asian J Androl* 2008;10:36–43.

Existem autores que defendem o uso de testosterona caracterizando uma síndrome de déficit de testosterona que ainda não tem um consenso na literatura científica isenta de conflito de interesses, mas é interessante aplicar as recomendações diagnósticas dos autores abaixo no exame de pacientes que apresentam disfunção erétil.

Salom MG, Jabaloyas JM. [Testosterone deficit syndrome and erectile dysfunction]. Arch Esp Urol. 2010 Oct;63(8):663-70. <http://www.arch-espanoles-de-urologia.es/apartados/sumarios/popup.php?&ano=2010&id=63-08-16>

[Article in Spanish]

Source

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. Manuel.Gil-salom@uv.es

Abstract

OBJECTIVES:

To analyze the relationship between testosterone deficit syndrome (TDS) and erectile dysfunction and its diagnostic and therapeutic implications.

METHODS:

Bibliographic review in the Pub Med database of the US National Library of Medicine

RESULTS:

The real TDS is unknown, due to the lack of uniform diagnostic criteria on what fraction should be measured (total, free or bioavailable) and what the diagnostic values are. Despite this fact, it is estimated that between 5-15% of males with erectile dysfunction show diminished testosterone levels. There is a solid research base demonstrating that testosterone plays an essential role in the physiology of erection, both at central and peripheral levels. Nevertheless, evidence obtained in human studies is not that strong, mainly in old patients with TDS. The results of some metaanalysis show that substitutive treatment with testosterone improves erections and sexual desire. However, not every patient with TDS will benefit from testosterone substitution therapy, probably because in some cases the origin of erectile dysfunction is multifactorial. Combined treatment with testosterone plus phosphodiesterase 5 (PDE 5) seems to be an adequate alternative to rescue patients with erectile dysfunction and hypogonadism not responding to monotherapy, be it with testosterone alone or PDE 5 inhibitors alone.

CONCLUSIONS:

Systematic determination of serum testosterone in patients consulting for erectile dysfunction is highly recommendable, because testosterone substitution therapy enables, in a number of patients, improvement of erections and sexual desire. Moreover, testosterone substitution therapy may improve the other symptoms of TDS and increase the efficacy of PDE5 inhibitors when they are not effective in monotherapy.

O uso de testosterona tornou-se um problema mundial há poucos anos e o artigo abaixo argumenta de forma consistente que a síndrome de déficit de testosterona é uma não doença. Sugerimos que seja lido as informações de complemento no texto que estão disponíveis em hiperlink.

La testosterona no es el nuevo elixir de la eterna juventud

<http://sano-y-salvo.blogspot.com.br/2012/11/la-testosterona-no-es-el-nuevo-elixir.html>

Llevamos décadas oyendo hablar de la andropausia o climaterio masculino. Cada cierto tiempo, los medios de comunicación se hacen eco de este problema, y los pacientes nos preguntan en las consultas, alarmados, si a ellos también se les acerca “el fin”. Se acepta que hay una caída gradual de producción gonadal de testosterona con la edad, y se postula que este descenso provoca una pérdida de ciertos atributos y una serie de problemas. Sin embargo, la comunidad científica se ha mostrado hasta hace poco reacia a aceptar la idea de la existencia del climaterio masculino (o andropausia) como entidad patológica propia. ¿Qué es lo que hizo cambiar a los científicos y médicos?

El síndrome por déficit de testosterona, una no- enfermedad

En 1998 se aprobó en EEUU el sildenafil. Los medicamentos para la disfunción eréctil son productos muy lucrativos; en el año 2011 movieron más de 5.300 millones de dólares en todo el mundo. Nada mejor que cobijarse en la larga y exitosa sombra de la disfunción eréctil para lanzar el renacimiento del climaterio masculino. Así, Solvay Pharma comenzó a buscar formulaciones de testosterona que pudieran ser consumidas de manera masiva, y dieron con una presentación en gel inodoro: el Androgel. Justo semanas después de su aprobación en EEUU (año

2000), un grupo seleccionado de expertos, habituales conferenciantes del mismo laboratorio, mantuvieron un encuentro que supuso la puesta en escena para la comunidad científica internacional.

Desde entonces, la curva de crecimiento de publicaciones científicas sobre el tema se ha triplicado (figura). Nuevas oleadas de estudios aún en fase de realización auguran un futuro prometedor para esta “nueva” entidad patológica, sobre todo en un mundo globalizado, con mercados en expansión, como Brasil, India y China, en continuo envejecimiento y en un entorno de información al consumidor que tiende a ser más laxo y desregulado.

Figura 1: Número de publicaciones indexadas en pudmed con las palabras clave “andropause” or andropenia or "androgen deficiency in aging males" or "partial androgen deficiency in aging males" or "hypogonadism of the ageing male" or "hypogonadism of the aging male" or "late-onset hypogonadism" or "testosterone deficiency". Figura elaborada con gopubmed.

Sin embargo, siguen existiendo serias dudas sobre si realmente estamos ante una enfermedad real o un simple producto de mercadotecnia que define un proceso fisiológico como una enfermedad ligada a la disponibilidad de un fármaco.

Como apuntamos en nuestro artículo, recientemente publicado en el boletín de Información Terapéutica de Navarra, la andropausia se ha redefinido como un síndrome provocado por un déficit de la producción de testosterona (de ahí que, en términos coloquiales, se haya denominado como “low-T”, testosterona baja). En él confluyen síntomas muy poco específicos (falta de energía, ánimo bajo) y variados (esfera sexual, física y emocional), muchos de los cuales se pueden

confundir con enfermedades como la artrosis o la depresión o ser meros reflejos del paso de los años. Existen inventarios de síntomas o cuestionarios de autodiagnóstico para pacientes, cuya capacidad de predicción de los niveles en sangre de testosterona es muy baja, motivo por el que no se recomienda como herramientas de cribado. A pesar de ello, han proliferado las páginas web que utilizan dichos instrumentos en campañas de sensibilización en las que se invita a todos los hombres a partir de “la crisis de los 40 años” a descubrir por ellos mismos si tienen o no la enfermedad. Sea cuales sean las respuestas que se viertan en el cuestionario, la conclusión común es la misma: “consulte con su médico”.

No existe consenso sobre qué parámetro bioquímico es el más fiable para diagnosticar el síndrome, ni sobre qué cifras se deben considerar normales o no. Finalmente, algunos expertos consideran que, ante la poca definición de los criterios para llegar al diagnóstico, si realmente el paciente mejora con el aporte de testosterona es señal de que padece el síndrome; pero paradójicamente, se admite que gran parte del éxito de la terapia depende del “efecto placebo”. Esto, unido al hecho de que la caída de producción de testosterona puede considerarse como algo propio de la edad, hacen pensar que el síndrome por déficit de testosterona no es más que un nuevo ejemplo de enfermedad inventada (*disease mongering*), sino incluso una no-enfermedad.

Por otro lado, el reemplazo con testosterona no resulta ni de lejos ser tan milagroso como se prometía. No sólo no ha demostrado claramente sus pretendidos beneficios sobre los síntomas sexuales o la calidad de vida, sino que se ha observado que puede aumentar el riesgo de tener problemas cardíacos. Por último, muchos indicios apuntan a que puede hacer crecer los tumores de próstata ya existentes, cuando no contribuir a su aparición. El macroestudio *Women's Health Initiative* nos puso sobre aviso: los tratamientos sustitutivos hormonales a mujeres sanas postmenopáusicas no sólo no disminuyen los riesgos asociados a la caída natural de estrógenos, sino que los aumentan. Decenas de miles de mujeres en todo el mundo pudieron haber muerto por estas hormonas en nombre de la arrogancia de la medicina preventiva. Con el síndrome por déficit de testosterona se están volviendo a dar los mismos pasos: esperamos no volver a caer en el mismo y desastroso error.

Medicalización del envejecimiento y síndrome por déficit de testosterona. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, Volumen 20, Número 4. Julio-Septiembre de 2012. Publicado por Juan Gervas, Enrique Gavilán y Javier Gorricho , 30 noviembre, 2012.

Assim, a CFT recomenda que se trate disfunção erétil da forma bem estabelecida e mantém sua decisão de não autorizar a aquisição de undecanoato de testosterona 250 mg/mL ampola de 4 mL no caso em apreço.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de undecanoato de testosterona (Nebido) 250 mg/mL ampola para [homem], 56 anos, sem menção de peso e altura.

Segundo o prescriptor, “Apresenta diminuição da libido e perda de ereção”.

Diagnóstico CID-10: “E29 [disfunção testicular]”.

Exames de laboratório: “Testosterona total: 214”

Tratamentos realizados: “Nenhum”.

Plano terapêutico proposto: “01 amp. de 3/3 meses + dosagem de testosterona sérica”.

[apresentaram-se informações extraídas do BNF, contidas no exemplo anterior]

“A brevíssima história clínica sugere disfunção erétil, mas o diagnóstico apresentado foi de disfunção testicular que abrange não apenas a hipofunção como também a hiperfunção do testículo. Ademais o teor de testosterona de 214 [ng/dL] é considerado normal. O fármaco solicitado só tem indicação em casos de hipogonadismo. Solicita-se ao prescriptor fazer reavaliação clínica para precisão diagnóstica.

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de undecanoato de testosterona e aguarda a manifestação do prescriptor.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de undecanoato de testosterona (Nebido) 250 mg/ml ampola para [homem], 68 anos, sem menção de peso e altura, da UBS Jardim Boa Vista, prontuário [...].

O prescritor relata:

1. História clínica: “O paciente é acompanhado pela UBS desde 1996, porém relatou em uma de suas consultas, que sofre de impotência sexual. O mesmo relata que já havia tentado outros tratamentos com outros médicos, porém sem sucesso. O diagnóstico é de impotência sexual secundária à um hipogonadismo. Relata que já está com problemas em seu relacionamento com a esposa. Deste modo, sugiro tratamento com testosterona.”

2. Diagnósticos (CID-10):

N50.8 [outros transtorno especificados dos órgãos genitais masculinos]

I10 [hipertensão arterial]

3. Exames de laboratório: testosterona livre = 10.8
                                                  testosterona total = 4,55

4. Tratamentos realizados: - exame urológico
                                              - avaliação próstata
                                              - apoio psicoterapêutico

5. Plano terapêutico proposto: “encaminhar paciente para manter seguimento com urologista no serviço secundário. Apoio e suporte psicológico da UBS.”

Inicialmente, a CFT observa que os resultados de testosterona livre não estão acompanhados do Sistema Internacional de Unidades nem dos valores de referência, assim como da data de realização. Provavelmente, a testosterona livre mencionada é a **calculada**, cujo valor de referência, segundo o Laboratório Hermes Pardini, é de 4,58 ng/dL – 18,33 ng/dL, ou seja, o paciente não tem hipogonadismo inferido por exame de laboratório. Aparentemente, o paciente tem disfunção erétil, cujo tratamento não requer ésteres de testosterona.

A CFT manifesta-se de acordo com o plano terapêutico proposto, ou seja, ao encaminhamento do paciente para avaliação de urologista e apoio psicoterapêutico e aguarda informação.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de undecanoato de testosterona 250 mg/mL e aguarda a manifestação do prescritor.”

OXIBUTININA G04BD04, TOLTERODINA G04BD07

E DARIFENACINA G04BD10

Trata-se de fármacos empregados para o alívio de sintomas de micções frequentes e de incontinência urinária, cuja autorização foi dada respectivamente em 27(90%), 15(93,8%) e 3(37,5%) das solicitações.

Merecem destaque apenas exemplos de não aprovação de darifenacina.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de bromidrato de darifenacina (Enablex, Novartis) 15 mg comprimidos de liberação prolongada, “1 cp ao dia, período de tratamento: contínuo” para [homem], 75 anos. Conforme o prescritor:

“Paciente com bexiga hiperativa comprovada por urodinâmica. Não teve boa resposta com oxibutinina (Retemic). Precisa tomar Enablex droga com menos efeitos colaterais e maior eficácia”.

Segundo o British National Formulary 57 march 2009:

Urinary incontinence

Additional information interactions (Antimuscarinics).

Incontinence in adults which arises from detrusor instability is managed by combining drug therapy with conservative methods for managing urge incontinence such as pelvic floor exercises and bladder training; stress incontinence is generally managed by non-drug methods. **Duloxetine**, an inhibitor of serotonin and noradrenaline re-uptake can be added and is licensed for the

treatment of moderate to severe stress incontinence in women; it may be more effective when used as an adjunct to pelvic floor exercises.

Involuntary detrusor contractions cause urgency and urge incontinence, usually with frequency and nocturia. Antimuscarinic drugs reduce these contractions and increase bladder capacity. **Oxybutynin** also has a direct relaxant effect on urinary smooth muscle. Side-effects limit the use of oxybutynin but they may be reduced by starting at a lower dose. A modified-release preparation of oxybutynin is effective and has fewer side-effects; a transdermal patch is also available. The efficacy and side-effects of **tolterodine** are comparable to those of modified-release oxybutynin. **Flavoxate** has less marked side-effects but it is also less effective. **Darifenacin**, **fesoterodine**, **propiverine**, **solifenacin**, and **trospium** are newer antimuscarinic drugs licensed for urinary frequency, urgency, and incontinence. The need for continuing antimuscarinic drug therapy should be reviewed after 3–6 months.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (June 2008) that fesoterodine (Toviaz®) is accepted for restricted use within NHS Scotland as a second-line treatment for overactive bladder syndrome.

Propantheline and tricyclic antidepressants were used for urge incontinence but they are little used now because of their side-effects. The use of imipramine is limited by its potential to cause cardiac side-effects.

Purified bovine collagen implant (Contigen®, Bard) is indicated for *urinary incontinence* caused by intrinsic sphincter deficiency (poor or non-functioning bladder outlet mechanism). The implant should be inserted only by surgeons or physicians trained in the technique for injection of the implant.

Cautions

Antimuscarinic drugs should be used with caution in the elderly (especially if frail), in those with autonomic neuropathy, and in those susceptible to angle-closure glaucoma. They should also be used with caution in hiatus hernia with reflux oesophagitis, hepatic impairment (Appendix 2), and renal impairment (Appendix 3). Antimuscarinics can worsen hyperthyroidism, coronary artery

disease, congestive heart failure, hypertension, prostatic hyperplasia, arrhythmias, and tachycardia. For **interactions** see Appendix 1 (antimuscarinics).

Contra-indications

Antimuscarinic drugs should be avoided in patients with myasthenia gravis, significant bladder outflow obstruction or urinary retention, severe ulcerative colitis, toxic megacolon, and in gastro-intestinal obstruction or intestinal atony.

Side-effects

Side-effects of antimuscarinic drugs include dry mouth, gastro-intestinal disturbances including constipation, flatulence, taste disturbances, blurred vision, dry eyes, drowsiness, dizziness, fatigue, difficulty in micturition (less commonly urinary retention), palpitation, and skin reactions (including dry skin, rash, and photosensitivity); also headache, diarrhoea, angioedema, arrhythmias, and tachycardia. Central nervous system stimulation, such as restlessness, disorientation, hallucination, and convulsion may occur; children are at higher risk of these effects. Antimuscarinic drugs can reduce sweating, leading to heat sensations and fainting in hot environments or in patients with fever, and *very rarely* may precipitate angle-closure glaucoma.

Sub-sections

DARIFENACIN

Indications

urinary frequency, urgency, and incontinence

Cautions

see notes above; breast-feeding (Appendix 5)

Contra-indications

see notes above; pregnancy (Appendix 4)

Side-effects

see notes above; also *less commonly* ulcerative stomatitis, oedema, hypertension, dyspnoea, cough, rhinitis, weakness, insomnia, impotence, and vaginitis

Dose

adult over 18 years, 7.5 mg once daily, increased if necessary after 2 weeks to 15 mg once daily

Cautions

Antimuscarinic drugs should be used with caution in the elderly (especially if frail), in those with autonomic neuropathy, and in those susceptible to angle-closure glaucoma. They should also be used with caution in hiatus hernia with reflux oesophagitis, hepatic impairment (Appendix 2), and renal impairment (Appendix 3). Antimuscarinics can worsen hyperthyroidism, coronary artery disease, congestive heart failure, hypertension, prostatic hyperplasia, arrhythmias, and tachycardia. For **interactions** see Appendix 1 (antimuscarinics).

Contra-indications

Antimuscarinic drugs should be avoided in patients with myasthenia gravis, significant bladder outflow obstruction or urinary retention, severe ulcerative colitis, toxic megacolon, and in gastro-intestinal obstruction or intestinal atony.

Side-effects

Side-effects of antimuscarinic drugs include dry mouth, gastro-intestinal disturbances including constipation, flatulence, taste disturbances, blurred vision, dry eyes, drowsiness, dizziness, fatigue, difficulty in micturition (less commonly urinary retention), palpitation, and skin reactions (including dry skin, rash, and photosensitivity); also headache, diarrhoea, angioedema, arrhythmias, and tachycardia. Central nervous system stimulation, such as restlessness, disorientation, hallucination, and convulsion may occur; children are at higher risk of these effects. Antimuscarinic drugs can reduce sweating, leading to heat sensations and fainting in hot environments or in patients with fever, and *very rarely* may precipitate angle-closure glaucoma.

TOLTERODINE TARTRATE

Indications

urinary frequency, urgency and incontinence

Cautions

see notes above; history of QT-interval prolongation; concomitant use with other drugs known to prolong QT interval

Contra-indications

see notes above; pregnancy (Appendix 4) and breast-feeding (Appendix 5)

Side-effects

see notes above; also chest pain, peripheral oedema; sinusitis, bronchitis; paraesthesia, fatigue, vertigo, weight gain; flushing also reported

Dose

adult over 18 years, 2 mg twice daily; reduce to 1 mg twice daily if necessary to minimise side-effects

“Antimuscarínicos devem ser usados com precaução em idosos (especialmente se frágeis), naqueles com neuropatia autonômica, e naqueles susceptíveis a glaucoma de ângulo estreito. Eles também devem ser usados com precaução em hérnia de hiato com esofagite de refluxo, insuficiência hepática, e insuficiência renal. Antimuscarínicos podem piorar o hipertireoidismo, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, hiperplasia prostática, arritmias, e taquicardia.

Veja-se os seguintes estudos:

Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. Clin Interv Aging. 2008;3(3):503-9. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2682382&blobtype=pdf>

Ulahannan D, Wagg A. The safety and efficacy of tolterodine extended release in the treatment of overactive bladder in the elderly. Clin Interv Aging. 2009;4(1):191-6. Epub 2009 May 14. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2685240&blobtype=pdf>

Segundo o estudo de Chughtai B et al, o perfil de efeitos adversos de darifenacina está associado com um grau mais elevado de obstipação comparado a oxibutinina,

tolterodina e trospium. Darifenacina a 7,5 mg tem 14,8% de índice de obstipação comparado a 21,3% com a dose de 15 mg segundo o folheto de informação do produto. Em adição a darifenacina tem uma frequência de 20,2% de boca seca a 7,5 mg e 35% com a dose de 15 mg. Estes são importantes perfis de efeitos adversos que podem guiar a terapêutica especialmente em pacientes que já sofrem de obstipação ou boca seca pré-existentes.

Segundo Ulahannan D, Wagg A:

In conclusion, from what data are available specifically for the elderly, tolterodine appears to be efficacious in terms of a reduction in objective disease-related variables (urinary frequency, urinary urgency episodes and incontinence episodes) and appears to improve quality of life for people with the condition, although this is difficult to judge with limited data. The magnitude of efficacy equals that in younger subjects for most of these variables. Where tolterodine was compared with other active comparators, no data have been reported on efficacy in the elderly. Where studies have included a significant proportion of older subjects, there has been a statistically significantly greater improvement in symptoms with either Oxy-ER or solifenacin. However, these differences are most often small and the absolute effect size is small. Tolterodine therefore remains an effective and well tolerated management option for older people with OAB (overactive bladder).

A CFT pergunta as razões pelas quais a “oxibutinina não teve boa resposta”. A tolterodina parece ser mais efetiva e bem tolerada do que outros antimuscarínicos, embora esta conclusão se baseie em estudos com dados limitados, particularmente para idosos. Não há dúvida com os estudos disponíveis que a darifenacina tem mais efeitos adversos (obstipação e boca seca) que a oxibutinina, tolterodina e trospium. Ademais, não é conveniente empregar os mais novos antimuscarínicos como a darifenacina em lugar de outros para os quais existem experiência clínica e estudos documentados. Com relação ao preço, os tratamentos com tolterodina e com darifenacina diferem da seguinte forma conforme a Revista ABCFARMA julho 2009 edição 215:

Enablex (bromidrato de darifenacina) da Novartis preço ao consumidor 15 mg caixa 28 comprimidos: R\$ 187,86

Detrusitol (tartarato de tolterodina) Pfizer preço ao consumidor 2 mg cx 28 comp R\$ 126,42; Detrusitol LA 4 mg cx 30 cap R\$ 311,55

É necessário determinar, por exemplo, a dose inicial da tolterodina simples, antes de se fazer a opção do comprimido de liberação prolongada.

A CFT indaga também se o paciente recebeu orientações de comportamento e mudança de estilo de vida para o controle de bexiga hiperativa, previamente ao uso de terapia antimuscarínica. Por fim, a CFT não autoriza a aquisição de darifenacina e solicita manifestação do prescritor, além de informações sobre comorbidades.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de darifenacina 15 mg comprimido para Jorge [homem], 69 anos, 70 kg, 1,67m.

Segundo o prescritor, “Paciente com urgência miccional. Incontinência há 6 meses. Pós operatório RTU próstata. Anátomo patológico: prostatite crônica”

Diagnóstico CID-10: “hiperatividade detrusora N31 [Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte].”

Exames de laboratório: “06/2011 estudo urodinâmico, hiperatividade detrusora.”

Tratamentos realizados: “tratamento clínico.” Plano terapêutico proposto: “darifenacina 7,5 mg 12/12 horas por 180 dias.”

[Fornecer-se informações do BNF, citadas no exemplo anterior]

“Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehre M, Schünemann HJ, Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One. 2011 Feb 23;6(2):e16718.

Source

Horten Centre for Patient Oriented Research, University of Zürich, Zürich, Switzerland.

Implications for practice

Although antimuscarinics are generally regarded to be well tolerated, non-adherence to medication represents a major challenge. In a community setting, up to 40% of patients may discontinue antimuscarinic treatment due to adverse events [106]. As shown in previous systematic reviews [7]–[13], all currently used antimuscarinics have similar efficacy for the usually prescribed starting dosages (Figure S1) and this view is also supported by the NICE guideline [107]. Thus, differences in adverse event profiles should guide the choice for treatment. We showed that darifenacin 7.5 mg/d, fesoterodine 4 mg/d, transdermal oxybutynin 3.9 mg/d, propiverine 30 mg/d, solifenacin 5 mg/d, tolterodine 4 mg/d, and trospium chloride 40 mg/d (or 60 mg/d) had similar overall adverse event profiles and seem to be equivalent first choice drugs to start the treatment of OAB. In case these first choices are ineffective, dose escalation or changing to another antimuscarinic appears to be reasonable. Oxybutynin dosages of ≥ 10 mg/d are of questionable value in the current treatment of OAB because of unfavorable adverse event profiles.

7. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ*. 2003;326:841. [PMC free article] [PubMed]

13. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*. 2008;54:740. [PubMed]

106. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:988. [PubMed]

107. 2006. Urinary incontinence: the management of urinary incontinence in women. Available: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG40fullguideline.pdf>.

A CFT analisou a solicitação e não autoriza a aquisição de darifenacina 15 mg comprimido, mas sugere o uso do antimuscarínico tolterodina 2 mg comprimido por 6 meses, de antemão autorizado, com realização de seguimento farmacoterapêutico e comunicação à CFT da avaliação do tratamento farmacológico. A sugestão de tolterodina está ligada não apenas à análise de Kessler e colaboradores, mas ao menor custo provável em relação à darifenacina.”

SILDENAFILA G04BE03

As solicitações referentes ao citrato de sildenafil, que pode ser usado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar em neonatos e também no tratamento da disfunção erétil, não tiveram aprovação em 5(83,3%) de 6 casos por razões muito distintas:

O emprego de sildenafil na hipertensão pulmonar de neonatos está regulado por protocolo, conforme o primeiro exemplo, e seu fornecimento é feito pela Secretaria de Estado da Saúde;

No caso de tratamento para disfunção erétil, fez-se a análise conforme o segundo exemplo;

Primeiro exemplo

“Trata-se de prescrição de “sildenafil susp. oral 2 mg/ mL – 1 fr com 200 ml. Dar 1,5 ml, por boca, de 6/6 horas” , feita pela Dra. [médica], em receituário do HU USP, datado de 27/03/08, para a paciente [sexo feminino] (responsável: a mãe [...]), nascida em 21/11/2007, portanto com 5 meses e 16 dias; outros fármacos constantes da receita são: “Fenobarbital sol a 4% 1 frasco. Dar 24 gotas, por boca, 1x/dia; Furosemida 40 mg/cp - 30 cp. Diluir 1 cp em 10 ml de água e dessa mistura, dar 0,3 ml, por boca, de 12/12 h; Adtil gotas 1 frasco. Dar 2 gotas, por boca, 1 vez/dia”.

A Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo recebeu por meio de ofício acompanhado de “Formulário de Justificativa para Aquisição de Medicamentos não constantes da REMUME-São Paulo”, e reencaminhado pela Supervisão Técnica de Saúde do Butantã, a solicitação de aquisição de sildenafil conforme mencionado acima. O pedido estava

acompanhado de cópia de resumo de alta da paciente e também de cópia de fax dirigido à [...] com os seguintes registros: “Encaminhado resumo da alta da paciente [...] para UBS Rio Pequeno para que a Unidade consiga medicação específica para paciente” e em outra letra, “Encaminhado de resumo p/ aquisição de medicamento para alta” e com a menção de contato Berçário [...].

O modo pelo qual foi prescrito o citrato de sildenafila pode dar margem à interpretação de que existe produto com apresentação de suspensão oral 2 mg/mL, mas não há no mundo esta apresentação oral, fato verificado em contato com o farmacêutico da Pfizer.

A dispensa de um princípio ativo que não tem produção industrial é um sério problema em toda parte, principalmente para crianças, e particularmente no Brasil com a proliferação de farmácias magistrais, pois não se dispõe de acesso fácil de informação de que estabelecimentos teriam condições de realizar formulações extemporâneas não só habituais, ou conhecidas de longa data, mas especialmente de produtos novos de prescrição sob regime de patente (qual a origem da matéria-prima, qual a sua certificação, existem estudos de validade para a preparação de formulações magistrais, por exemplo, a partir de trituração de comprimidos, etc.). Observe-se que esta situação também se aplica à prescrição de furosemida constante na receita (não temos certeza se conforme o prescritor pode-se “diluir 1 cp em 10 ml de água”). Ademais, não notamos na receita a necessidade de menção de doseadores para cada tipo de produto prescrito à exceção, cremos, de fenobarbital e de Adtil. Por fim, parece lógico que prescrições magistrais realizáveis deveriam ser feitas de per si, uma para cada fármaco.

O fornecimento de medicamentos especiais como citrato de sildenafila é responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, conforme http://portal.saude.sp.gov.br/content/geral_protocolo_para_tratamento_dos_portadores_de_hipertensao_arterial_pulmonar.mmp

Abaixo, está excerto da Resolução SS – 321, de 30-10-2007 que aprova o Protocolo para Tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar:

Fluxo de dispensação para Bosentana e **Sildenafil**

a. Os pacientes deverão ser matriculados e acompanhados nos ambulatórios específicos de HAP das Instituições abaixo descritas:

- Hospital das Clínicas da FMUSP
- Ambulatório de Pneumologia
- INCOR
- Hospital São Paulo - UNIFESP
- Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Instituto Dante Pazzanese
- Hospital de Clínicas - UNICAMP
- Hospital das Clínicas - FMUSP - Ribeirão Preto
- Hospital de Base - FUNFARMA - São José do Rio Preto

b. Os médicos desses serviços devem fazer a solicitação dos medicamentos em formulário específico (Anexo 1). Essa solicitação será avaliada pelo Comitê de Especialistas em HAP, formado pelos responsáveis dos serviços acima mencionados, de modo que a indicação seja referendada por pelo menos dois especialistas em HAP.

c. A solicitação, uma vez aprovada, é encaminhada para a Farmácia de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo correspondente ao local de moradia do paciente, que providenciará o fornecimento da medicação ao paciente.

d. As solicitações deverão ser refeitas pelo médico dos serviços especializados a cada 3 meses em formulário específico de seguimento de pacientes com HAP (Anexo 2).

e. Os pacientes que apresentarem solicitação de medicamentos para o tratamento específico de HAP que não estiverem em acompanhamento nos serviços acima mencionados deverão ser encaminhados para esses serviços pela Farmácia de Medicamentos de Dispensação Excepcional para avaliação e acompanhamento. Não serão aceitos os formulários específicos (Anexos 1 e 2) que não sejam

oriundos dos serviços especializados em acompanhamento de pacientes com HAP mencionados no item a

Frise-se que esta Resolução é omissa quanto à caracterização dos princípios ativos disponíveis (como se pode mencionar, conforme o formulário e ficha de acompanhamento semestral, simplesmente bosentana, sildenafil, iloprost?).

Esta paciente necessita do uso de sildenafil (assim como de furosemida) e um hospital de referência como o HU USP, sem parecer da Divisão de Farmácia e de outros setores como o Serviço Social, fez o encaminhamento que não ajuda a continuidade de tratamento.

Finalmente, para que possamos, em conjunto, resolver a atenção e a assistência farmacêuticas que esta delicada situação clínica requer, recomenda-se uma leitura específica: Sola A, Baquero H. Oral sildenafil in neonatal medicine “Tested in adults also used in neonates”. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(2): 167-76. Disponível em: <http://external.doyma.es/pdf/37/37v66n02a13098936pdf001.pdf> “

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de sildenafil 50 mg para [homem], 56 anos, 103 kg, 1,75 m [IMC=33,63 obesidade].

Segundo o prescritor “paciente apresentando disfunção erétil há ± 3 anos/ ereção noturna negativa e não tem rigidez suficiente para relação. CID 10: F52, diabetes, hipertensão arterial.”

F52 [Disfunção sexual, não causada por transtorno ou doença orgânica]
Diabetes e hipertensão arterial.

Exames de laboratório: “glicemia de jejum: 168; Hb glicada: 7,6%, PSA: 0,3.”

Tratamentos realizados: “Medicação para diabetes, hipertensão arterial e gota”.
Plano terapêutico proposto: “medicação via oral para disfunção erétil”.

Considerações do British National Formulary (BNF) 61, March 2011:

Phosphodiesterase type-5 inhibitors

Additional information interactions (Vardenafil, Sildenafil, Tadalafil).

Sildenafil, tadalafil and vardenafil are phosphodiesterase type-5 inhibitors licensed for the treatment of erectile dysfunction; they are not recommended for use with other treatments for erectile dysfunction. The patient should be assessed appropriately before prescribing sildenafil, tadalafil or vardenafil. Since these drugs are given by mouth there is a potential for drug interactions.

Cautions

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil should be used with caution in cardiovascular disease, left ventricular outflow obstruction, anatomical deformation of the penis (e.g. angulation, cavernosal fibrosis, Peyronie's disease), and in those with a predisposition to priapism (e.g. in sickle-cell disease, multiple myeloma, or leukaemia). Concomitant treatment with a phosphodiesterase type-5 inhibitor and an alpha-blocker (section 2.5.4 and section 7.4.1) can increase the risk of postural hypotension—initiate treatment with a phosphodiesterase type-5 inhibitor (at a low dose) only once the patient is stable on the alpha-blocker; see also **interactions:** Appendix 1 (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Contra-indications

Sildenafil, tadalafil, and vardenafil are contra-indicated in patients receiving nitrates, in patients in whom vasodilation or sexual activity are inadvisable, or in patients with a previous history of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. In the absence of information, manufacturers contra-indicate these drugs in hypotension (avoid if systolic blood pressure below 90 mmHg), recent stroke, unstable angina, and myocardial infarction.

Side-effects

The side-effects of sildenafil, tadalafil, and vardenafil include dyspepsia, nausea, vomiting, headache (including migraine), flushing, dizziness, myalgia, back pain, visual disturbances (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy has been reported—stop drug if sudden visual impairment occurs), and nasal congestion. *Less common* side-effects include painful red eyes, palpitation, tachycardia, hypotension, hypertension, epistaxis. Other side-effects reported rarely include syncope, hypersensitivity reactions (including rash, facial oedema, and Stevens-

Johnson syndrome), and priapism. Serious cardiovascular events (including arrhythmia, unstable angina, and myocardial infarction), seizures, sudden hearing loss (discontinue drug and seek medical advice), and retinal vascular occlusion have also been reported.

SILDENAFIL

Additional information interactions ([Sildenafil](#)).

Indications

erectile dysfunction; pulmonary hypertension (section 2.5.1)

Cautions

see notes above; also bleeding disorders or active peptic ulceration; **interactions:** Appendix 1 (sildenafil)

Contra-indications

see notes above; also hereditary degenerative retinal disorders

Hepatic impairment

initial dose 25 mg; manufacturer advises avoid in severe impairment

Renal impairment

initial dose 25 mg if eGFR less than 30 mL/minute/1.73 m²

Side-effects

see notes above; also *less commonly* chest pain, drowsiness, hypoaesthesia, vertigo, tinnitus, dry mouth, fatigue; *rarely* cerebrovascular accident and atrial fibrillation

Dose

adult over 18 years initially 50 mg approx. 1 hour before sexual activity, subsequent doses adjusted according to response to 25–100 mg as a single dose as needed; max. 1 dose in 24 hours (max. single dose 100 mg)

Note

Onset of effect may be delayed if taken with food

Sildenafil

Sildenafil has the following interaction information:

Alpha-blockers	enhanced hypotensive effect when sildenafil given with alpha-blockers (avoid alpha-blockers for 4 hours after sildenafil)—see also under Phosphodiesterase type-5 inhibitors, section 7.4.5	
Amlodipine	enhanced hypotensive effect when sildenafil given with amlodipine	
Atazanavir	side-effects of sildenafil possibly increased by atazanavir	
Bosentan	plasma concentration of sildenafil reduced by bosentan	
Cimetidine	plasma concentration of sildenafil increased by cimetidine (consider reducing dose of sildenafil)	
Clarithromycin	plasma concentration of sildenafil possibly increased by clarithromycin —reduce initial dose of sildenafil	
Erythromycin	plasma concentration of sildenafil increased by erythromycin —reduce initial dose of sildenafil	Interactions do not apply to small amounts of erythromycin used topically

Etravirine	plasma concentration of sildenafil reduced by etravirine	
Fosamprenavir	plasma concentration of sildenafil possibly increased by fosamprenavir	Fosamprenavir is a prodrug of amprenavir
Grapefruit Juice	plasma concentration of sildenafil possibly increased by grapefruit juice	
Indinavir	plasma concentration of sildenafil increased by indinavir —reduce initial dose of sildenafil	
Itraconazole	plasma concentration of sildenafil increased by itraconazole —reduce initial dose of sildenafil	
Ketoconazole	plasma concentration of sildenafil increased by ketoconazole —reduce initial dose of sildenafil	
Nelfinavir	plasma concentration of sildenafil possibly increased by nelfinavir —reduce initial dose of sildenafil	
Nicorandil	sildenafil significantly enhances hypotensive effect of nicorandil (avoid concomitant use)	
Nitrates	sildenafil significantly enhances hypotensive effect of nitrates (avoid concomitant use)	
Ritonavir	plasma concentration of sildenafil significantly increased by ritonavir —avoid concomitant use	
Saquinavir	increased risk of ventricular arrhythmias when sildenafil given with saquinavir —avoid concomitant use	

Telithromycin	plasma concentration of sildenafil possibly increased by telithromycin —reduce initial dose of sildenafil	

A CFT considera inicialmente que o formulário de justificação está carente de dados clínicos e particularmente dos tratamentos ora realizados. O paciente tem obesidade (há quanto tempo?) e provável diabetes tipo 2 (há quanto tempo?) e hipertensão arterial (há quanto tempo?). Informou-se que a disfunção erétil não tinha causa orgânica, mas pode se cogitar que o diabetes influa para esta condição.

A CFT solicita que seja enviado relatório detalhado sobre a condição clínica do paciente, incluindo avaliação do risco cardiovascular, os tratamentos em curso e o plano terapêutico global.

No aguardo do pedido acima, a CFT não autoriza a aquisição de sildenafil 50 mg.”

[a seguir resposta do prescritor]

“Segundo relatório médico de 05/09/11:

“O Sr. [...] apresenta disfunção erétil há 3 anos. Há 10 anos trata de Diabetes mellitus tipo II, controlado com uso de metformina e glibenclamida. Também apresenta hipertensão arterial há 15 anos, controlado com o uso de enalapril/atenolol/AAS/anlodipina. Os exames gerais foram normais, assim como as doenças hormonais, o que indica provável impotência devido ao diabetes mellitus tipo II. Tem indicação de uso contínuo de sildenafil 50 mg 1 hora antes das relações sexuais.”

Considere-se o excerto de **DISFUNCIÓN SEXUAL: ENTRE LA REALIDAD Y EL MARKETING. DISFUNCIÓN ERÉCTIL. INFAC 2010; 18(4): 17-22.**

Disponível em:

http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urologia/infa_vol_18_n4de.pdf

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad persistente de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para conseguir una relación sexual satisfactoria¹⁻³. A lo largo de la vida cualquier hombre puede presentar dificultades en la erección de forma aislada o episódica.

Los datos publicados acerca de la prevalencia de la DE son muy dispares⁴, entre el 1% y el 52%, dependiendo de las características de la población estudiada (sobre todo la edad), y de cómo se defina la DE.

Además de la edad, los factores de riesgo que más se relacionan con la DE son la presencia de determinadas enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, obesidad, dislipemia, enfermedad cardiovascular), el tabaquismo, el alcohol, el uso de algunos fármacos (como la mayoría de los antihipertensivos y antidepresivos, principalmente los ISRS) y los factores psicosociales (depresión, estrés)^{1,2}. Son factores protectores para la DE la actividad física, los estilos de vida saludables y la actividad sexual regular².

La base del diagnóstico es una historia clínica detallada, que incluya: inicio y presentación, evolución, circunstancias, presencia y duración de erecciones parciales o involuntarias, rigidez nocturna, así como la valoración de enfermedades concomitantes o el uso de fármacos.

La DE orgánica es progresiva, mientras que la DE psicógena suele ser de origen brusco, circunstancial y puede coincidir con problemas personales. Con frecuencia suele ser de origen mixto³.

TRATAMIENTO

La DE habitualmente responde a una combinación de modificaciones sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico².

1• Modificaciones de estilos de vida

Se recomienda la pérdida de peso, el abandono del hábito tabáquico, reducir el consumo de alcohol y fomentar la actividad física². En pacientes obesos con DE,

la pérdida de peso y el incremento de la actividad física se asocia con una mejora de la DE en un tercio de los pacientes⁵.

• **Tratamiento farmacológico** (Ver fármacos en la Tabla 1)

– El tratamiento de elección de la DE son los **inhibidores de la fosfodiesterasa-5** (FDE-5)^{2,3,5,6}. Estos fármacos son más eficaces que el placebo en mejorar la erección (69% vs 35%). Sildenafil, vardenafil y tadalafil tienen una eficacia y seguridad similares⁶. Se dispone de más datos sobre seguridad a largo plazo con sildenafil. Se desconoce si los pacientes que no responden a un inhibidor de la FDE-5 pueden responder adecuadamente a otro fármaco del mismo grupo.

Sildenafil y vardenafil tienen un inicio de acción de 30 minutos y una duración de acción de 4 horas (hasta 8-12 horas en DE leve a moderada), mientras que tadalafil tiene un inicio de acción más rápido (16 minutos) y su duración de acción es más prolongada (hasta 36 horas). La absorción de tadalafil depende menos de la ingesta de comidas grasas y de alcohol.

Habitualmente, los inhibidores de la FDE-5 se administran a demanda.

Tadalafil a dosis bajas puede utilizarse de forma diaria. Esta pauta no se recomienda en caso de pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia hepática no hay información suficiente⁵.

Una contraindicación absoluta es la utilización conjunta de estos fármacos con nitratos. Además, si un paciente toma inhibidores de la FDE-5 y presenta dolor precordial, debería evitarse la toma de nitratos en las primeras 24 horas (48 horas en el caso del tadalafil, por su duración de acción más prolongada)².

- El **alprostadilo intracavernoso** es un fármaco de segunda línea, cuando los inhibidores de la FDE-5 están contraindicados o no se toleran, ya que tiene el inconveniente de la vía de administración y de sus efectos adversos potencialmente graves^{3,5}.

• **Psicoterapia**

La psicoterapia, sola o en combinación con los inhibidores de la FDE-5, puede ser de ayuda en aquellos pacientes cuya DE esté producida por depresión o ansiedad⁵.

As indagações das fls. 23 não foram inteiramente respondidas, particularmente a avaliação do risco cardiovascular e um plano terapêutico global. É possível que a disfunção erétil deste paciente esteja relacionada ao diabete, mas sua obesidade grau 2 e o esquema terapêutico anti-hipertensivo são condições agravantes da impotência.

A CFT não compreendeu o que são “exames gerais normais”, assim como as “dosagens hormonais”. É indispensável para este caso um plano terapêutico que inclua perda de peso e atividade física controlada. Ademais, revisão do esquema terapêutico antidiabético e anti-hipertensivo. É relevante também psicoterapia, pois sua disfunção erétil pode ser psicogênia.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de sildenafil 50 mg comprimido e informa que há recomendação administrativa superior para o não fornecimento, como regra, de tratamentos farmacológicos para a disfunção erétil.”

TANSULOSINA G04CA02

Das 26 solicitações de tansulosina, 16(61,5%) tiveram desaprovação. A seguir três exemplos de situações frequentes:

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de tansulosina 0,4 mg cápsula, posologia: “01 cp vo,1x/dia, pela manhã após o jejum”, período de tratamento: “90 dias (ou mais a depender da resposta)” para [homem], 65 anos. Conforme informações do prescritor:

História clínica:

“HPB c/ Luts persistente que não respondeu adequadamente a doxazosina e por isso teste c/ tansulosina + finasterida. Quando iniciou há 01 ano, c/ uso de doxa de 2 e 4 mg sem resposta satisfatória.”

Diagnósticos (Cid 10):

“N40 (hiperplasia prostática benigna)”

Exames de laboratório:

“08/07/2009 PSA: 1,91 (... ilegível)”.

Tratamentos realizados:

“Doxazosina 2 e 4 mg/dia. Inicialmente tansulosina 0,4 mg+finasterida 0,5 mg.”

Plano terapêutico proposto:

“teste c/ tansulosina + finasterida por 90 dias e manutenção (...ilegível) em caso de resposta”

Outras informações:

“USG (30/07/2009): próstata de 70 g e resíduo 219 mL.”

Considerações do British National Formulary (BNF) 59 March 2010:

Alpha-blockers

Additional information interactions ([Alpha-blockers](#)).

The α_1 -selective alpha blockers, **alfuzosin**, **doxazosin**, **indoramin**, **prazosin**, **tamsulosin** and **terazosin** relax smooth muscle in benign prostatic hyperplasia producing an increase in urinary flow-rate and an improvement in obstructive symptoms.

Cautions

Since α_1 -selective alpha blockers reduce blood pressure, patients receiving antihypertensive treatment may require reduced dosage and specialist supervision. Caution is required in the elderly and in patients undergoing cataract surgery (risk

of intra-operative floppy iris syndrome). For **interactions** see Appendix 1 (alpha-blockers).

Contra-indications

Alpha-blockers should be avoided in patients with a history of postural hypotension and micturition syncope.

Side-effects

Side-effects of alpha₁-selective alpha blockers include drowsiness, hypotension (notably postural hypotension), syncope, asthenia, dizziness, depression, headache, dry mouth, gastro-intestinal disturbances, oedema, blurred vision, intra-operative floppy iris syndrome (most strongly associated with tamsulosin), rhinitis, erectile disorders (including priapism), tachycardia, and palpitations. Hypersensitivity reactions including rash, pruritus and angioedema have also been reported.

TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE

Additional information interactions ([Tamsulosin](#)).

Indications

see notes above

Cautions

see notes above

Driving

May affect performance of skilled tasks e.g. driving

Contra-indications

see notes above

Hepatic impairment

avoid in severe impairment

Renal impairment

use with caution if eGFR less than 10 mL/minute/1.73m²

Side-effects

see notes above

Dose

400 micrograms daily as a single dose

Segundo Gravas S, Melekos M. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? *Current Opinion in Urology* 2009, 19:49–54:

Sintomas do trato urinário baixo (LUTS) são classificados como sintomas de armazenamento (frequência urinária diurna, noctúria, urgência, incontinência urinária), sintomas de esvaziamento (jato lento, jato entrecortado ou espalhado, intermitência, atraso involuntário ou incapacidade de iniciar o jato urinário, jato forçado, gotejamento terminal), e sintomas pós-miccionais (sensação de esvaziamento vesical incompleto, gotejamento pós-micção).

Tradicionalmente, LUTS em homens têm sido atribuídos à próstata e termos como hiperplasia prostática benigna, obstrução prostática benigna, e obstrução à saída da bexiga têm sido usados para descrever a etiologia subjacente. No entanto, existe um crescente entendimento que a disfunção da bexiga também pode desempenhar uma função no desenvolvimento do LUTS. Sintomas de bexiga hiperativa em homens são frequentemente causados pela hiperatividade do detrusor, ou uma combinação de disfunção da bexiga e obstrução na saída da bexiga. LUTS em homens pode resultar de condições fisiopatológicas graves, mas esta revisão focará somente os sintomas causados por doença de próstata e disfunção de bexiga e fornecerá os mais recentes dados para o tratamento médico.

Can symptoms quality guide treatment? An approach

The present scheme (Fig. 1) on the initial medical treatment of male LUTS due to prostate involvement and bladder dysfunction outlines our thoughts to this controversial issue using clinical judgement and a consideration of safety. Although this scheme seems to represent a rather simplistic approach based on the predominant symptoms, it provides the latest trends on medical management of male LUTS and also knocks down the misconception that there is only one treatment path (marked by prostatic obstruction) for LUTS. However, it should be

underlined that a rigid subclassification of patients with LUTS is not feasible and urologists should be able to tune therapy on an individual basis taking also into account the patient's bother and preferences.

Figure 1 Initial medical treatment of male lower urinary tract symptoms based on predominant symptoms

5ARIs, 5 α -reductase inhibitors; ED, erectile dysfunction; LUTS, lower urinary tract symptoms; PDE5I, phosphodiesterase type 5 inhibitor; PSA, prostate specific antigen; PV, prostate volume; PVR, post-void residual urinary volume; Qmax, maximum flow rate.

Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2008 May 15;77(10):1403-10. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/20080515/1403.pdf>

Benign prostatic hyperplasia is a common condition affecting older men. Typical presenting symptoms include urinary hesitancy, weak stream, nocturia, incontinence, and recurrent urinary tract infections. Acute urinary retention, which requires urgent bladder catheterization, is relatively uncommon. Irreversible renal damage is rare. The initial evaluation should assess the frequency and severity of symptoms and the impact of symptoms on the patient's quality of life. The American Urological Association Symptom Index is a validated instrument for the objective assessment of symptom severity. The initial evaluation should also include a digital rectal examination and urinalysis. Men with hematuria should be

evaluated for bladder cancer. A palpable nodule or induration of the prostate requires referral for assessment to rule out prostate cancer. For men with mild symptoms, watchful waiting with annual reassessment is appropriate. Over the past decade, numerous medical and surgical interventions have been shown to be effective in relieving symptoms of benign prostatic hyperplasia. Alpha blockers improve symptoms relatively quickly. Although 5-alpha reductase inhibitors have a slower onset of action, they may decrease prostate size and alter the disease course. Limited evidence shows that the herbal agents saw palmetto extract, rye grass pollen extract, and pygeum relieve symptoms. Transurethral resection of the prostate often provides permanent relief. Newer laser-based surgical techniques have comparable effectiveness to transurethral resection up to two years after surgery with lower perioperative morbidity. Various outpatient surgical techniques are associated with reduced morbidity, but symptom relief may be less durable.

Considerando que não há informação diagnóstica completa, especialmente índice de fluxo máximo (Qmax) para se definir se o paciente poderia se beneficiar com anticolinérgicos ou combinação de alfabloqueadores + anticolinérgicos, e ainda que o paciente não apresentou resposta satisfatória com o uso de alfabloqueador (doxazosina), a CFT opina que a reintrodução de outro alfabloqueador (tansulosina), associado ou não à finasterida (inibidores da 5-alfaredutase) não trará benefício ao paciente.

A CFT gostaria de saber se o paciente foi encaminhado a um Serviço de Urologia com vistas em cirurgia para tratamento definitivo da HPB. Aparentemente, embora não tenha usado anticolinérgicos, parece que a opção terapêutica é a cirúrgica.

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de tansulosina 0,4 mg cápsula e embora não haja clareza quanto à prescrição de finasterida, a CFT também não autoriza a aquisição deste fármaco, pois não tem indicação conforme o algoritmo acima e aguarda manifestação do prescritor.

Encaminha-se para conhecimento e posterior remessa à C.R.S. SUDESTE - Assistência Farmacêutica.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME dutasterida 0,5 mg cápsula e tansulosina 0,4 mg cápsula para [homem], 80 anos.

Segundo o prescritor: “Pac. c/ Luts obstrutivo prostático moderado + HPB.” A solicitação não traz resultados de exames mencionados: PSA, urina tipo I, u.c [ureia e creatinina?], testosterona.

Diagnóstico CID-10: “N40” [Hiperplasia da próstata].

Considerações do British National Formulary 61 March 2011:

Alpha-blockers

The α_1 -selective alpha blockers, **alfuzosin**, **doxazosin**, **indoramin**, **prazosin**, **tamsulosin** and **terazosin** relax smooth muscle in benign prostatic hyperplasia producing an increase in urinary flow-rate and an improvement in obstructive symptoms.

Cautions

Since α_1 -selective alpha blockers reduce blood pressure, patients receiving antihypertensive treatment may require reduced dosage and specialist supervision. Caution is required in the elderly and in patients undergoing cataract surgery (risk of intra-operative floppy iris syndrome). For **interactions**, see Appendix 1 (alpha-blockers).

Contra-indications

Alpha-blockers should be avoided in patients with a history of postural hypotension and micturition syncope.

Side-effects

Side-effects of α_1 -selective alpha blockers include drowsiness, hypotension (notably postural hypotension), syncope, asthenia, dizziness, depression, headache, dry mouth, gastro-intestinal disturbances, oedema, blurred vision, intra-

operative floppy iris syndrome (most strongly associated with tamsulosin), rhinitis, erectile disorders (including priapism), tachycardia, and palpitations. Hypersensitivity reactions including rash, pruritus and angioedema have also been reported.

Dutasteride and finasteride

Dutasteride and **finasteride** are specific inhibitors of the enzyme 5 α -reductase, which metabolises testosterone into the more potent androgen, dihydrotestosterone. This inhibition of testosterone metabolism leads to reduction in prostate size, with improvement in urinary flow rate and in obstructive symptoms. Dutasteride and finasteride are alternatives to alpha-blockers (section 7.4.1) particularly in men with a significantly enlarged prostate. Finasteride is also licensed for use with doxazosin in the management of benign prostatic hyperplasia.

A low strength of finasteride is licensed for treating male-pattern baldness in men (section 13.9).

Cautions

Dutasteride and finasteride decrease serum concentration of prostate cancer markers such as prostate-specific antigen; reference values may need adjustment. Both dutasteride and finasteride are excreted in semen and use of a condom is recommended if sexual partner is pregnant or likely to become pregnant. Women of childbearing potential should avoid handling crushed or broken tablets of finasteride and leaking capsules of dutasteride.

Side-effects

The side-effects of dutasteride and finasteride include impotence, decreased libido, ejaculation disorders, and breast tenderness and enlargement.

Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol.* 2007 Fall;9(4):181-90.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213889/pdf/RIU009004_0181.pdf

Abstract

The evolution of alpha blocker therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH) has focused on improving convenience and tolerability. Indications for treating BPH include reversing signs and symptoms or preventing progression of the disease. The indication that most commonly drives the need for intervention is relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) with the intent of improving quality of life. Alpha blockers are the most effective, least costly, and best tolerated of the drugs for relieving LUTS. Four long-acting alpha 1 blockers are approved by the Food and Drug Administration for treatment of symptomatic LUTS/BPH: terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin. All are well tolerated and have comparable dose-dependent effectiveness. Tamsulosin and alfuzosin SR do not require dose titration. Alfuzosin, terazosin, and doxazosin have all been shown to be effective in relieving LUTS/BPH independent of prostate size.

Excerto do estudo acima:

Main Points

- The indications for treating benign prostatic hyperplasia (BPH) include reversing signs and symptoms (lower urinary tract symptoms [LUTS], incomplete bladder emptying, urinary tract infections, urinary retention, urosepsis, chronic renal insufficiency, and hematuria) or preventing progression of the disease.
- Four long-acting alpha 1 blockers are approved by the Food and Drug Administration for treatment of symptomatic LUTS/BPH: terazosin, doxazosin, tamsulosin, and alfuzosin. When comparing them, it is imperative to recognize that both efficacy and tolerability are dose dependent.
- Both terazosin and doxazosin lower blood pressure, but other classes of drugs are superior to alpha blockers as first-line therapy for hypertension, leading many to conclude that it should be treated independently in men with BPH.

- The ability of the 0.4 mg tamsulosin dose to achieve a clinically significant effect without the requirement for dose titration represented a unique advantage over the other approved alpha blockers, but this convenience came at the expense of ejaculatory dysfunction.
- The American Urological Association Guidelines Committee concluded that alfuzosin has comparable clinical efficacy to tamsulosin and the other approved alpha blockers but does not cause ejaculatory dysfunction.
- An episode of acute urinary retention is no longer an absolute indication for surgical intervention. Alpha blockers are a very reasonable initial option for managing acute urinary retention.

Veja-se este recente alerta:

FDA Drug Safety Communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm#.Tfy4BFaMjHE;email>

Safety Announcement

[6-9-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing healthcare professionals that the *Warnings and Precautions* section of the labels for the 5-alpha reductase inhibitor (5-ARI) class of drugs has been revised to include new safety information about the increased risk of being diagnosed with a more serious form of prostate cancer (high-grade prostate cancer). This risk appears to be low, but healthcare professionals should be aware of this safety information, and weigh the known benefits against the potential risks when deciding to start or continue treatment with 5-ARIs in men.

The new safety information is based on FDA's review of two large, randomized controlled trials—the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) and the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) trial—which evaluated daily use of finasteride 5 mg versus placebo for 7 years and daily use of dutasteride 0.5 mg versus placebo for 4 years, respectively, for the reduction in the risk of prostate cancer in men at least 50 years of age. The trials demonstrated an overall reduction in prostate cancer diagnoses with finasteride 5 mg and dutasteride treatment (see Data Summary below). This overall reduction was due to a decreased incidence of lower risk forms of prostate cancer. However, both trials showed an increased incidence of high-grade prostate cancer with finasteride and dutasteride treatment.

For more information about this safety issue, also refer to the Questions and Answers¹.

Facts about 5-ARIs

Drugs in this class are finasteride (marketed as Proscar [finasteride 5 mg] and Propecia [finasteride 1 mg]) and dutasteride (marketed as Avodart). Dutasteride is also available in combination with tamsulosin, under the brand-name Jalyn.

Proscar, Avodart, and Jalyn are approved to improve symptoms of an enlarged prostate gland (benign prostatic hyperplasia or BPH). Proscar and Avodart are also approved to reduce the risk of urinary retention or surgery related to an enlarged prostate.

Propecia is approved to treat male pattern hair loss.

Approximately 5 million male patients received a prescription for a 5-ARI between years 2002 to 2009. Of these, nearly 3 million patients were between the ages of 50 to 79 years.¹

Additional Information for Patients

Drugs in the 5-ARI class are finasteride and dutasteride. These drugs are marketed under the brand-names Proscar, Propecia, Avodart, and Jalyn.

Finasteride is available in two different strengths: Proscar 5 mg tablets and Propecia 1 mg tablets.

Discuss any questions or concerns about 5-ARIs with your healthcare professional.

Report any side effects you experience to the FDA MedWatch program, using the information at the bottom of the page in the "Contact Us" box.

Additional Information for Healthcare Professionals

Be aware that 5-ARIs may increase the risk of high-grade prostate cancer.

Prior to initiating therapy with 5-ARIs, perform appropriate evaluation to rule out other urological conditions, including prostate cancer, that might mimic benign prostatic hyperplasia (BPH).

Be aware that treatment with 5-ARIs causes an approximate 50% reduction in prostate-specific antigen (PSA) values by 6 months; however, individual patients receiving 5-ARIs may experience varying decreases in PSA values. Therefore, any confirmed increase in PSA while on a 5-ARI may signal the presence of prostate cancer and should be evaluated, even if that PSA is in the normal range of men not taking a 5-ARI.

Know that 5-ARIs are not approved for the prevention of prostate cancer.

Report any adverse events involving 5-ARIs to the FDA MedWatch program, using the information at the bottom of the page in the "Contact Us" box.

Data Summary

The PCPT was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in 18,882 men age 55 or older with a normal digital rectal examination and PSA levels ≤ 3 ng/mL. Men at higher risk for developing prostate cancer, such as those men with prior prostate biopsies demonstrating high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, were excluded from the study. The trial compared the use of finasteride 5 mg (n=9423) to placebo (n=9459) for the reduction in the risk of prostate cancer. Treatment was continued for seven years following randomization or until diagnosis of prostate cancer, initiation of treatment for BPH with a 5-ARI, or unacceptable side effects. The study protocol specified that transrectal ultrasound and sextant prostate biopsy were to be performed for an elevation in PSA level or an abnormal digital rectal examination during the study. All participants who were not previously diagnosed with prostate cancer were to undergo transrectal ultrasound and sextant core prostate biopsy after completing 7 years on study.

The results of the PCPT showed that men on the finasteride arm had a 26% overall lower risk of being diagnosed with prostate cancer when compared to the placebo arm ($p<0.0001$). The reduction in risk of prostate cancer was limited to Gleason score (GS) 6 or lower prostate cancers. However, there was an increased incidence of GS 8-10 prostate cancers with finasteride versus placebo (1.8% versus 1.1%, respectively).

The REDUCE trial was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of once daily dosing of dutasteride in reducing the risk of biopsy-detectable prostate cancer in men 50-75 years of age considered to be at increased risk for prostate cancer. The trial allocated 8231 men to receive either placebo ($n=4126$) or dutasteride 0.5 mg ($n=4105$) once daily for a total of four years. Prostate biopsies were performed at 2 years and 4 years. Unscheduled biopsies in addition to the protocol-mandated Year 2 or 4 biopsies were allowed if clinically indicated at the discretion of the investigator, but were discouraged.

The results of the REDUCE trial showed that men on dutasteride had a 23% overall lower risk of being diagnosed with biopsy detectable prostate cancer when compared to men on placebo ($p<0.0001$). This overall risk reduction was limited to a decrease in GS 6 or lower prostate cancers. In contrast, there was an increased incidence of GS 8-10 cancers with dutasteride versus placebo (1% versus 0.5%, respectively).

Data from the PCPT and REDUCE trials were discussed at the FDA's Oncologic Drugs Advisory Committee, held on December 1, 2010 (for complete safety reviews and background information discussed at this meeting see: December 1, 2010 AC meeting²).

References

1. SDI, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT). Years 2002-2009. Data extracted 5-24-11.

Recomenda-se o artigo:

Limitaciones en la prevención del cáncer de próstata. Gervas, J. SEMERGEN 2004; 30(9): 474-5. <http://www.equipoesca.org/actividades-preventivas/limitaciones-en-la-prevencion-del-cancer-de-prostata/>

Alertas da FDA – informações adicionais aos profissionais de saúde:

- Esteja ciente de que o 5-IAR pode aumentar o risco de câncer de próstata de alto grau.
- Antes de iniciar o tratamento com 5-IAR, realizar uma avaliação adequada para descartar outras condições urológicas, incluindo câncer de próstata, que podem imitar a hiperplasia benigna da próstata (HBP).
- Esteja ciente de que o tratamento com 5-IAR causa redução aproximada de 50% dos valores do antígeno prostático específico (PSA) por seis meses, embora possa ter variedade em cada paciente. Portanto, qualquer aumento no PSA confirmado durante o uso de um 5-IAR deve ser avaliado cuidadosamente, mesmo que o PSA esteja na faixa normal de homens que não tomam a 5-IAR.
- Saiba que os 5-IAR não estão aprovados para a prevenção do câncer de próstata.

DUTASTERIDA/TAMSULOSINA Una asociación que obedece más a intereses comerciales que clínicos. NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS Nº 180. 2011

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkpubl01/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/dutasterida_tamsulosina_ficha_c.pdf

Las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo tratado con dutasterida+tamsulosina que en los que recibieron sus componentes en monoterapia, no observándose diferencias en abandonos por reacciones adversas. La incidencia de efectos adversos cardiovasculares fue similar en todos los brazos del ensayo, aunque la insuficiencia cardiaca fue mayor en los pacientes tratados con tamsulosina (sola o combinada) y la de los trastornos de la libido (alteraciones en la eyaculación y disfunción eréctil) fue superior entre los pacientes que recibieron dutasterida (sola o combinada).

Existe escasa evidencia en cuanto a las ventajas de la administración de alfabloqueante+inhibidor de la enzima 5 α -reductasa (5 ARI). En el único estudio realizado, dutasterida+tamsulosina no ha conseguido demostrar claramente su superioridad frente a dutasterida en monoterapia y, en cuanto al coste, aunque esta asociación es más barata que la administración de ambos fármacos por separado, sigue siendo más cara que otras posibles combinaciones de alfabloqueante con 5-ARI

Existe escasa evidencia en cuanto a las ventajas de la administración de alfabloqueante+inhibidor de la enzima 5 α -reductasa (5 ARI). En el único estudio realizado, dutasterida+tamsulosina no ha conseguido demostrar claramente su superioridad frente a dutasterida en monoterapia y, en cuanto al coste, aunque esta asociación es más barata que la administración de ambos fármacos por separado, sigue siendo más cara que otras posibles combinaciones de alfabloqueante con 5-ARI.

La comercialización de esta asociación parece obedecer más a intereses comerciales que clínicos, al estar próxima la caducidad de la patente de dutasterida, con su consiguiente bajada de su precio. No hay evidencia de que la dutasterida ofrezca ninguna ventaja sobre la finasterida o de que la tamsulosina ofrezca ninguna ventaja sobre la terazosina, doxazosina o alfuzosina para usarlos combinados. Por otro lado, y siguiendo con los intereses comerciales, el hecho de que esta asociación no necesite visado, al contrario de lo que ocurre con la dutasterida y la finasterida en monoterapia, puede favorecer su uso en lugar de la combinación de otros principios activos igual de eficaces y más económicos, pero con la traba administrativa que supone el visado de inspección.

Para consulta em detalhes do comunicado, cujas conclusões foram transcritas acima, consulte-se:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/dutasterida_tamsulosina_informe.pdf

A síntese dos estudos acima desta combinação de doses fixas é:

FRASE RESUMEN: “Una asociación que obedece más a intereses comerciales que clínicos.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO.”

Segundo o estudo de Lepor, corroborado pelo estudo do Comitê de Avaliação de Novos Medicamentos do país basco, não há diferença significativa de eficácia e tolerabilidade entre os alfabloqueadores de longa ação e estas são dose dependentes, ou seja, é necessário o ajuste de dose. Ressalte-se que entre os quatro representantes da categoria farmacológica, atualmente disponíveis no mercado, a doxazosina é a que oferece um custo e tratamento mais baixo inclusive por ter versões genéricas. Da mesma forma, entre os inibidores da 5-alfa redutase, a finasterida tem menor custo e genéricos.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição da combinação de dose fixa de dutasterida 0,5 mg + tansulosina 0,4 mg cápsula, e recomenda a prescrição de doxazosina 2 mg comprimido e de finasterida 5 mg comprimido.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de tansulosina 0,4 mg cápsula para [homem], 67 anos, 72 kg, 1,66 m.

Diagnóstico CID-10: “N40” [Hiperplasia da próstata].”

[forneceu-se extratos do BNF e de Lepor et al citados no exemplo anterior]

“Os alfabloqueadores (alfuzosina, doxazosina, tansulosina) relaxam o músculo liso na hiperplasia prostática benigna produzindo aumento da velocidade do fluxo urinário e melhora os sintomas de obstrução conforme o BNF 61.

A CFT sugere neste caso, embora não tenham sido informadas comorbidades, a doxazosina em substituição à prescrição de tansulosina, uma vez que não há diferença significativa de eficácia e tolerabilidade entre os alfabloqueadores de longa ação e que estas são dose dependentes, ou seja, é necessário o ajuste de dose conforme o estudo acima. Ressalte-se que entre os quatro representantes da categoria farmacológica, atualmente disponíveis no mercado, a doxazosina é a que

oferece um custo e tratamento mais baixo inclusive por ter versões genéricas. Aguarda-se a manifestação do prescritor.”

FINASTERIDA G04CB01

Apenas 6(18,8%) das 32 solicitações de finasterida foram recusadas. Mostra-se dois exemplos.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de mesilato de finasterida 5 mg para [homem], 81 anos.

Conforme informações do prescritor:

“Dificuldade miccional com mictúria e próstata grande ao toque. Diagnóstico CID-10: HPB: N40 [Hiperplasia da próstata]. Tratamentos realizados: não há. Plano terapêutico proposto: finasterida 5 mg vo 1x/dia – uso contínuo.”

Considerações do British National Formulary 61 March 2011:

Dutasteride and finasteride

Dutasteride and **finasteride** are specific inhibitors of the enzyme 5 α -reductase, which metabolises testosterone into the more potent androgen, dihydrotestosterone. This inhibition of testosterone metabolism leads to reduction in prostate size, with improvement in urinary flow rate and in obstructive symptoms. Dutasteride and finasteride are alternatives to alpha-blockers (section 7.4.1) particularly in men with a significantly enlarged prostate. Finasteride is also licensed for use with doxazosin in the management of benign prostatic hyperplasia.

A low strength of finasteride is licensed for treating male-pattern baldness in men (section 13.9).

Cautions

Dutasteride and finasteride decrease serum concentration of prostate cancer markers such as prostate-specific antigen; reference values may need adjustment. Both dutasteride and finasteride are excreted in semen and use of a condom is recommended if sexual partner is pregnant or likely to become pregnant. Women of childbearing potential should avoid handling crushed or broken tablets of finasteride and leaking capsules of dutasteride.

Side-effects

The side-effects of dutasteride and finasteride include impotence, decreased libido, ejaculation disorders, and breast tenderness and enlargement.

FINASTERIDE

Indications

benign prostatic hyperplasia; male-pattern baldness in men ([section 13.9](#))

Cautions

see [notes above](#); also obstructive uropathy

Male breast cancer

Cases of male breast cancer have been reported. Patients or their carers should be told to promptly report to their doctor any changes in breast tissue such as lumps, pain, or nipple discharge

Side-effects

see notes above; also testicular pain, hypersensitivity reactions (including lip and face swelling, pruritus and rash); male breast cancer also reported (see Cautions above)

Dose

5 mg daily, review treatment at 3–6 months and then every 6–12 months (may require several months' treatment before benefit is obtained)

Clinical Evidence, acesso em 14/03/11.

What are the effects of medical treatments in people with benign prostatic hyperplasia?

5 alpha-reductase inhibitors

Beneficial

Alpha-blockers

What are the effects of herbal treatments in people with benign prostatic hyperplasia?

Likely to be beneficial		<u>Beta-sitosterol plant extract</u> <u>Saw palmetto plant extracts</u>
Unknown effectiveness		<u>Pygeum africanum</u> <u>Rye grass pollen extract</u>

What are the effects of surgical treatments in people with benign prostatic hyperplasia?

Beneficial		<u>Transurethral microwave thermotherapy (better than no surgery; unclear how it compares with other surgical techniques)</u> <u>Transurethral resection (improves symptoms compared with no surgery)</u>
Unknown effectiveness		<u>Transurethral resection (unclear how it compares with other surgical techniques)</u> <u>Transurethral resection versus transurethral needle ablation (unclear how it compares with no surgery or with other surgical techniques)</u>

To be covered in future updates

Open prostatectomy

Other alternative/complementary treatments

Bipolar plasmakinetic prostatectomy

Web publication date: 01 Apr 2006 (based on May 2005 search)

[Informou-se o alerta da FDA mencionado no segundo exemplo relativo a tratamento combinado de dutasterida e tansulosina.]

Por fim, recomenda-se o artigo:

Limitaciones en la prevención del cáncer de próstata. Gervas, J. SEMERGEN 2004; 30(9): 474-5. <http://www.equipoceca.org/actividades-preventivas/limitaciones-en-la-prevencion-del-cancer-de-prostata/>

A CFT solicita a avaliação urológica completa para considerar os benefícios da prescrição de finasterida 5 mg, conforme o alerta recente da FDA. Aguarda-se a manifestação do prescritor.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de finasterida 5 mg comprimido para [homem], 63 anos, 90 Kg, 1,65 m.

Segundo o prescritor, “Paciente com sintomas prostáticos obstrutivos e PSA elevados, (... ilegível) finasterida por melhora do padrão urinário. PSA: 7,94 USG: próstata 30 g. CID-10: “N40, I10” [N40 - Hiperplasia da próstata]”.

Em contato com a Urologia Paulistana da SMS: “A finasterida é usada para tratamento de média e longa duração, pois seus efeitos são observados após meses do início do tratamento. O paciente tem PSA elevado, que indica a necessidade de biópsia para diagnóstico diferencial com Adeno Ca de próstata. A finasterida provoca a diminuição do PSA, mascarando e retardando, eventualmente, o diagnóstico do câncer. Não acho indicado nesse caso a finasterida, se o objetivo é melhora dos sintomas, sugiro alfa bloqueadores, que agem mais rapidamente.”

A CFT em análise conjunta com a Urologia Paulistana, sugere o emprego de doxazosina 2 mg comprimido no tratamento dos “sintomas prostáticos obstrutivos” e também a fazer o diagnóstico diferencial.

Diante do exposto, a CFT não autoriza a aquisição de finasterida 5 mg comprimido neste momento e aguarda manifestação do prescritor.”

TERIPARATIDA H05AA02

Todas as seis solicitações de teriparatida no período de estudo não foram aprovadas. As razões estão expostas em exemplos a seguir.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de teriparatida (Forteo) injeção subcutânea caneta para [mulher], 78 anos.

[Forteo 250 mcg/mL caneta injetora descartável c/ cart. de 3,0 ml]

Segundo o prescritor: “Paciente pós-menopausa c/ 78 anos apresenta osteoporose Femur T- score 3,1, coluna T- score 2,9 fez uso de CaCO_3 + Vit D + bifosfonatos por 2 anos s/ sucesso apresentando risco de fraturas.”

Diagnóstico CID-10: M81.9 [M81.9 Osteoporose não especificada]

Exames de laboratório: Calciúria 6.6 mg/d; Ca sérico 9.5; Mg 2.2; D.O fêmur T – 3,1, coluna -3,2”.

Tratamentos realizados: “alendronato sódico 70 mg/sem. 2 anos, CaCO_3 + Vit D₃ 400 UI 2 anos”.

Plano terapêutico proposto: “teriparatida 2 anos”.

Considere-se o excerto de Garcia FM et al. Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica. BIT: Volumen 17, número 4. Agosto - octubre 2009. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/D

[ocumentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/BIT+17+4.htm](#)

Criterios de intervención con fármacos

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para prevenir fracturas con fármacos?

La evidencia relacionada con la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas es muy abigarrada. La revisión sistemática para la preparación de la guía NICE89 de septiembre de 2008 incluye más de 100 artículos. Muchos estudios se han desarrollado en varias partes, se han duplicado parcialmente, han tenido seguimientos posteriores, han separado subgrupos o han incluido poblaciones correspondientes a varios

estudios (*pooled*), entre otras complejidades. La labor de ordenar la evidencia es pues fundamental. Se listan a continuación por su acrónimo los grandes ensayos clínicos frente a placebo que finalmente condicionan las recomendaciones, aclarando que de algunos de ellos, como se ha dicho, existen varias publicaciones y evoluciones: alendronato (FIT, Liberman y FOSIT), risedronato (VERT y HIP), ibandronato (Chesnut), raloxifeno

(MORE), ranelato de estroncio (TROPOS y SOTI), teriparatida (Neer), calcitonina (PROOF)82-4,86-7.

La importancia clínica de la osteoporosis radica en ser un factor de riesgo de fracturas y el objetivo de su tratamiento es la prevención de fracturas, fundamentalmente las de cadera por su relevancia clínica. Sin embargo, la eficacia preventiva de los fármacos antiosteoporóticos, según las evidencias disponibles, es muy limitada, tanto en grupos de población como en tamaño del efecto.

En mujeres sin antecedente de fractura ningún fármaco ha demostrado eficacia consistente en la reducción de incidencia de fracturas de cadera o no vertebrales. Los datos de subgrupos de pacientes sugieren que el alendronato podría reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis en un 1%. El riesgo de fracturas vertebrales se reduce con alendronato y raloxifeno en torno al 2% y

con ranelato de estroncio um 8,2% (dato de subgrupo, y con mayor riesgo basal que los ensayos con bifosfonatos)^{82-4,86-7}.

En mujeres con fractura previa, en algunos ensayos se logran reducciones de fractura de cadera del 1%, no vertebrales del 2% y vertebrales del 6%, aproximadamente.

Ha de insistirse en que la validez de los ensayos clínicos y de sus resultados es también limitada (pérdidas importantes, datos de subgrupo, análisis conjunto de datos (estudios *pooled*), significación estadística en el límite), lo que hace difícil valorar la relevancia clínica y la efectividad de estos fármacos^{82-4,86-7}.

Que en este campo existe una clara falta de relación entre las evidencias y las correspondientes recomendaciones se demuestra por la enorme disparidad de éstas. No son fáciles de resumir con precisión ni es nuestro objetivo. Baste decir que se pueden encontrar consensos (los norteamericanos de *The North American Menopause Society* NAMS90 y *Nacional Osteoporosis Foundation*

NOF91) que recomiendan tratamiento farmacológico en cualquier mujer mayor de 50 años (e incluso varón⁹¹) con osteoporosis densitométrica y/o antecedentes de fractura, así como en osteopenias con factores de riesgo. Al mismo tiempo, también hay consensos que restringen la intervención a mayores de 60-65 años que tengan además de antecedentes de fractura, osteoporosis y, a veces, algún factor de riesgo. En estos casos, suelen limitar la intervención en mujeres sin fractura a los casos de osteoporosis con diversos factores de riesgo con criterios más o menos estrictos en función de la edad y en ningún caso recomiendan el tratamiento de la osteopenia (caso de los consensos españoles de la Comunidad de Madrid⁸² o el conjunto de varias sociedades científicas y el Centro Cochrane Iberoamericano⁸⁷, y también, básicamente, las guías NICE⁸³⁻⁴).

Pero bien podría deducirse de las evidencias que no estaría justificado el uso de fármacos en mujeres que no han sufrido fractura, pues no se evitan fracturas de cadera. Se debe insistir periódicamente en la instauración de medidas que eviten caídas, y en las medidas higiénico dietéticas: en una amplia cohorte de mujeres seguida durante 12 años, pasear 4 horas a la semana redujo a la incidencia de fractura de cadera en 1,5% (RAR)⁹². Incluso, también estaría de acuerdo con las

evidencias um enfoque más restrictivo en el uso de fármacos em mujeres con antecedentes de fractura.

No SUS existe protocolo para o tratamento da osteoporose e os fármacos calcitonina e raloxifeno fazem parte da Lista do Componente Especializado. Não há informação se foram utilizados.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_osteoporose_livro_2002_.pdf

Solicita-se ao prescriptor o exame de BIT (Boletín de información terapêutica) de Navarra cujo excerto está acima e da diretriz do Ministério da Saúde para reavaliação deste caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de teriparatida 250 mcg (Forteo) injeção, período de tratamento: “24 meses” para [mulher], 80 anos, 45 kg, 1,60 m. [Forteo 250 mcg/mL caneta injetora descartável].

Segundo informação do prescriptor: CID-10 “M80 (osteoporose com fratura patológica)”.

A Coordenadora médica do AMA Especialidade Parque Peruche, em resposta à Comissão Farmacoterapêutica fls. 07, que recomendava, e continua recomendando o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento da osteoporose, Portaria SAS/MS nº 470, de 23 de julho de 2002, que é a referência do SUS para o tratamento dessa doença. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35490&janela=1 argumenta, confundindo o Protocolo acima e o artigo de Wannmacher L. Teriparatida: o real valor. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Vol. 4, nº 3, fevereiro de 2007 (ver cópia anexada enviada pela Unidade), que a teriparatida teria indicação neste caso.

1) Não se informa com precisão o lugar da fratura vertebral, bem como em qual dos punhos.

2) A teriparatida não faz parte do Protocolo mencionado para o tratamento da osteoporose.

3) O artigo de Wannmacher considera que teriparatida não é fármaco de escolha para tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas, indicando-se apenas em pacientes com alto risco para fraturas vertebrais e refratariedade ao tratamento convencional. Ademais, não se demonstrou diferenças significantes de eficácia na prevenção de fraturas entre teriparatida, assim como raloxifeno e bifosfonatos comparados entre si.

Abaixo, resumo recente de artigo de meta-análise de ensaios clínicos controlados ao acaso que confirma o artigo de Wannmacher e a ausência de teriparatida no Protocolo de tratamento de osteoporose, pois são necessários mais estudos para se avaliar a efetividade deste fármaco:

Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2012 Feb;66(2):199-209.

Source

Department of Orthopaedics, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China.

Abstract

To determine the efficacy of teriparatide supplementation for improving bone mineral density (BMD) and fracture risk in postmenopausal osteoporosis and if effects vary with factors. We identified eight randomised controlled trials ($n = 2388$) using electronic databases, supplemented by a hand-search of the reference lists. All trials aimed to evaluate the efficacy of daily subcutaneous teriparatide injection in postmenopausal osteoporosis. The main outcomes were fracture risk and percentage change of BMD from baseline. Data were pooled by employing a random-effect model. In trials that reported BMD as an outcome, treatment was associated with an increase of bone mass of 8.14% [95% confidence interval (CI): 6.72-9.55%; eight trials, $n = 2206$] in spine and 2.48% (95% CI: 1.67-3.29%; seven trials, $n = 1303$) at the hip. In trials that reported fracture as an outcome,

treatment was associated with a 70% risk reduction in vertebral fractures (risk ratio 0.30, 95% CI: 0.21-0.44; three trials, n = 1452) and 38% risk reduction in non-vertebral fractures (risk ratio 0.62, 95% CI: 0.44-0.87; three trials, n = 1842). The PTH treatment with total calcium intake more than 1500 mg was related to a significant increase in BMD gains at total hip (1.40% vs. 3.72%; p = 0.004). However, long-term duration did not appear to contribute to differences in responsiveness to teriparatide. Evidence supports the use of teriparatide in treatment of women with postmenopausal osteoporosis who are at risk for fracture. Further studies directly comparing concurrent therapy and calcium supplement with long-term duration are warranted.

Recomenda-se também o exame de: Eisman J et al. Osteoporosis: a literature review of recent evidence in postmenopausal women and older men The Royal Australian College of General Practitioners, Australia. February 2010

<http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases/osteoporosis/literaturereview>

Ademais, a solicitação carece de informação clínica detalhada. No entanto, a CFT reitera que de acordo com a orientação do Gabinete da SMS é indispensável que seja considerado sempre a aplicação de protocolos estabelecidos no país (documento referido acima) e fármacos que não constem destes protocolos (Ministério da Saúde ou Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo) não serão analisados.”

HILANO M01AX, GLICOSAMINA M01AX05 + CONDROITINA M01AX25, DIACEREÍNA M01AX21

Todos estes fármacos solicitados para o tratamento de osteoartroses, respectivamente 6, 38 e 11 vezes, foram indeferidos. As principais razões são apresentadas abaixo.

HILANO

Acrescente-se às 6 solicitações de hilano, outras 4 de hialuronato de sódio M09AX01, que se referem ao mesmo tipo de prescrição, e igualmente indeferidas.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de hilano (Synvisc), “1 ampola – (única apresentação)”, posologia: “1 ampola intra-articular 1x/ semana (3 doses por ciclo), período de tratamento: 1 ano – 01 ciclo de 3 doses a cada 6 meses (2 joelhos)” para [homem], 82 anos, 60 kg, sem menção de altura.

Conforme fabricante, existem duas apresentações de Synvisc: Synvisc® (hilano G-F 20) e Synvisc-One (hilano G-F 20):

Excerto da bula de Synvisc® (hilano G-F 20), Genzyme

DESCRIÇÃO

Synvisc® (hilano G-F 20) é um líquido estéril, apirogênico, elastoviscoso, que contém hilanos. Os hilanos são derivados do hialuronano (sal sódico do ácido hialurônico) e consistem em unidades repetidas de dissacarídeos de Nacetilglucosamina e glucuronato de sódio. O hilano A possui um peso molecular médio de aproximadamente 6.000.000 e o hilano B é um gel hidratado. O Synvisc contém hilano A e hilano B (8,0 mg $\pm$ 2,0 mg por mL) em solução fisiológica de cloreto de sódio tamponada (pH 7,2 $\pm$ 0,3).

CARACTERÍSTICAS

Synvisc é biologicamente semelhante ao hialuronano. O hialuronano é um componente do líquido sinovial, responsável por sua viscoelasticidade. As propriedades mecânicas

(elastoviscosas) do Synvisc são, entretanto, superiores àsquelas do líquido sinovial e das soluções de hialuronano de concentrações comparáveis. O Synvisc tem a 2,5 Hz

uma elasticidade (módulo de armazenamento G') de 111 $\pm$ 13 Pascals (Pa) e uma viscosidade (módulo de perda G'') de 25 $\pm$ 2 Pa. A elasticidade e a viscosidade do líquido

sinovial do joelho de indivíduos entre 18 e 27 anos de idade, medidas com método comparável, a 2,5 Hz são G' = 117 $\pm$ 13 Pa e G'' = 45 $\pm$ 8 Pa. Os hilanos se

degradam no corpo pela mesma via que o hialuronano, e os produtos da degradação não são tóxicos.

INDICAÇÕES E USO

- Synvisc é um suplemento e substituto temporário do líquido sinovial.
- Synvisc é benéfico para pacientes em qualquer estágio de patologia articular.
- Synvisc é mais eficaz em pacientes que estejam usando ativa e regularmente a articulação afetada.
- Synvisc só é indicado para administração intra-articular a ser efetuada por um médico, para o tratamento da dor associada à osteoartrite do joelho, do quadril, do tornozelo e do ombro.

Synvisc alcança seu efeito terapêutico através da viscosuplementação, um processo no qual os estados fisiológico e reológico dos tecidos da articulação artrítica são restaurados. A viscosuplementação com Synvisc é um tratamento para diminuir a dor e o desconforto,

permitindo um movimento mais amplo da articulação. Estudos *in vitro* demonstraram que Synvisc protege as células da cartilagem contra determinadas lesões físicas e químicas.

CONTRAINDICAÇÕES

- Se houver estase venosa ou linfática no membro afetado, Synvisc não deverá ser injetado na articulação.
  - Synvisc não deve ser usado em articulações infectadas ou gravemente inflamadas, ou em
- pacientes com doenças de pele ou infecções no local da injeção.

CONTEÚDO POR mL

Cada 1 mL contém: 8,0 mg de hialano, 8,5 mg de cloreto de sódio, 0,16 mg de hidrogênio fosfato dissódico, 0,04 mg de diidrogênio fosfato de sódio hidratado e água para injeção q.s.

APRESENTAÇÃO

Synvisc é comercializado em uma seringa de vidro de 2,25mL contendo 2 mL de Synvisc. O conteúdo da seringa é estéril e apirogênico. Armazenar entre +2°C e +30°C. Não congelar.

Excerto da bula de Synvisc-One:

CONTEÚDO POR mL

Cada mL contém: 8,0 mg de hilano, 8,5 mg de cloreto de sódio, 0,16 mg de fosfato dissódico

hidrogenado, 0,04 mg de dihidrogenofosfato de sódio hidratado, água para injetáveis q.s..

APRESENTAÇÃO

O conteúdo de cada seringa é estéril e apirogênico. Conservar entre +2°C e +30°C. Não congelar. Synvisc-One (hilano G-F 20) é fornecido em uma seringa de vidro de 10 mL contendo 6 mL de hilano G-F 20.

*Synvisc (hilano G-F 20) é um regime de tratamento 3 x 2 mL fornecido em uma seringa de

2,25 mL. O Synvisc é administrado por injeção intra-articular uma vez por semana (intervalo de uma semana) num total de três injeções.

O prescritor informou que:

História clínica:

“Paciente com dor crônica em joelhos, RX - OA grave em joelhos”.

Diagnósticos (Cid 10):

“M17.9 [Gonartrose não especificada]

Exames de laboratório: “RX”

Tratamentos realizados:

“AINES + Analgésicos + fisioterapia”

Plano terapêutico proposto:

Nada consta

Com relação à efetividade do ácido hialurônico e seus derivados, que incluem o hialano G-F 20, no tratamento de artrose de um segmento articular definido (joelho, quadril), examine-se excerto da revisão de Sanfélix-Gimeno G et al Efectividad de los fármacos utilizados como modificadores de la enfermedad artrósica. Med Clin (Barc). 2008;130(12):463-5. Disponível: <http://external.doyma.es/pdf/2/2v130n12a13118109pdf001.pdf>

Ácido hialurónico

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en la Cochrane²² que evalúa los efectos como DMOAD de los suplementos viscosos, como el AH y derivados, en la rodilla. Los autores incluyen 3 ECA¹⁶⁻¹⁸, que, sin embargo, no dan una medida de efecto global, y analizan los ensayos por separado, debido a la heterogeneidad de los productos que contienen AH y a discrepancias entre los resultados descritos en los ECA y los calculados por Bellamy et al²² (por ello las características de los mismos y las medidas de resultado se dan por separado en las tablas 1 y 2).

Los ECA de Listrat et al¹⁶ y Pham et al¹⁸ no encuentran diferencias entre el AH y el placebo. En el ensayo de Jubb et al¹⁷ tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas al analizar la AEA, pero sí, al analizar por subgrupos, en los pacientes con una AEA basal mayor o igual a 4,6 mm. Bellamy et al²², por el contrario, observan diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la AEA al analizar el ECA de Jubb et al¹⁷, y no observan diferencias en el análisis estratificado.

TABLA 4
Propuesta de niveles de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) para los medicamentos con potencial efecto como fármacos modificadores de la enfermedad artrósica (DMOAD)

	Rodilla		Cadera	
	NEa	GRb	NEa	GRb
Sulfato de glucosamina				
RAE	1a	A	SD	SD
DMOAD	ENE	ENE	ENE	ENE
Condroitín sulfato				
RAE	1a	A	SD	SD
DMOAD	ENE	ENE	ENE	ENE
Ácido hialurónico				
RAE	3a	C	SD	SD
DMOAD	ENE	ENE	ENE	ENE
Diacereína				
RAE	ENE	ENE	1b	A
DMOAD	ENE	ENE	ENE	ENE

a1a: metaanálisis de ECA sin resultados contradictorios; 1b: al menos un ECA bien diseñado sin resultados contradictorios; 2a: al menos un estudio controlado con aleatorización; 2b: al menos un estudio cuasi experimental; 3a: al menos un ECA/metaanálisis bien diseñado, pero en el mismo ECA o en otros, o en el mismo metaanálisis, los resultados no se confirman utilizando la misma o diferente medida para valorar el efecto; 3b: estudios descriptivos (comparativos, correlacionales, caso-control). bGrado A: NE = 1; grado B: NE = 2; grado C: NE = 3. ENE: eficacia no establecida; RAE: retraso de alteración estructural; SD: sin datos.

22 Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD005321.

Discusión

Para calificar a un fármaco de DMOAD (tabla 3) es necesario demostrar que detiene, enlentece o incluso revierte el deterioro del cartílago, es decir, retrasa o repara las alteraciones estructurales a las que conduce la enfermedad, y que, por tanto, previene o reduce el número de episodios finales de enfermedad (necesidad de artroplastia). Para medir este efecto pueden utilizarse la visión artroscópica y la biopsia dirigida del cartílago (método intervencionista y caro), la resonancia magnética (técnica aún no suficientemente validada y cara, pero con prometedor futuro) o La medición en radiografía simple (cadera y/o rodilla en bipedestación) de la AEA mediante lupa de aumento. Esta última es la medida de resultado más utilizada^{8,9} y, a pesar de ser un método validado y aceptado, se considera una medida indirecta de la disminución del grosor del cartílago que se ve influida por muchas variables que pueden alterar los resultados²⁴.

El SG y el CS¹³⁻¹⁵ han demostrado que enlentecen la pérdida de AEA en la rodilla. El AH presenta resultados discrepantes^{16-18,22} y la diacereína ofrece resultados positivos en la cadera, pero no en rodilla²³. El enlentecimiento de la pérdida de la AEA o de la disminución significativa de ésta puede considerarse un retraso de la alteración estructural del cartílago.

Sin embargo, ninguno de los fármacos analizados ha demostrado modificar el resultado final de la artrosis como mecanismo de destrucción articular ni disminuir la necesidad de artroplastias.

Así pues, a pesar de que se observan importantes diferencias entre los fármacos, los resultados de los estudios, junto con las peculiaridades de este tipo de medición indirecta, hacen que la evidencia sobre estos fármacos como DMOAD no sea concluyente.

El empleo de técnicas más precisas para la medición de La AEA, la utilización y validación de marcadores biológicos que indiquen el estancamiento del deterioro del cartílago articular y/o estudios de larga duración que valoren como objetivo final la artroplastia, con indicaciones precisas para su realización⁷, son algunas de las necesidades futuras para estudiar el potencial efecto como DMOAD de estos y otros fármacos.

En la tabla 4 se recogen el nivel de evidencia y el grado de recomendación de estos fármacos como DMOAD o fármacos que retrasan la alteración del daño estructural que proponen los autores teniendo en cuenta los resultados de los estudios referidos y las consideraciones a ellos mismos expuestas en esta discusión.

Conclusões de Bellamy Nicholas, Campbell Jane, Welch Vivian, Gee Travis L, Bourne Robert, Wells George A. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2

<http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD005321&lib=COC>

Authors' conclusions

Based on the aforementioned analyses, viscosupplementation is an effective treatment for OA of the knee with beneficial effects: on pain, function and patient global assessment; and at different post injection periods but especially at the 5 to 13 week post injection period. It is of note that the magnitude of the clinical effect, as expressed by the WMD and standardised mean difference (SMD) from the RevMan 4.2 output, is different for different products, comparisons, timepoints, variables and trial designs. However, there are few randomised head-to-head comparisons of different viscosupplements and readers should be cautious, therefore, in drawing conclusions regarding the relative value of different products. The clinical effect for some products, against placebo, on some variables at some timepoints is in the moderate to large effect-size range. Readers should refer to relevant tables to review specific detail given the heterogeneity in effects across the product class and some discrepancies observed between the RevMan 4.2 analyses and the original publications. Overall, the analyses performed are positive for the HA class and particularly positive for some products with respect to certain variables and timepoints, such as pain on weight bearing at 5 to 13 weeks postinjection.

Segundo o Clinical Evidence (acesso em 16/12/10),

What are the effects of non-surgical treatments for osteoarthritis of the knee?

Beneficial		Exercise and physiotherapy (pain relief and improved function) NSAIDs (oral) for short term pain relief

Likely to be beneficial		Corticosteroids (intra-articular — short-term pain relief) Hyaluronan (intra-articular) Joint bracing NSAIDs (topical) for short-term pain relief Simple oral analgesics (short-term pain relief only) Taping
Trade off between benefits and harms		Opioid analgesics
Unknown effectiveness		Acupuncture Capsaicin Chondroitin Education (to aid self management) Glucosamine Insoles

What are the effects of surgical treatments for osteoarthritis of the knee?

Likely to be beneficial		Knee replacement Osteotomy

Hyaluronan (intra-articular)

In this section:

Summary | Benefits | Harms | Comment

Summary

Pain

Compared with placebo Intra-articular hyaluronan and hyaluronan derivatives may improve pain and function compared with placebo at up to 13 weeks after injection, but may have no longer-term benefits (low-quality evidence).

Compared with intra-articular corticosteroids Hyaluronan may be more effective than intra-articular corticosteroids at reducing pain at 5–13 weeks, although they may be as effective as each other in the shorter term (very low-quality evidence).

For GRADE evaluation of interventions for osteoarthritis of the knee, see table.

Benefits

Hyaluronan versus placebo:

We found two systematic reviews [51] [52] and two subsequent RCTs. [53] [54] The first systematic review (search date 2006) [51] compared intra-articular hyaluronan and hyaluronan derivatives versus intra-articular placebo. It found that hyaluronan significantly improved weight-bearing pain compared to placebo between 1 and 26 weeks (1 to 4 weeks postinjection [22 RCTs]: WMD -7.7 , 95% CI -11.3 to -4.1 , $P < 0.0001$; 5 to 13 weeks postinjection [17 RCTs]: WMD -13.0 , 95% CI -17.8 to -8.2 , $P < 0.00001$; 14 to 26 weeks postinjection [9 RCTs]: WMD -9.0 , 95% CI -14.8 to -3.2 , $P = 0.002$). There was no improvement at 45 to 52 weeks postinjection [3 RCTs]. It found a significant improvement in the Lequesne Index at 1 to 4 weeks postinjection (4 RCTs, WMD -0.8 , 95% CI -1.5 to -0.2 , $P = 0.02$) and at 5 to 13 weeks postinjection (4 RCTs, WMD -1.4 , 95% CI -2.0 to -0.7 , $P < 0.0001$), but no significant difference at 14 to 26 weeks postinjection or later. The second review (search date 2004, 11 RCTs, 1443 people) [52] compared hyaluronan injection with placebo and only included trials in

which pain was measured by visual analogue scales for active treatment and placebo. It reported that hyaluronic acid injections were moderately effective in relieving knee pain in patients with osteoarthritis at 5 to 7 and 8 to 10 weeks post-injection, but not at 15 to 22 weeks (visual analogue pain score difference between hyaluronic acid injections and placebo: 4.4 at 1 week, 95% CI 1.1 to 7.2 v 17.7 at 5 to 7 weeks, 95% CI 7.5 to 28.0 v 18.1 at 8 to 12 weeks, 95% CI 6.3 to 29.9; P value not reported). The first subsequent RCT (255 people with knee osteoarthritis) compared “appropriate care” with or without either a single or repeat course of a hyaluronan derivative over one year. [53] It found that either single or repeated treatments of the hyaluronan derivative significantly reduced WOMAC pain scores compared with appropriate care. It also found no significant difference between single or repeated treatments of hyaluronan (difference between single course and appropriate care -27.5, $P < 0.0001$; difference between repeat course and appropriate care -21.0, $P = 0.0042$; difference between single course and repeat course -6.5, $P = 0.6593$). The second subsequent RCT (106 people with radiologically confirmed knee osteoarthritis) compared hyaluronan derivative injections versus saline injections. [54] It found that hyaluronan derivative injections produced significantly greater mean improvement in WOMAC pain scores compared with saline after 3 weeks (mean reduction in WOMAC pain scores: 8 with hyaluronan derivative v 3 with saline; $P < 0.02$) However, differences did not persist at 6 weeks (mean reduction in WOMAC pain scores: 8 for hyaluronan derivative v 8 for saline).

Hyaluronan versus corticosteroids:

See benefits of corticosteroids (intra-articular).

Harms

The systematic reviews did not find any significant differences between the hyaluronan/hyaluronan derivative and placebo groups for overall serious adverse events, potentially treatment-related adverse events, local skin reactions, or gastro-intestinal complaints. [53] [54] . The subsequent RCTs reported adverse effects that were mainly mild to moderate in intensity, and reported no difference in the likelihood of adverse effects between active and control treatments. [53] [54]

Comment

Because hyaluronan and hyaluronan derivative products differ in their molecular weight, concentration, treatment schedule, and mode of production, the systematic review also presented the results by product. [55] The hyaluronan derivatives used in the RCTs consisted of cross-linked hyaluronan. The authors of the review [55] noted that the class-based analysis could either underestimate or overestimate the performance of individual products. Given the heterogeneity in effects across the product classes, readers were advised to review by product analyses.

Clinical guide:

There is a large body of evidence to suggest that that hyaluronan injections provide clinically important relief from symptoms of osteoarthritis of the knee for up to 6 months after initial injections. However, there is no evidence on the effectiveness of subsequent courses of hyaluronan, and if diminishing returns exist.

References

Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. Search date 2006; primary sources Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, and hand searches of reference lists of retrieved articles.

Modawal A, Ferrer M, Choi HK, et al. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005;54:758–767.

Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage / OARS., Osteoarthritis Research Society* 2005;13:111–119.

Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:951–956.

Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2003; primary sources Medline, Embase, Premedline, Current Contents, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and hand searches of specialised journals and reference lists.

Web publication date: 01 Sep 2007 (based on October 2006 search)

De acordo com o Clinical Evidence, a efetividade dos produtos à base de hialuronato podem produzir alívio da dor até 6 meses na osteoartrite de joelho, mas não há benefício comprovado além disso. Ademais, segundo Sanfélix-Gimeno G et al o ácido hialurônico apresenta resultados discrepantes quanto à AEA (amplitude do espaço articular), medida que valoriza a efetividade dos fármacos modificadores de doença artrósica (DMOAD).

Ainda segundo o British National Formulary 60 September 2010:

Osteoarthritis and soft-tissue disorders

For pain relief in osteoarthritis and soft-tissue disorders, **paracetamol** (section 4.7.1) should be used first and may need to be taken regularly. A **topical NSAID** (section 10.3.2) or topical **capsaicin** 0.025% (section 10.3.2) should also be considered, particularly in knee or hand osteoarthritis. An **oral NSAID** (section 10.1.1) can be substituted for, or used in addition to, paracetamol. If further pain relief is required in osteoarthritis, then the addition of an **opioid** analgesic (section 4.7.2) may be considered, but with a substantial risk of adverse effects; however, an opioid analgesic should be considered before a NSAID in patients taking low-dose aspirin. For advice on the prophylaxis and treatment of NSAID-associated gastro-intestinal ulcers, see section 1.3.

Intra-articular **corticosteroid** injections (section 10.1.2.2) may produce temporary benefit in osteoarthritis, especially if associated with soft-tissue inflammation.

Non-drug measures, such as weight reduction and exercise, should also be encouraged.

Glucosamine (section 10.1.5) and **rubefaciants** (section 10.3.2) are not recommended for the treatment of osteoarthritis.

Hyaluronic acid and its derivatives are available for osteoarthritis of the knee, but are not recommended. Sodium hyaluronate (Durolane®, Euflexxa®, Fermathron®, Hyalgan®, Orthovisc®, Ostenil®, Suplasyn®, Synocrom®, Synopsis®) or hylan G-F 20 (Synvisc®) is injected intra-articularly to supplement natural hyaluronic acid in the synovial fluid. These injections may reduce pain over 1–6 months, but are associated with a short-term increase in knee inflammation.

Conforme o BNF 60 o ácido hialurônico e seus derivados estão disponíveis para a osteoartrose do joelho, mas não são recomendados. Hialuronato de Sódio (Durolane ®, EUFLEXXA ®, Fermathron ®, Hyalgan ®, ORTHOVISC ®, Ostenil ®, Suplasyn ®, Synocrom ®, Sinopse ®) ou hylan GF 20 (Synvisc ®) é injetado por via intra-articular para suplemento do ácido hialurônico natural no líquido sinovial. Estas injeções podem reduzir a dor durante 1-6 meses, mas estão associados a um aumento de curto prazo na inflamação do joelho, de modo que os benefícios podem não superar os riscos.

O parecer da CFT é o de que se deve tentar tratamentos não farmacológicos como exercícios e fisioterapia assistidos, considerando-se também que a idade proecta do paciente desaconselha a instituição de tratamentos invasivos. Assim, a CFT não autoriza a aquisição de hilano (Synvisc) neste caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de hilano (Synvisc), “3 mL ampola” [segundo fabricante, seringa de vidro de 2,25mL contendo 2 mL de Synvisc], posologia: “3 ampolas intra-articular em cada joelho, período de tratamento: “3 semanas” para [mulher], 44 anos, 49 kg, 1,54 m, [IMC 20,66].”

[Apresentaram-se as bulas do produto, conforme exemplo acima.]

“O prescritor informou que:

História clínica:

“Paciente com gonartrose sem condições clínicas para artroplastia. Dor intensa. Sem melhora com tratamento (ilegível). Solicito medicamento para viscosuplementação”.

Diagnósticos (Cid 10):

“M17.1 [Outras gonartroses primárias

Gonartrose primária:

- SOE
- unilateral] gonartrose”

Exames de laboratório: “Rx de gonartrose grave”

Tratamentos realizados:

“Analgésico, fisioterapia, infiltração com corticóide”

Plano terapêutico proposto:

“Infiltração em cada joelho 1x/ semana por 3 semanas”

Outras informações:

“Cardiopatia grave. Sem condições cirúrgicas”

[Dispôs-se os argumentos de Sanfélix-Gimeno et al, Bellamy et al, Clinical Evidence e de BNF, mencionados no exemplo anterior, com a seguinte conclusão.]

“ou seja, os benefícios quando existem, não superam os riscos, e neste caso deve-se ter cautela em razão de sua condição de cardiopata grave. Nosso parecer é o de que deve-se tentar tratamentos não farmacológicos como exercícios e fisioterapia assistidos. Assim, a CFT não autoriza a aquisição de hilano (Synvisc) neste caso.”

GLICOSAMINA + CONDROITINA

As solicitações de produtos contendo os dois fármacos parecem estar diminuindo, pois foram, respectivamente, 9, 16, 9, 3, de 2010 a 2013. Os principais argumentos têm relação com os apresentados nos exemplos sobre hilano (hialuronato de sódio), mas novos argumentos para o indeferimento foram acrescentados com o passar do tempo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME **repetida** (antes o pedido foi administrativo à Secretaria de Estado da Saúde e era sobre o produto Dinaflex e que está respondido às fls. 12-13) de sulfato de glicosamina 1,2 g+ sulfato de condroitina 1,5 g, nome comercial: Condroflex para [mulher], 57 anos.

Conforme informações do prescritor:

Item 1. “Possui cervicalgia; dorsalgia crônica e lombalgia crônicas, tr/º mais de 02 anos. Possui depressão(seguimento c/ psiquiatra).”

Item 2. Diagnósticos: F32.2 [Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos], M54.2 [Cervicalgia], M54.3 [Ciática], M54.5 [Dor lombar baixa], a outra CID M está ilegível.

Item 3. Exame de laboratório: “(RX: 22/10/09) RX compatível com osteoartrose (...ilegível) (múltiplas: coluna dorso/lombar.

Item 4. Tratamentos realizados: “1. analgésicos: dipirona + paracetamol, 2. Anti-inflamatórios – diclofenaco, (... ilegível) 50 mg (até 3x dia), 3. Antidepressivos (seguimentos c/ psiquiatria) – cloridrato de amitriptilina (até 75 mg / noite), 4. Fisioterapia + hidroginástica.

Item 5. Plano terapêutico proposto (farmacológico e não farmacológico): sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina, analgésico + relaxante muscular, antidepressivo tricíclicos, fisioterapia/ hidroginástica.”

Excerto da primeira resposta da CFT:

“Observe-se que conforme bula de Dinaflex, o princípio ativo é sulfato de glicosamina pó granulado oral 3,95 g, sachês. O produto Dinaflex não é associação como foi solicitado pelo prescritor.

O Clinical Evidence abaixo, não considera o uso de sulfato de glicosamina+sulfato de condroitina no tratamento da dor lombar crônica.

What are the effects of oral drug treatments for people with chronic low back pain?

Trade off between benefits and harms		Antidepressants Muscle relaxants NSAIDs
Unknown effectiveness		Analgesics

What are the effects of injection therapy for people with chronic low back pain?

Unknown effectiveness		Epidural steroid injections Facet joint injections Local injections

What are the effects of non-drug treatments for people with chronic low back pain?

Beneficial		Back exercises Intensive multidisciplinary treatment programmes (evidence of benefit for intensive programmes but none for less-intensive programmes)
Likely to be beneficial		Back schools Behavioural therapy
Unknown effectiveness		Acupuncture Electromyographic biofeedback Lumbar supports Massage Spinal manipulative therapy TENS Traction

A CFT analisou a solicitação e não autoriza a aquisição de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina, uma vez que ainda não há estudos que demonstrem a efetividade desses fármacos. E gostaria de saber quais os “analgésicos e anti-inflamatórios compatíveis” utilizados, informações clínicas da paciente e se foi instituído tratamento não farmacológico, a fim de que possamos discutir a melhor terapêutica que possua algum grau de evidência.”

Excerto da segunda resposta da CFT

“Considerações do British National Formulary 59 March 2010:

GLUCOSAMINE

Additional information interactions (Glucosamine).

Indications

symptomatic relief of mild to moderate osteoarthritis of the knee

Cautions

impaired glucose tolerance (monitor blood-glucose concentration before treatment and periodically thereafter); predisposition to cardiovascular disease (monitor cholesterol); asthma; **interactions**: Appendix 1 (glucosamine)

Contra-indications

shellfish allergy

Pregnancy

manufacturer advises avoid—no information available

Breast-feeding

manufacturer advises avoid—no information available

Side-effects

nausea, abdominal pain, indigestion, diarrhoea, constipation; headache, fatigue; *less commonly* flushing, rash, pruritus; hypercholesterolaemia also reported

Dose

adult over 18 years, 1.25 g once daily; review treatment if no benefit after 2–3 months

Glucosamine

Glucosamine is a natural substance found in mucopolysaccharides, mucoproteins, and chitin. It is licensed for symptomatic relief of mild to moderate osteoarthritis of the knee, but is not recommended. The mechanism of action is not understood and there is limited evidence to show it is effective.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (May 2008) that glucosamine (Alateris®) is **not** recommended for use within NHS Scotland for the symptomatic relief of mild to moderate osteoarthritis of the knee.

Não há informação sobre o sulfato de condroitina no BNF 59.

Examine-se a revisão de Sanfélix-Gimeno G et al Efectividad de los fármacos utilizados como modificadores de la enfermedad artrósica. Med Clin (Barc).

2008;130(12):463-5. Disponível em:

<http://external.doyma.es/pdf/2/2v130n12a13118109pdf001.pdf>

O estudo inclui sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina e suas conclusões são:

No que diz respeito ao sulfato de glicosamina e o sulfato de condroitina não há eficácia estabelecida como fármaco modificador da doença artrósica e com relação ao retardo de alteração estrutural, esses fármacos são classificados: grau de prova 1a (ou seja, meta-análise de ensaios clínicos controlados ao acaso sem resultados contraditórios), mas apenas na artrose de joelho, não existindo dados para a artrose do quadril e tampouco relacionadas à osteoartrose da coluna

vertebral. O Formulário Terapêutico Britânico não recomenda o uso de glicosamina no alívio sintomático da osteoartrite leve a moderada de joelho, pois o mecanismo de ação desse fármaco ainda não é conhecido e as provas são limitadas para mostrar eficácia. Segundo o Clinical Evidence, os efeitos da glicosamina e condroitina no tratamento da osteoartrite de joelho ainda são de efetividade desconhecida.

A meta-análise recente, com resumo abaixo, conclui que o sulfato de condroitina e o sulfato de glicosamina podem retardar a progressão radiológica da osteoartrite de joelho depois de administração diária por 2 a 3 anos.

Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010 Jan;30(3):357-63. Epub 2009 Jun 21.

Abstract

The aim of this study was to assess the structural efficacies of daily glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis (OA). The authors surveyed randomized controlled studies that examined the effects of long-term daily glucosamine sulfate and chondroitin sulfate on joint space narrowing (JSN) in knee OA patients using the Medline and the Cochrane Controlled Trials Register, and by performing manual searches. Meta-analysis was performed using a fixed effect model because no between-study heterogeneity was evident. Six studies involving 1,502 cases were included in this meta-analysis, which consisted of two studies on glucosamine sulfate and four studies on chondroitin sulfate. Glucosamine sulfate did not show a significant effect versus controls on minimum JSN over the first year of treatment (SMD 0.078, 95% CI -0.116 to -0.273, $P = 0.429$). However, after 3 years of treatment, glucosamine sulfate revealed a small to moderate protective effect on minimum JSN (SMD 0.432, 95% CI 0.235-0.628, $P < 0.001$). The same was observed for chondroitin sulfate, which had a small but significant protective effect on minimum JSN after 2 years (SMD 0.261, 95% CI 0.131-0.392, $P < 0.001$). This meta-analysis of available data shows that glucosamine and chondroitin sulfate may delay radiological progression of OA of the knee after daily administration for over 2 or 3 years.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato sódico de condroitina 1,2 g sachês neste caso que é de osteoartrite da coluna vertebral, pois sequer existem estudos clínicos e recomenda tratamentos considerados eficazes particularmente exercícios adequados e fisioterapia, que aliás estão previstos no plano terapêutico da paciente, auxiliados, se necessário, pelo uso em curto prazo de alívio da dor com antiinflamatórios não esteroides, igualmente considerados nesse plano.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 mg pó granulado em sachê (Condroflex, Zodiac) para [mulher], 67 anos. Peso 107 kg, Altura 1,55 m ; [IMC 48,70 - Obesidade - grau III (mórbida)]

Segundo o prescritor a paciente tem “quadro álgico em região dos quadris, joelhos e col[una] lombar de longa data, refratária ao tratamento com anti-inflamatórios”

Diagnósticos

M17.0 Gonartrose primária bilateral

M17.9 Artrose primária de outras articulações

Exames de laboratório – não referidos

Tratamentos realizados - Fisioterapia por cerca de 20 semanas; [ilegível] com analgésicos e anti-inflamatórios

Plano terapêutico proposto – não farmacológico; com fisioterapia (?) e exercícios de alongamento; farmacológico - analgésicos e Condroflex”

[Apresentaram-se de início os argumentos do BNF e de Sanfélix-Gimeno et al, acima expostos.]

“Revisão sistemática Cochrane:

Towheed Tanveer, Maxwell Lara, Anastassiades Tassos P, Shea Beverley, Houpt JB, Welch Vivian, Hochberg Marc C, Wells George A. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 9, Art. No. CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub1. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD002946&lib=COC>

Authors' conclusions

Pooled results from studies using a non-Rotta preparation or adequate allocation concealment failed to show benefit in pain and WOMAC function while those studies evaluating the Rotta preparation showed that glucosamine was superior to placebo in the treatment of pain and functional impairment resulting from symptomatic OA.

O Clinical Evidence (acesso em 19/01/11) considera que a efetividade de glicosamina e de condroitina no tratamento de osteoartrite de joelhos ainda é desconhecida:

What are the effects of drug treatments for osteoarthritis of the hip?

Beneficial		NSAIDs (oral, including COX-2 inhibitors) for short-term pain relief
Unknown effectiveness		Capsaicin Chondroitin Glucosamine Intra-articular injections (of hyaluronan or corticosteroid) Non-opioid analgesics (oral; insufficient evidence to assess effects in people with osteoarthritis of the hip) NSAIDs (oral) plus non-opioid analgesics (oral) or opioid analgesics (insufficient evidence to assess combination v either intervention alone) Opioid analgesics

Web publication date: 24 Jun 2009 (based on May 2007 search)

Comment: None

What are the effects of non-surgical treatments for osteoarthritis of the knee?

Beneficial		Exercise and physiotherapy (pain relief and improved function) NSAIDs (oral) for short term pain relief
Likely to be beneficial		Corticosteroids (intra-articular — short-term pain relief) Hyaluronan (intra-articular) Joint bracing NSAIDs (topical) for short-term pain relief Simple oral analgesics (short-term pain relief only) Taping
Trade off between benefits and harms		Opioid analgesics
Unknown effectiveness		Acupuncture Capsaicin Chondroitin Education (to aid self management) Glucosamine Insoles

Web publication date: 01 Sep 2007 (based on October 2006 search)

Glucosamine

Clinical guide:

There is conflicting evidence on the effectiveness of glucosamine for osteoarthritis of the knee. Until this conflict is clearly resolved conclusions regarding its effectiveness cannot be drawn.

Chondroitin

Clinical guide:

Chondroitin seems to be a safe treatment, but with only marginal improvement in symptoms for osteoarthritis of the knee.

Veja-se esta meta-análise de Wandel et al disponível em

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941572/pdf/bmj.c4675.pdf>

Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.

Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland.

Comment in:

BMJ. 2010;341:c6335.

BMJ. 2010;341:c6338.

BMJ. 2010;341:c6328.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the effect of glucosamine, chondroitin, or the two in combination on joint pain and on radiological progression of disease in osteoarthritis of the hip or knee. Design Network meta-analysis. Direct

comparisons within trials were combined with indirect evidence from other trials by using a Bayesian model that allowed the synthesis of multiple time points. MAIN OUTCOME MEASURE: Pain intensity. Secondary outcome was change in minimal width of joint space. The minimal clinically important difference between preparations and placebo was prespecified at -0.9 cm on a 10 cm visual analogue scale. DATA SOURCES: Electronic databases and conference proceedings from inception to June 2009, expert contact, relevant websites. Eligibility criteria for selecting studies Large scale randomised controlled trials in more than 200 patients with osteoarthritis of the knee or hip that compared glucosamine, chondroitin, or their combination with placebo or head to head. Results 10 trials in 3803 patients were included. On a 10 cm visual analogue scale the overall difference in pain intensity compared with placebo was -0.4 cm (95% credible interval -0.7 to -0.1 cm) for glucosamine, -0.3 cm (-0.7 to 0.0 cm) for chondroitin, and -0.5 cm (-0.9 to 0.0 cm) for the combination. For none of the estimates did the 95% credible intervals cross the boundary of the minimal clinically important difference. Industry independent trials showed smaller effects than commercially funded trials ($P=0.02$ for interaction). The differences in changes in minimal width of joint space were all minute, with 95% credible intervals overlapping zero. Conclusions Compared with placebo, glucosamine, chondroitin, and their combination do not reduce joint pain or have an impact on narrowing of joint space. Health authorities and health insurers should not cover the costs of these preparations, and new prescriptions to patients who have not received treatment should be discouraged.

Uma vez que as provas sobre a efetividade de glicosamina e de condroitina para o tratamento da osteoartrose de joelho e de quadril são conflitantes e até que isso seja claramente resolvido, recomendações para seu emprego não podem ser feitas.

As conclusões de Wandel et al são claras:

Comparado com placebo, glicosamina, condroitina, e suas combinações, não reduzem a dor articular ou têm repercussão sobre o estreitamento do espaço articular. As autoridades de saúde e seguradoras de saúde não devem pagar os custos desses produtos, e novas prescrições para pacientes que não receberam esse tratamento devem ser desestimuladas.

Frise-se que esta paciente tem obesidade grau 3 e assim uma prioridade não só para o alívio da osteoartrose mas para a melhoria geral de saúde , é a redução de peso.

. Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g, e recomenda tratamentos considerados eficazes (Clinical Evidence), particularmente exercícios com acompanhamento médico e fisioterapia, auxiliados, se necessário, pelo uso de anti-inflamatórios não esteróides, por curto prazo, para alívio da dor.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g sachê para [homem], 45 anos, 100 kg, 1,68 m.

Segundo o prescritor “Dor coxo-femoral D crônica. Associada a limitação funcional e obesidade. Paciente com osteoartrose de joelhos há 2 anos, mostrado alteração de joelhos pelo Rx e com exame físico compatível com oosteoartrite de joelho.”

Diagnóstico CID-10: “M16”.

M16 Coxartrose [artrose do quadril]

Tratamentos realizados: Analgesia, AINEs, perda de peso (orientação), fisioterapia.

Plano terapêutico proposto: Manter condroprotetor por 6 meses.”

[apresentam-se os argumentos do BNF, de revisão Cochrane, de Sanfélix-Gimeno et al, de Clinical Evidence e de Wandel et al, de acordo com os exemplos acima]

“Uma vez que as provas sobre a efetividade de glicosamina e de condroitina para o tratamento da osteoartrose de joelho e de quadril são conflitantes e até que isso seja claramente resolvido, recomendações para seu emprego não podem ser feitas. A CFT recomenda os tratamentos considerados eficazes (Clinical Evidence), particularmente exercícios com acompanhamento médico e fisioterapia.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g comprimido para [mulher], 58 anos, 83 kg, 1,50 m. AE Texima.

O prescritor informou no item 1. História clínica: Dor + limitação funcional da coluna lombar sem trauma

2. Diagnósticos (CID-10): M54.1 [radiculopatia], M19 [outras artroses]

3. Exames de laboratório: nd consta

4. Tratamentos realizados: AINH 14 h (...ilegível)

5. Plano terapêutico proposto: sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g. Fisioterapia (...ilegível)

6. Outras informações: nd consta”

[Apresentam-se os argumentos do BNF, de revisão Cochrane, de Sanfélix-Gimeno et al, de Clinical Evidence e de Wandel et al, conforme exemplos anteriores.]

“Uma vez que as provas sobre a efetividade de glicosamina e de condroitina para o tratamento da osteoartrose de joelho e de quadril são conflitantes e até que isso seja claramente resolvido, recomendações para seu emprego não podem ser feitas; no BNF 63, não há indicação de glicosamina para tratamento de artrose de mãos e coluna lombar, além de “poliartralgia crônica”.

Considere-se: Nota Técnica 34/2012. Ministério da Saúde que recomenda o uso de medicamentos oferecidos pelo SUS. Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Mar/22/glicosamina+condroitina.pdf>

Em anexo, o item 4 deste documento.

Por fim, além de não ter efetividade no tratamento de osteoartrose e situações clínicas semelhantes o prescritor indicou o sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g para alívio de ‘M54.1 [radiculopatia], M19 [outras

artroses]’ o que não faz sentido. A CFT observou também a prescrição foi realizada sob forma de carimbo que está em desacordo com as normas do Sistema Único de Saúde e constitui infração à legislação sanitária vigente.

Frise-se que o Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia que é uma entidade ligada ao Estado de São Paulo deveria cumprir as normas do SUS e em consequência seus prescritores devem acatar a oferta de produtos farmacêuticos estabelecida entre os três entes federativos. Se o ente federativo Prefeitura do Município de São Paulo, por meio da SMS-SP, não estabeleceu nas suas listas o fornecimento de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g comprimido, é óbvio que não está obrigada a atender uma prescrição em desacordo com as normas da municipalidade.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de sulfato de glicosamina 1,5 g + sulfato de condroitina 1,2 g comprimido, e recomenda exercícios programados, fisioterapia e eventualmente o emprego de anti-inflamatórios não esteroides ou paracetamol no alívio da dor.

O documento será enviado sob forma eletrônica para a Ouvidoria do SUS, do Ministério da Saúde e também para as instâncias envolvidas da CRS Leste.”

DIACEREÍNA

De modo geral, os argumentos para o indeferimento de solicitação deste fármaco apoiaram-se em considerações do exemplo abaixo.

Exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de diacereína 50 mg (Artrodar, TRB) para [mulher], 61 anos. Peso 89 kg, Altura 1,65 m ; [IMC Obesidade - grau I]

Segundo o prescritor a paciente tem “dor crônica em joelhos D e E ”

Diagnósticos – osteartrose dos joelhos - M17.0 Gonartrose primária bilateral

Exames de laboratório – Não há

Tratamentos realizados – orientado emagrecer; fisioterapias; cuidados gerais

Plano terapêutico proposto – medicamento condroprotetor + analgésico/ AINE s/ forte.”

[Apresentaram-se os trabalhos do BNF, de revisão Cochrane, de Sanfélix-Gimeno et al, de Clinical Evidence e de Wandel et al, conforme exemplos anteriores, observando-se que quase todos os estudos sobre “condroprotetores” não incluem diacereína.]

“Observe-se que há poucos estudos de qualidade sobre a diacereína, por exemplo a revisão de Sanfélix-Gimeno G et al cujas conclusões foram de que este fármaco não tem eficácia estabelecida quanto ao retardo de alteração de estrutura e como modificador na doença artrósica.

Tal consideração foi confirmada por:

Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):289-96. .

The Parker Institute, Musculoskeletal Statistics Unit, Frederiksberg Hospital, Denmark. emb@frh.regionh.dk

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the efficacy and safety of diacerein as a pain-reducing agent in the treatment of osteoarthritis (OA), using meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials (RCTs).

METHODS: Systematic searches of the bibliographic databases Medline, Embase, Cinahl, Chemical Abstracts, Cochrane and Web of Science for RCTs concerning diacerein treatment of OA. Inclusion criteria: explicit statement about randomization to either diacerein or placebo, and co-primary outcomes being reduction in pain and improvement in function. Efficacy effect size (ES) was estimated using Hedges's standardized mean difference. Safety was measured via the risk ratio (RR) of patients having at least one episode of diarrhoea, or

withdrawal due to adverse events. Trials were combined by using random-effects meta-analysis. Consistency was evaluated via the I-squared index.

RESULTS: Six trials (seven sub-studies; 1533 patients) contributed to the meta-analysis, revealing a large degree of inconsistency among the trials ($I(2)=56\%$) in regard to pain reduction: the combined ES was -0.24 [95% confidence intervals (CI): -0.39 to -0.08 , $P=0.003$], favouring diacerein. The statistically significant improvement in function ($P=0.01$) was based on a small amount of heterogeneity ($I(2)=11\%$), but presented a questionable clinical effect size ($ES=-0.14$). Risk of publication bias could not be excluded, and trials with duration of more than 6 months did not favour diacerein. There was an increased risk of diarrhoea with diacerein ($RR=3.51$ [$2.55-4.83$], $P<0.0001$), and some withdrawal from therapy following adverse events ($RR=1.58$ [$1.05-2.36$], $P=0.03$).

CONCLUSIONS: Diacerein may be an alternative therapy for OA for patients who cannot take paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) because of adverse effects or lack of benefit. However, it is associated with increased risk of diarrhoea, and the symptomatic benefit after 6 months remains unknown.

Frise-se que esta paciente tem obesidade grau I e a conduta não farmacológica deve ter como prioridade a redução de peso.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de diacereína 50 mg, e recomenda tratamentos considerados eficazes (Clinical Evidence), particularmente exercícios com acompanhamento médico e fisioterapia, auxiliados, se necessário, pelo uso de anti-inflamatórios não esteróides, por curto prazo, para alívio da dor.”

BACLOFENO M03BX01

8 solicitações de baclofeno (53,3%) de 15 feitas foram negadas. Os principais argumentos estão nos exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de prescrição de baclofeno 10 mg comprimido 2 x dia para “uso contínuo” destinado a uma paciente com 39 anos, “portadora de espasticidade moderada a severa sec[undária] à paralisia cerebral”.

O baclofeno tem no Reino Unido segundo o British National Formulary September 2007 as seguintes indicações de uso: espasticidade crônica grave resultantes de distúrbios tais como esclerose múltipla ou secção parcial traumática da medula espinhal.

Só existe uma revisão sistemática segundo o BMJ Clinical Evidence, que avaliou os benefícios de baclofeno oral versus placebo no tratamento da esclerose múltipla com quatro intervenções realizadas por dez semanas (exercício de estiramento + placebo, exercício de estiramento + baclofeno 20 mg, apenas baclofeno, e apenas placebo), e que não encontrou diferença significativa na espasticidade entre baclofeno apenas ou baclofeno+exercício e placebo).

Todas as revisões sistemáticas com tizanidina, diazepam, cannabis oral versus placebo e versus cada uma das intervenções concluíram que a eficácia comparada e absoluta de fármacos antiespasmódicos na esclerose múltipla está insuficientemente documentada. Considere-se ainda que o baclofeno tem muitos efeitos adversos.

Não se encontrou referência na literatura sobre o emprego de baclofeno em espasticidade decorrente de paralisia cerebral.

Assim, a CFT - SMS não autoriza a aquisição para este caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de baclofeno 10 mg comprimido para [homem], 47 anos. O prescritor informou que:

“Vítima de queda de altura de 3 m em 6/9/2009; foi submetido à craniotomia p/ drenagem de HSDA esq. c/ hemiplegia D. Ficou internado em UTI, recebeu alta há 1 mês, atualmente emagrecido, desnutrido com afundamento de crânio esq., mantendo-se acamado.

S06   Traumatismo intracraniano

G81   Hemiplegia

Submetido a craniotomia p/ drenagem HSDA esq. c/ traqueostomia devido ao traumatismo crânio encefálico, HSDA esq., contusão frontal esq., com internação em UTI no Hospital das Clínicas de Suzano.

O paciente encontra-se sob cuidado domiciliar, c/ sequelas (hemiplegia D., acamado, desnutrido e emagrecido).”

As indicações de uso de baclofeno encontram-se abaixo, segundo British National Formulary 59 March 2010:

10.2.2 Skeletal muscle relaxants

The drugs described below are used for the relief of chronic muscle spasm or spasticity associated with multiple sclerosis or other neurological damage; they are not indicated for spasm associated with minor injuries. They act principally on the central nervous system with the exception of dantrolene, which has a peripheral site of action. They differ in action from the muscle relaxants used in anaesthesia (section 15.1.5), which block transmission at the neuromuscular junction.

The underlying cause of spasticity should be treated and any aggravating factors (e.g. pressure sores, infection) remedied. Skeletal muscle relaxants are effective in most forms of spasticity except the rare alpha variety. The major disadvantage of treatment with these drugs is that reduction in muscle tone can cause a loss of splinting action of the spastic leg and trunk muscles and sometimes lead to an increase in disability.

Dantrolene acts directly on skeletal muscle and produces fewer central adverse effects making it a drug of choice. The dose should be increased slowly.

Baclofen inhibits transmission at spinal level and also depresses the central nervous system. The dose should be increased slowly to avoid the major side-effects of sedation and muscular hypotonia (other adverse events are uncommon).

Diazepam can also be used. Sedation and occasionally extensor hypotonus are disadvantages. Other benzodiazepines also have muscle-relaxant properties. Muscle-relaxant doses of benzodiazepines are similar to anxiolytic doses (section 4.1.2).

Tizanidine is an α_2 -adrenoceptor agonist indicated for spasticity associated with multiple sclerosis or spinal cord injury.

BACLOFEN

Additional information interactions ([Baclofen](#)).

Indications

chronic severe spasticity resulting from disorders such as multiple sclerosis or traumatic partial section of spinal cord

Cautions

psychiatric illness, Parkinson's disease, cerebrovascular disease, elderly; respiratory impairment; epilepsy; history of peptic ulcer (avoid oral route in active peptic ulceration); diabetes; hypertonic bladder sphincter; avoid abrupt withdrawal (risk of hyperactive state, may exacerbate spasticity, and precipitate autonomic dysfunction including hyperthermia, psychiatric reactions and convulsions, see also under Withdrawal below); **interactions:** Appendix 1 (muscle relaxants)

Withdrawal

Serious side-effects can occur on abrupt withdrawal; to minimise risk, discontinue by gradual dose reduction over at least 1–2 weeks (longer if symptoms occur)

Driving

Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving); effects of alcohol enhanced

Hepatic impairment

manufacturer advises use by mouth with caution

Renal impairment

caution—use smaller doses (e.g. 5 mg daily by mouth); if eGFR less than 15 mL/minute/1.73m² manufacturer advises use by mouth only if potential benefit outweighs risk; excreted by kidney

Pregnancy

manufacturer advises use only if potential benefit outweighs risk (toxicity in *animal* studies)

Breast-feeding

amount in milk too small to be harmful

Side-effects

gastro-intestinal disturbances, dry mouth; hypotension, respiratory or cardiovascular depression; sedation, drowsiness, confusion, dizziness, ataxia, hallucinations, nightmares, headache, euphoria, insomnia, depression, anxiety, agitation, tremor; seizure; urinary disturbances; myalgia; visual disorders; rash, hyperhidrosis; *rarely* taste disturbances, abdominal pain, changes in hepatic function, paraesthesia, erectile dysfunction, dysarthria; *very rarely* hypothermia

Dose

By mouth, 5 mg 3 times daily, preferably with or after food, gradually increased; max. 100 mg daily (discontinue if no benefit within 6 weeks); child initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose 0.75–2 mg/kg daily (*or* 1–2 years 10–20 mg daily, 2–6 years 20–30 mg daily, 6–8 years 30–40 mg daily, over 8 years up to 60 mg daily)

By intrathecal injection, see preparation below

Consulte-se Vivancos-Matellano F et al. Guia del tratamiento integral de la espasticidad. Rev Neurol 2007; 45(6): 365-375, disponível gratuitamente em: <http://www.revneurol.com> por meio de cadastro. Os autores recomendam que o baclofeno deve ser considerado como tratamento de escolha para a **espasticidade generalizada** depois de um início gradual até a dose máxima recomendada de 80 mg por dia; se não há nenhum benefício com seis semanas de tratamento, recomenda-se suspender gradualmente num período de duas semanas, em razão de efeitos secundários graves; ademais, possível interação farmacológica pode ocorrer com o uso com depressores do sistema nervoso central (SNC).

As informações sobre as condições clínicas do paciente estão incompletas: não há referência sobre espasticidade, condição em que o baclofeno está indicado segundo o BNF, isto é o trauma decorrente de secção parcial da medula espinhal. O paciente teve hematoma subdural agudo (HSDA), que não leva necessariamente à espasticidade generalizada quando os benefícios do baclofeno são maiores. Aguarda-se informação do prescritor e a CFT não autoriza a aquisição de baclofeno.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de baclofeno (Lioresal) 10 mg comprimido, “1 comp. 12/12 h, período de tratamento: indeterminado” para [masculino], 4 anos, 22 kg, 1,03 m.

Segundo o prescritor: “O paciente foi hospitalizado durante 4 meses (...ilegível) cuidados domiciliares. Apresentou quadro de parada cardiorrespiratória devido laringite estridulosa. Com evolução para encefalopatia hipóxica isquêmica vários episódios de (...ilegível) grave durante o período de internação. Atualmente em uso de baclofeno 10 mg com administração de 40 mg 8/8 h pela gastrostomia (uso contínuo).”

Diagnóstico CID-10: “G96; J45.”

[G96 Outros transtornos do sistema nervoso central
J45 Asma]

Exames de laboratório: “Sem alterações.”

Tratamentos realizados: “Uso de antibioticoterapia e antifúngico devido a sepsis grave, manobras para oxigenação devido a lesão hipóxica isquêmica.”

Plano terapêutico proposto: “Uso contínuo baclofeno 10 mg. Dar 40 mg pela gastrostomia 8/8h”

Outras informações: “Em uso: carbamazepina 100 mg/5 mL. Dar 5 mL 8/8 h pela GTM. Ác. Valpróico 250 mg/5 mL dar 4 mL pela GTM 8/8 h.”

Considerações do British National Formulary (BNF) 62, September 2012 sobre baclofeno:

BACLOFEN

Additional information interactions (Baclofen).

Indications

chronic severe spasticity resulting from disorders such as multiple sclerosis or traumatic partial section of spinal cord

Cautions

psychiatric illness, Parkinson’s disease, cerebrovascular disease, elderly; respiratory impairment; epilepsy; history of peptic ulcer (avoid oral route in active peptic ulceration); diabetes; hypertonic bladder sphincter; avoid abrupt withdrawal (risk of hyperactive state, may exacerbate spasticity, and precipitate autonomic dysfunction including hyperthermia, psychiatric reactions and convulsions, see also under Withdrawal below); **interactions:** Appendix 1 (muscle relaxants)

Withdrawal

Serious side-effects can occur on abrupt withdrawal; to minimise risk, discontinue by gradual dose reduction over at least 1–2 weeks (longer if symptoms occur)

Driving

Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving); effects of alcohol enhanced

Hepatic impairment

manufacturer advises use by mouth with caution

Renal impairment

risk of toxicity—use smaller doses (e.g. 5 mg daily by mouth) and if necessary increase dosage interval; if eGFR less than 15 mL/minute/1.73m² manufacturer advises use by mouth only if potential benefit outweighs risk; excreted by kidney

Pregnancy

manufacturer advises use only if potential benefit outweighs risk (toxicity in *animal* studies)

Breast-feeding

present in milk—amount probably too small to be harmful

Side-effects

gastro-intestinal disturbances, dry mouth; hypotension, respiratory or cardiovascular depression; sedation, drowsiness, confusion, dizziness, ataxia, hallucinations, nightmares, headache, euphoria, insomnia, depression, anxiety, agitation, tremor; seizure; urinary disturbances; myalgia; visual disorders; rash, hyperhidrosis; *rarely* taste disturbances, abdominal pain, changes in hepatic function, paraesthesia, erectile dysfunction, dysarthria; *very rarely* hypothermia

Dose

By mouth, adult and child over 10 years, initially 5 mg 3 times daily, gradually increased; usual maintenance dose up to 60 mg daily in divided doses (max. 100 mg daily); child 1–2 years, initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (*or* 10–20 mg daily in divided doses); child 2–6 years, initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (*or* 20–30 mg daily in divided doses); child 6–8 years, initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–

2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (*or* 30–40 mg daily in divided doses); child 8–10 years, initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 60 mg) daily in divided doses

Note

Review treatment if no benefit within 6 weeks of achieving maximum dose

By intrathecal injection, see preparation below

Baclofen

<u>ACE Inhibitors</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with ACE inhibitors	
<u>Adrenergic Neurone Blockers</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with adrenergic neurone blockers	
<u>Alcohol</u>	increased sedative effect when baclofen given with alcohol	
<u>Alpha-blockers</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with alpha-blockers	
<u>Angiotensin-II Receptor</u>	enhanced	

<u>Antagonists</u>	hypotensive effect when baclofen given with angiotensin-II receptor antagonists	
<u>Antidepressants, Tricyclic</u>	muscle relaxant effect of baclofen enhanced by tricyclics	
<u>Anxiolytics and Hypnotics</u>	increased sedative effect when baclofen given with anxiolytics and hypnotics	
<u>Beta-blockers</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with beta-blockers	Since systemic absorption may follow topical application of beta-blockers to the eye the possibility of interactions, in particular, with drugs such as verapamil should be borne in mind
<u>Calcium-channel Blockers</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with calcium-channel blockers	Dihydropyridine calcium-channel blockers include amlodipine, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, and nimodipine
<u>Clonidine</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with	

	clonidine	
<u>Diazoxide</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with diazoxide	
<u>Diuretics</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with diuretics	
<u>Fentanyl</u>	increased sedative effect when baclofen given with fentanyl	
<u>Hydralazine</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with hydralazine	
<u>Ibuprofen</u>	excretion of baclofen reduced by ibuprofen (increased risk of toxicity)	
<u>Levodopa</u>	possible agitation, confusion and hallucinations when baclofen given with levodopa	
<u>Lithium</u>	baclofen possibly aggravates	

	hyperkinesia caused by lithium	
<u>Memantine</u>	effects of baclofen possibly modified by memantine	
<u>Methyldopa</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with methyldopa	
<u>Minoxidil</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with minoxidil	
<u>Morphine</u>	increased sedative effect when baclofen given with morphine	
<u>Moxonidine</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with moxonidine	
<u>Nitrates</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with nitrates	
<u>NSAIDs</u>	excretion of baclofen possibly reduced by NSAIDs (increased risk of	<i>See also</i> Aspirin. Interactions do not generally apply to topical NSAIDs

	toxicity)	
<u>Sodium Nitroprusside</u>	enhanced hypotensive effect when baclofen given with sodium nitroprusside	

Baclofen has the following interaction information:

Baclofen belongs to **Muscle Relaxants** and will have the following interactions:

<u>Lithium</u>	effects of muscle relaxants enhanced by lithium
<u>Propranolol</u>	effects of muscle relaxants enhanced by propranolol

Considerações sobre baclofeno em BNF for Children 2011-2012:

BACLOFEN

Cautions psychiatric illness; respiratory impairment; epilepsy; history of peptic ulcer (avoid oral route in active peptic ulceration); diabetes; hypertonic bladder sphincter; avoid abrupt withdrawal (risk of hyperactive state, may exacerbate spasticity, and precipitate autonomic dysfunction including hyperthermia, psychiatric reactions and convulsions, see also under Withdrawal below); interactions: Appendix 1 (muscle relaxants)

Withdrawal CSM has advised that serious side-effects can occur on abrupt withdrawal; to minimise risk, discontinue by gradual dose reduction over at least 1–2 weeks (longer if symptoms occur)

Skilled tasks Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving); effects of alcohol enhanced

Hepatic impairment manufacturer advises use by mouth with caution

Renal impairment risk of toxicity—use smaller oral doses and if necessary increase dosage interval; if estimated glomerular filtration rate less than 15 mL/minute/1.73m² use by mouth only if potential benefit outweighs risk; excreted by kidney

Pregnancy manufacturer advises use only if potential benefit outweighs risk (toxicity in animal studies)

Breast-feeding present in milk—amount probably too small to be harmful

Side-effects gastro-intestinal disturbances, dry mouth; hypotension, respiratory or cardiovascular depression; sedation, drowsiness, confusion, dizziness, ataxia, hallucinations, nightmares, headache, euphoria, insomnia, depression, anxiety, agitation, tremor; seizure; urinary disturbances; myalgia; visual disorders; rash, hyperhidrosis; rarely taste disturbances, abdominal pain, changes in hepatic function, paraesthesia, erectile dysfunction, dysarthria; very rarely hypothermia

Indication and dose

Chronic severe spasticity of voluntary muscle

. By mouth

Child 1–2 years initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (or 10–20 mg daily in divided doses); review treatment if no benefit within 6 weeks

Child 2–6 years initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (or 20–30 mg daily in divided doses); review treatment if no benefit within 6 weeks

Child 6–8 years initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (or 30–40 mg daily in divided doses); review treatment if no benefit within 6 weeks

Child 8–10 years initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 60 mg) daily in divided doses; review treatment if no benefit within 6 weeks

Child 10–18 years initially 5 mg 3 times daily increased gradually; usual maintenance dose up to 60 mg daily in divided doses (max. 100 mg daily); review treatment if no benefit within 6 weeks.

Severe chronic spasticity of cerebral origin unresponsive to oral antispastic drugs (or oral therapy not tolerated), as alternative to ablative neurosurgical procedures—specialist use only.

By intrathecal injection

Child 4–18 years initial test dose 25 micrograms over at least 1 minute via catheter or lumbar puncture, increased in 25-microgram steps (not more often than every 24 hours) to max. 100 micrograms to determine appropriate dose then dose-titration phase, most often using infusion pump (implanted into chest wall or abdominal wall tissues) to establish maintenance dose (ranging from 24 micrograms to 1.2 mg daily in children under 12 years or 1.4 mg daily for those over 12 years) retaining some spasticity to avoid sensation of paralysis

Safe Practice

Consult intrathecal injection product literature for details on dose testing and titration—important to monitor patients closely in appropriately equipped and staffed environment during screening and immediately after pump implantation. Resuscitation equipment must be available for immediate use

Consulte-se Vivancos-Matellano F et al. Guia del tratamiento integral de la espasticidad. Rev Neurol 2007; 45(6): 365-375, disponível gratuitamente em: <http://www.revneurol.com> por meio de cadastro. Os autores recomendam que o baclofeno deve ser considerado como tratamento de escolha para a **espasticidade generalizada** depois de um início gradual até a dose máxima recomendada de 80 mg por dia; se não há nenhum benefício com seis semanas de tratamento, recomenda-se suspender gradualmente num período de duas semanas, em razão de

efeitos secundários graves; ademais, possível interação farmacológica pode ocorrer com o uso com depressores do sistema nervoso central (SNC).

Child 2–6 years initially 300 micrograms/kg daily in 4 divided doses, increased gradually to usual maintenance dose of 0.75–2 mg/kg (max. 40 mg) daily in divided doses (or 20–30 mg daily in divided doses); review treatment if no benefit within 6 weeks

A CFT não compreendeu se o paciente tem espasticidade grave crônica da musculatura voluntária condição indispensável para o emprego de baclofeno, cuja dose máxima é neste caso 40 mg, e não 120 mg como prescrito. Ademais, se não houver benefício em 6 semanas o tratamento deve ser revisto.

Desse modo, a CFT espera esclarecimentos para tomar uma decisão quanto à autorização de aquisição. Este parecer também foi encaminhado ao e-mail da unidade.”

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO M05BA08

Das 9 solicitações de ácido zoledrônico feitas no período, 8(88,9%) não foram deferidas e destas, em alguns casos, encaminhou-se para o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde para a obtenção de outros fármacos constantes da lista estadual.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de ácido zoledrônico (Aclasta) 5 mg/100 mL, “1 frasco EV 1 vez ao ano”, período de tratamento: “3 anos” para [mulher], 76 anos, 54 kg, 1,47 m. Informações do prescritor:

História Clínica: “Idosa com osteoporose e contraindicação para uso de bifosfonados orais por apresentar esofagite, hérnia de hiato e gastrite.”

CID-10 incluindo os de comorbidades: “osteoporose senil M81.8; esofagite de refluxo K21.0”

[M81.8 Outras osteoporoses

Osteoporose senil]

[K21.0 Doença de refluxo gastroesofágico com esofagite

Esofagite de refluxo]

Exames de laboratório: “EDA (25/02/11): Hérnia hiatal, esofagite distal e gastrite de fundo e corpo gástrico. Densitometria óssea (23/03/2011): colo de fêmur= - 2,8.”

Tratamentos realizados:

“Em uso de carbonato de cálcio 500 mg + vitamina D3 400 UI – 1 cápsula, via oral, após almoço e após jantar há 5 anos (desde 2006). Omeprazol 40 mg via oral em jejum. Domperidona 10 mg via oral 30 minutos antes do café, almoço, jantar.”

Plano terapêutico proposto:

“Manter uso de cálcio e vitamina D3. Aplicação endovenosa de ácido zoledrônico 5 mg (endovenoso) em infusão lenta (30 minutos) 1 vez ao ano, por 3 anos consecutivos.”

Considerações do British National Formulary 62 September 2011 sobre ácido zoledrônico

Bisphosphonates

Bisphosphonates are adsorbed onto hydroxyapatite crystals in bone, slowing both their rate of growth and dissolution, and therefore reducing the rate of bone turnover. Bisphosphonates have an important role in the prophylaxis and treatment of osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis; **alendronic acid** or **risedronate sodium** are considered the drugs of choice for these conditions, but **disodium etidronate** may be considered if these drugs are unsuitable or not tolerated (see also section 6.6).

Bisphosphonates are also used in the treatment of *Paget's disease*, hypercalcaemia of malignancy (section 9.5.1.2), and in bone metastases in breast cancer (section 8.3.4.1). Disodium etidronate can impair bone mineralisation

when used continuously or in high doses (such as in the treatment of *Paget's disease*).

Bisphosphonates: osteonecrosis of the jaw

The risk of osteonecrosis of the jaw is substantially greater for patients receiving intravenous bisphosphonates in the treatment of cancer than for patients receiving oral bisphosphonates for osteoporosis or Paget's disease.

Risk factors for developing osteonecrosis of the jaw that should be considered are: potency of bisphosphonate (highest for zoledronate), route of administration, cumulative dose, duration and type of malignant disease, concomitant treatment, smoking, comorbid conditions, and history of dental disease.

All patients should have a dental check-up (and any necessary remedial work should be performed) before bisphosphonate treatment, or as soon as possible after starting treatment.

During bisphosphonate treatment patients should maintain good oral hygiene, receive routine dental check-ups, and report any oral symptoms.

Guidance for dentists in primary care is included in *Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance*, Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011 (available at www.sdcep.org.uk).

MHRA/CHM advice

Bisphosphonates: atypical femoral fractures (June 2011)

Atypical femoral fractures have been reported rarely with bisphosphonate treatment, mainly in patients receiving long-term treatment for osteoporosis.

The need to continue bisphosphonate treatment for osteoporosis should be re-evaluated periodically based on an assessment of the benefits and risks of treatment for individual patients, particularly after 5 or more years of use.

Patients should be advised to report any thigh, hip, or groin pain during treatment with a bisphosphonate.

Discontinuation of bisphosphonate treatment in patients suspected to have an atypical femoral fracture should be considered after an assessment of the benefits and risks of continued treatment.

ZOLEDRONIC ACID

Additional information interactions ([Zoledronic Acid](#)).

Indications

see under preparations

Cautions

Correct disturbances of calcium metabolism (e.g. vitamin D deficiency, hypocalcaemia) before starting; monitor serum electrolytes, calcium, phosphate and magnesium; cardiac disease (avoid fluid overload); consider dental check-up before initiating bisphosphonate (risk of osteonecrosis of the jaw, see Bisphosphonates: Osteonecrosis of the Jaw); atypical femoral fractures, see MHRA/CHM advice; **interactions:** Appendix 1 (bisphosphonates)

Renal function

Renal impairment and renal failure have been reported. Before each dose ensure patient is hydrated and assess renal function. Continue to monitor renal function in patients at risk, such as those with pre-existing renal impairment, those of advanced age, those taking concomitant nephrotoxic drugs or diuretics, or those who are dehydrated. Use with caution with concomitant medicines that affect renal function

Contra-indications

women of child-bearing potential

Hepatic impairment

caution in severe hepatic impairment—limited information available

Renal impairment

avoid if serum creatinine above 400 micromol/litre in tumour-induced hypercalcaemia; in advanced malignancies involving bone, if eGFR 50–60 mL/minute/1.73 m² reduce dose to 3.5 mg every 3–4 weeks, if eGFR 40–50 mL/minute/1.73 m² reduce dose to 3.3 mg every 3–4 weeks, if eGFR 30–40 mL/minute/1.73 m² reduce dose to 3 mg every 3–4 weeks, avoid if eGFR less than 30 mL/minute/1.73 m² (or if serum creatinine greater than 265 micromol/litre); if renal function deteriorates in patients with bone metastases, withhold dose until serum creatinine returns to within 10% of baseline value; avoid in Paget's disease, treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men if eGFR less than 35 mL/minute/1.73 m²; see also Cautions above

Pregnancy

avoid—toxicity in *animal* studies

Breast-feeding

avoid—no information available

Side-effects

hypophosphataemia, anaemia, influenza-like symptoms including bone pain, myalgia, arthralgia, fever and rigors; gastro-intestinal disturbances; atrial fibrillation; headache, dizziness, conjunctivitis, renal impairment (rarely acute renal failure); *less commonly* anorexia, taste disturbance, dry mouth, stomatitis, chest pain, hypertension, hypotension, dyspnoea, cough, paraesthesia, tremor, anxiety, lethargy, sleep disturbance, blurred vision, weight gain, pruritus, rash, sweating, muscle cramps, haematuria, proteinuria, urinary frequency, hypersensitivity reactions (including angioedema), asthenia, peripheral oedema, thrombocytopenia, leucopenia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, also injection-site reactions; *rarely* bradycardia, confusion, hyperkalaemia, hypernatraemia, pancytopenia, osteonecrosis of the jaw (see Bisphosphonates: Osteonecrosis of the

Jaw), atypical femoral fractures (see MHRA/CHM advice); *very rarely* uveitis and episcleritis

Dose

See under preparations

Sub-sections

Aclasta® (Novartis)

Intravenous infusion, zoledronic acid 50 micrograms/mL, net price 100-mL bottle = £253.38

Dose

treatment of Paget's disease of bone, by intravenous infusion, 5 mg as a single dose over at least 15 minutes

Note

At least 500 mg elemental calcium twice daily (with vitamin D, section 9.6.4) for at least 10 days is recommended following infusion

Treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men (including corticosteroid-induced osteoporosis), by intravenous infusion, 5 mg over at least 15 minutes once a year

Note

In patients with a recent low-trauma hip fracture, the dose should be given 2 or more weeks following hip fracture repair; before first infusion give 50 000–125 000 units of vitamin D (section 9.6.4)

Note

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (February 2008) that in postmenopausal women Aclasta® is accepted for restricted use within the NHS Scotland for the treatment of osteoporosis in those for whom oral treatment options for osteoporosis are inappropriate and when initiated by a specialist

Zoledronic Acid has no specific interaction information.

Zoledronic Acid belongs to **Bisphosphonates** and will have the following interactions:

Aminoglycosides	increased risk of hypocalcaemia when bisphosphonates given with aminoglycosides	
Antacids	absorption of bisphosphonates reduced by antacids	Antacids should preferably not be taken at the same time as other drugs since they may impair absorption
Calcium Salts	absorption of bisphosphonates reduced by calcium salts	<i>see also</i> Antacids
Iron	absorption of bisphosphonates reduced by <i>oral</i> iron	

Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Nov;114(5):999-1007.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of zoledronic acid in the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass.

METHODS: In this 2-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study, postmenopausal women with low bone mass were selected randomly to receive either zoledronic acid 5 mg intravenously at randomization and at month 12 (zoledronic acid 2 x 5 mg), zoledronic acid 5 mg intravenously only at randomization and placebo at month 12 (zoledronic acid 1 x 5 mg), or placebo at randomization and at month 12 (placebo). The primary efficacy endpoint was the percentage change in lumbar spine bone mineral density (BMD) (lumbar spine BMD) at month 24 relative to baseline.

RESULTS: Both zoledronic acid 2 x 5 mg and zoledronic acid 1 x 5 mg regimens significantly increased mean lumbar spine BMD compared with placebo at month 24 (5.18% and 4.42% compared with -1.32%, respectively, both $P < .001$). Similarly, significantly greater increases for both zoledronic acid regimens relative to placebo were observed for lumbar spine BMD at month 12 and for BMD at the proximal femur sites (total hip, femoral neck, trochanter) at month 12 and 24 (all $P < .001$). Both zoledronic acid regimens significantly reduced bone turnover markers over time relative to placebo (all $P < .001$), although changes with zoledronic acid 2 x 5 mg regimen were sustained greater during the second year relative to zoledronic acid 1 x 5 mg. The overall incidence of adverse events and serious adverse events were similar across all treatment groups.

CONCLUSION: Both once-yearly dosing and a single dose of intravenous zoledronic acid 5 mg prevented bone loss for 2 years and were well-tolerated in postmenopausal women with low bone mass.

Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):292-9. Epub 2010 Jan 8.

Leuven University Centre for Metabolic Bone Diseases and Division of Geriatric Medicine, University of Leuven, Leuven, Belgium. Boonen@uz.kuleuven.ac.be

Abstract

OBJECTIVES: To determine the efficacy of once-yearly intravenous zoledronic acid (ZOL) 5 mg in reducing risk of clinical vertebral, nonvertebral, and any clinical fractures in elderly osteoporotic postmenopausal women.

DESIGN: A post hoc subgroup analysis of pooled data from the Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid One Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial and the HORIZON Recurrent Fracture Trial.

SETTING: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials.

PARTICIPANTS: Postmenopausal women (aged ≥ 75) with documented osteoporosis (T-score ≤ -2.5 at femoral neck or ≥ 1 prevalent vertebral or hip fracture) or a recent hip fracture.

INTERVENTION: Patients were randomized to receive an intravenous infusion of ZOL 5 mg (n=1,961) or placebo (n=1,926) at baseline and 12 and 24 months.

MEASUREMENTS: Primary endpoints were incidence of clinical vertebral and nonvertebral and any clinical fracture after treatment.

RESULTS: At 3 years, incidence of any clinical, clinical vertebral, and nonvertebral fracture were significantly lower in the ZOL group than in the placebo group (10.8% vs 16.6%, 1.1% vs 3.7%, and 9.9% vs 13.7%, respectively) (hazard ratio (HR)=0.65, 95% confidence interval (CI)=0.54-0.78, $P<.001$; HR=0.34, 95% CI=0.21-0.55, $P<.001$; and HR=0.73, 95% CI=0.60-0.90, $P=.002$, respectively). The incidence of hip fracture was lower with ZOL but did not reach statistical significance. The incidence rate of postdose adverse events were higher with ZOL, although the rate of serious adverse events and deaths was comparable between the two groups.

CONCLUSION: Once-yearly intravenous ZOL 5 mg was associated with a significant reduction in the risk of new clinical fractures (vertebral and nonvertebral) in elderly postmenopausal women with osteoporosis.

De acordo com o Boletim Farmacoterapêutica 2010 set-out; 15(5):7. Ácido zoledrônico: relatos de efeitos adversos sobre a função renal

A agência reguladora da Nova Zelândia, *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)*, publicou recomendação aos prescritores daquele país sobre a associação do uso de ácido zoledrônico a relatos de disfunção e falência renal, especialmente em pacientes com disfunção renal pré-existente. Na Nova Zelândia, o ácido zoledrônico injetável, com 5 mg (Aclasta®), está indicado para prevenção ou tratamento de osteoporose e tratamento da doença de Paget óssea. O ácido zoledrônico injetável com 4 mg (Zometa®) é indicado no tratamento de metástases ósseas osteolíticas, osteoblásticas e mistas, de tumor sólido em câncer de mama ou próstata, e no tratamento de hipercalcemia relacionada à malignidade. As bulas de ambos produtos contêm advertências sobre o risco de disfunção e falência renal.

De acordo com o *Prescriber Update*, em agosto de 2009 havia 139 relatos, no mundo, de suspeita de disfunção ou falência renal associada ao ácido zoledrônico 5 mg (Aclasta®).

A maioria dos casos foi relatada em pacientes com condições clínicas pré-existentes (idade avançada, disfunção renal, desidratação concorrente ou precedente), ou tratamento concomitante com fármacos nefrotóxicos, tais como AINE e/ou diuréticos.

No Brasil, o ácido zoledrônico está disponível em apresentações com 4 mg (Zometa® – Novartis; Genérico – Eurofarma; e Blaztere® – Dr. Reddys) e com 5 mg (Aclasta® – Novartis).

Os profissionais da saúde devem considerar os seguintes cuidados durante o uso do ácido zoledrônico:

- A depuração de creatinina deve ser monitorada antes de cada dose do medicamento.
- Não usar em pacientes com depuração de creatinina inferior a 35 mL/min.
- Aumentos transitórios na creatinina sérica podem ser maiores em pacientes com comprometimento preexistente da função renal.
- Monitoramento da função renal deve ser considerado, particularmente em pacientes sob risco elevado.
- Usar com cuidado quando associado a outros medicamentos que possam comprometer a função renal.
- Os profissionais da saúde devem garantir que todos os pacientes, especialmente os idosos e aqueles tratados com diuréticos, estejam adequadamente hidratados antes de receberem o fármaco.
- As infusões do fármaco devem ser lentas, com duração mínima de 15 minutos.

Referência: Prescriber Update Vol. 31, Nº 2, June 2010. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz>

Traduzido e adaptado de: Zoledronic acid: Reports of adverse effects on renal function. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº 4, 2010, p.10-11.

<http://www.cff.org.br/userfiles/file/boletim/2010/farmacoterapeutica%205%20pb.pdf>

Infac. SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2009

BISFOSFONATOS. 2010; 18(2), p. 6-10.

http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v18_n2.pdf

Los bisfosfonatos son fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de la osteoporosis, que actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, con lo que se reduce la velocidad de recambio óseo y aumenta la mineralización y la masa ósea.

Su perfil de efectos adversos se está conociendo mejor con el paso del tiempo.

Considere-se o excerto de Garcia FM et al. Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica. BIT: Volumen 17, número 4. Agosto - octubre 2009. http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/BIT+17+4.htm

Criterios de intervención con fármacos

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para prevenir fracturas con fármacos?

La evidencia relacionada con la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas es muy abigarrada. La revisión sistemática para la preparación de la guía NICE 89 de septiembre de 2008 incluye más de 100 artículos. Muchos estudios se han desarrollado en varias partes, se han duplicado parcialmente, han tenido seguimientos posteriores, han separado subgrupos o han incluido poblaciones correspondientes a varios estudios (*pooled*), entre otras complejidades. La labor de ordenar la evidencia es pues fundamental. Se listan a continuación por su acrónimo los grandes ensayos clínicos frente a placebo que finalmente condicionan las recomendaciones, aclarando que de algunos de ellos, como se ha dicho, existen varias publicaciones y evoluciones: alendronato (FIT, Liberman y FOSIT), risedronato (VERT y HIP), ibandronato (Chesnut), raloxifeno (MORE), ranelato de estroncio (TROPOS y SOTI), teriparatida (Neer), calcitonina (PROOF)^{82-4,86-7}.

La importancia clínica de la osteoporosis radica en ser un factor de riesgo de fracturas y el objetivo de su tratamiento es la prevención de fracturas, fundamentalmente las de cadera por su relevancia clínica. Sin embargo, la eficacia

preventiva de los fármacos antiosteoporóticos, según las evidencias disponibles, es muy limitada, tanto en grupos de población como en tamaño del efecto.

En mujeres sin antecedente de fractura ningún fármaco ha demostrado eficacia consistente en la reducción de incidencia de fracturas de cadera o no vertebrales. Los datos de subgrupos de pacientes sugieren que el alendronato podría reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis en un 1%. El riesgo de fracturas vertebrales se reduce con alendronato y raloxifeno en torno al 2% y con ranelato de estroncio un 8,2% (dato de subgrupo, y con mayor riesgo basal que los ensayos con bifosfonatos)^{82-4,86-7}.

En mujeres con fractura previa, en algunos ensayos se logran reducciones de fractura de cadera del 1%, no vertebrales del 2% y vertebrales del 6%, aproximadamente.

Ha de insistirse en que la validez de los ensayos clínicos y de sus resultados es también limitada (pérdidas importantes, datos de subgrupo, análisis conjunto de datos (estudios *pooled*), significación estadística en el límite), lo que hace difícil valorar la relevancia clínica y la efectividad de estos fármacos^{82-4,86-7}.

Que en este campo existe una clara falta de relación entre las evidencias y las correspondientes recomendaciones se demuestra por la enorme disparidad de éstas. No son fáciles de resumir con precisión ni es nuestro objetivo. Baste decir que se pueden encontrar consensos (los norteamericanos de *The North American Menopause Society* NAMS⁹⁰ y *Nacional Osteoporosis Foundation* NOF⁹¹) que recomiendan tratamiento farmacológico en cualquier mujer mayor de 50 años (e incluso varón⁹¹) con osteoporosis densitométrica y/o antecedentes de fractura, así como en osteopenias con factores de riesgo. Al mismo tiempo, también hay consensos que restringen la intervención a mayores de 60-65 años que tengan además de antecedentes de fractura, osteoporosis y, a veces, algún factor de riesgo. En estos casos, suelen limitar la intervención en mujeres sin fractura a los casos de osteoporosis con diversos factores de riesgo con criterios más o menos estrictos en función de la edad y en ningún caso recomiendan el tratamiento de la osteopenia (caso de los consensos españoles de la Comunidad de Madrid⁸² o el conjunto de varias sociedades científicas y el Centro Cochrane Iberoamericano⁸⁷, y también, básicamente, las guías NICE⁸³⁻⁴).

Pero bien podría deducirse de las evidencias que no estaría justificado el uso de fármacos en mujeres que no han sufrido fractura, pues no se evitan fracturas de cadera. Se debe insistir periódicamente en la instauración de medidas que eviten caídas, y en las medidas higiénico dietéticas: en una amplia cohorte de mujeres seguida durante 12 años, pasear 4 horas a la semana redujo a la incidencia de fractura de cadera en 1,5% (RAR)⁹². Incluso, también estaría de acuerdo con las evidencias um enfoque más restrictivo en el uso de fármacos em mujeres con antecedentes de fractura.

Diante do exposto, não está indicado o uso de ácido zoledrônico por injeção, pois a paciente não preenche as condições necessárias para obtenção do benefício por sinal muito limitado. A aplicação de providências não farmacológicas como apresentado no último parágrafo do documento acima é mais útil do que a intervenção farmacológica nesta situação clínica. Ademais, não há estudo de segurança válido para idosos.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de ácido zoledrônico (Aclasta) 5 mg frasco para [mulher], sem menção de idade. Informações do prescritor:

História Clínica: Paciente com artrite reumatóide em corticoterapia, apresenta quadro de insuficiência renal dialítica. Tem osteoporose de longa data associada a múltiplos fatores de risco.

CID-10 incluindo os de comorbidades:

M05.8 [Outras artrites reumatóides soro-positivas]

M80.9 [Osteoporose não especificada com fratura patológica]

Exames de laboratório: Densitometria óssea – L1-L4 – 3,7; colo – 4,35; F. total – 3,68

Tratamentos realizados:

Paciente recebeu ácido zoledrônico há pouco mais de um ano. Tem contraindicação para alendronato e risedronato pela insuficiência renal e ao

raloxifeno por este ser pouco efetivo nessas comorbidades. Pamidronato não é autorizado pela ANVISA para osteoporose.

Plano terapêutico proposto: Suplementação de cálcio, atividade física, ácido zoledrônico 5 mg anual.

Outras informações: Paciente com alto risco para fratura vertebral e de colo femoral.”

[foram apresentadas as informações extraídas do BNF, Recknor et al, Boonen et al e do Boletim Farmacoterapêutica, mencionadas no exemplo anterior]

“Uma vez que a paciente tem insuficiência renal, embora não esteja claro se está em diálise, é provável que o emprego de ácido zoledrônico 5 mg encerre grande risco comprometendo os benefícios possíveis.

Desse modo, a CFT solicita informação completa sobre a função renal, assim como das comorbidades da paciente, e assim nesse momento não autoriza a aquisição de ácido zoledrônico 5 mg.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de ácido zoledrônico (Aclasta) 5 mg/100 mL, “1 frasco uma vez ao ano, endovenoso”, período de tratamento: “mínimo um ano” para [mulher], 67 anos, 49,6 kg, 1,45 m. Informações do prescritor:

História Clínica: “Osteoporose gravíssima (vide ano e Rx coluna no verso) com múltiplas fraturas ... frequentes e altíssimo risco de fraturas novas, inclusive de quadris, potencialmente fatais. Tem gastrite e esofagite grave e ao tomar cálcio e alendronato desenvolveu úlcera esofágica e gástrica. Por isso, faço bifosfonato endovenoso. Pcte c/ OP grave, já fraturada, alto risco Fr, c/ intolerância gástrica a bifosfonato oral.”

CID-10 incluindo os de comorbidades: “M810, M805, M845 = M54-5”

[M81.0 Osteoporose pós-menopáusia

M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica

M54.5 Dor lombar baixa

Dor lombar

Lumbago SOE

Exclui:

lumbago:

- ☐ devido a deslocamento de disco intervertebral (M51.2)
- ☐ com ciática (M54.4)]

Recomenda-se o exame de: Eisman J et al. Osteoporosis: a literature review of recent evidence in postmenopausal women and older men The Royal Australian College of General Practitioners, Australia. February 2010

<http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases/osteoporosis/literaturereview>

Clinical Evidence acesso em 29/06/2012:

Interventions

What are the effects of bisphosphonates to prevent fractures in postmenopausal women?

Beneficial		Alendronate
		Risedronate
		Zoledronate
Likely to be beneficial		Clodronate
		Etidronate
		Ibandronate
Unknown effectiveness		Pamidronate

What are the effects of pharmacological treatments other than bisphosphonates to prevent fractures in postmenopausal women?

Beneficial		Denosumab Parathyroid hormone Strontium ranelate
Likely to be beneficial		Calcitonin Calcium plus vitamin D Vitamin D analogues (alfacalcidol or calcitriol)
Trade off between benefits and harms		Raloxifene
Unlikely to be beneficial		Vitamin D alone
Likely to be ineffective or harmful		Calcium alone Hormone replacement therapy

What are the effects of non-pharmacological treatments to prevent fractures in postmenopausal women?

Likely to be beneficial		Hip protectors
Unknown effectiveness		Exercise Multifactorial non-pharmacological interventions

Zoledronate

Vertebral fractures

Compared with placebo Zoledronate seems more effective at preventing vertebral fractures in predominantly postmenopausal women (moderate-quality evidence).

Non-vertebral fractures

Compared with placebo Zoledronate seems more effective at reducing the risk of non-vertebral fractures, but seems no more effective at reducing hip fractures in predominantly postmenopausal women (moderate-quality evidence).

Note

Zoledronate is associated with an increased risk of serious atrial fibrillation, an increased risk of pyrexia, influenza-like symptoms, myalgia, and arthralgia, and an increase in serum creatinine. Bisphosphonates may also be associated with osteonecrosis of the jaw and stress fractures.

For GRADE evaluation of interventions for fracture prevention in postmenopausal women, see table.

Benefits

Zoledronate versus placebo:

We found two large RCTs comparing zoledronate (5 mg once a year intravenously) versus placebo.[38][39]

Vertebral fractures

The first RCT (7765 postmenopausal women, mean age 73 years) found that zoledronate significantly reduced vertebral fractures compared with placebo during 3 years' follow-up (proportion of people with morphometric new vertebral fractures [6113 people stratified to have radiography at baseline and at least once during follow-up for this outcome]: 92/2822 [3%] with zoledronate v 310/2853 [11%] with placebo; RR 0.30, 95% CI 0.24 to 0.38; $P < 0.001$).[38]

The second RCT (2127 people, all having surgical repair of hip fracture within the previous 90 days [mean age 74 years], 1619 women [76%]) found that zoledronate significantly reduced new clinical vertebral fractures compared with placebo during follow-up (median 1.9 years; proportion of people with new

clinical vertebral fractures [Kaplan-Meier analysis, 2127 people]: 2% with zoledronate v 4% with placebo; HR 0.54, 95% CI 0.32 to 0.92; P = 0.02).[39]

Non-vertebral fractures

The first RCT found that zoledronate significantly reduced new non-vertebral fractures compared with placebo after 3 years (proportion of people with new non-vertebral fractures [Kaplan-Meier analysis, 7736 people]: 8% with zoledronate v 11% with placebo; HR 0.75, 95% CI 0.64 to 0.87; P < 0.001).[38]

The second RCT found that zoledronate significantly reduced new non-vertebral fractures compared with placebo during follow-up (median 1.9 years; proportion of people with new non-vertebral fractures [Kaplan-Meier analysis, 2127 people]: 8% with zoledronate v 11% with placebo; HR 0.73, 95% CI 0.55 to 0.98; P = 0.03).[39]

Hip fractures

The first RCT found that zoledronate significantly reduced new hip fractures compared with placebo after 3 years (proportion of people with hip fractures [Kaplan-Meier analysis, 7736 people]: 1% with zoledronate v 3% with placebo; HR 0.59, 95% CI 0.42 to 0.83; P = 0.002).[38]

The second RCT reported no significant difference between zoledronate and placebo in hip fractures during follow-up (median 1.9 years; proportion of people with hip fractures [Kaplan-Meier analysis, 2127 people]: 2% with zoledronate v 4% with placebo; HR 0.70, 95% CI 0.41 to 1.19; P = 0.18).[39] However, the study was not powered to detect changes in hip fracture risk.

Zoledronate versus placebo:

The first RCT found no significant difference in overall incidence of atrial fibrillation between zoledronate and placebo after 3 years (94/3862 [2.4%] with zoledronate v 73/3852 [1.9%] with placebo; P = 0.12). However, the proportion of cases of serious atrial fibrillation was significantly higher with zoledronate than with placebo (50/3862 [1.3%] with zoledronate v 20/3852 [0.5%] with placebo;

P < 0.01). The RCT found that pyrexia, influenza-like symptoms, myalgia, headache, and arthralgia were significantly more common with zoledronate compared with placebo with first-time infusion (pyrexia: 621/3862 [16%] with zoledronate v 79/3852 [2%] with placebo; P < 0.01; influenza-like symptoms: 301/3862 [8%] with zoledronate v 61/3852 [2%] with placebo; P < 0.01; myalgia: 365/3862 [10%] with zoledronate v 66/3852 [2%] with placebo; P < 0.01; headache: 273/3862 [7%] with zoledronate v 90/3852 [2%] with placebo; P < 0.01; arthralgia: 245/3862 [6%] with zoledronate v 76/3852 [2%] with placebo; P < 0.01).[38] The risk of an increase in serum creatinine of >0.5 mg/dL was significantly higher with zoledronate compared with placebo (31/3862 [1.2%] with zoledronate v 10/3852 [0.4%] with placebo; P < 0.01). The RCT found one potential case of osteonecrosis of the jaw in both groups.[38]

The second RCT reported no significant difference between groups in incidence of any atrial fibrillation or serious atrial fibrillation (any atrial fibrillation: 29/1054 [3%] with zoledronate v 27/1057 [3%] with placebo; P = 0.8; serious atrial fibrillation: 12/1054 [1%] with zoledronate v 14/1057 [1%] with placebo; P = 0.8). It found that pyrexia and myalgia were significantly more common with zoledronate compared with placebo (pyrexia: 73/1054 [7%] with zoledronate v 9/1057 [1%] with placebo; P < 0.001; myalgia: 33/1054 [3%] with zoledronate v 9/1057 [1%] with placebo; P < 0.001). It found no significant difference between groups in influenza-like symptoms, headache, or arthralgia (influenza-like symptoms: 6/1054 [0.6%] with zoledronate v 3/1057 [0.3%] with placebo; P = 0.34; headache: 16/1054 [1.5%] with zoledronate v 9/1057 [0.9%] with placebo; P = 0.17; arthralgia: 33/1054 [3%] with zoledronate v 23/1057 [2%] with placebo; P = 0.18).[39]

General harms of bisphosphonates

See harms of alendronate for further details of general harms of bisphosphonates, including osteonecrosis of the jaw and atrial fibrillation.

A drug safety alert has been issued on the risk of renal impairment and renal failure associated with zoledronic acid, especially in patients with pre-existing renal dysfunction or other risk factors.[40]

Comment

The second RCT reported that, compared with placebo, yearly (intravenous) zoledronate started within 90 days of surgery for hip fracture reduced the risk of death after 3 years (10% with zoledronate v 13% with placebo; RR 0.72, 95% CI 0.56 to 0.93).[39]

Albergaria Ben-Hur, Gomes Silva Brenda Nazaré, Atallah Álvaro N, Fernandes Moça Trevisani Virginia. Intravenous zoledronate for postmenopausal osteoporosis (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 05, 2012.

Background

Objectives

To determine the efficacy and safety of zoledronic acid therapy in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis compared to placebo or active comparator (other bisphosphonates).

Conforme já orientado na reunião, o tratamento de osteoporose em fase avançada é de responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde segundo protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas estabelecidas (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica). Uma vez que esta solicitação, de ácido zoledrônico (Aclasta) 5 mg/frasco para injeção intravenosa não pode ser pedida diretamente porque não faz parte da lista estadual, restituímos para que o prescritor encaminhe à Secretaria de Estado da Saúde de acordo com a Resolução SS nº 54 de 11/05/2012, disponível em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/resolucoes-estaduais/resolucao_ss_54_de__11_de_mai_2012.pdf

Esta Resolução apresenta um formulário para preenchimento do prescritor que encontra-se em:

<http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/comissao-de-farmacologia/solicitacao-de-medicamento-por-protocolo-clinico-de-tratamento-de-instituicoes-publicas-de-saude>

A osteoporose grave tem muitos tratamentos além do solicitado e para cada fármaco é indispensável o preenchimento do formulário com informações detalhadas que justifiquem um fármaco que não conste da lista.

TRAMADOL N02AX02

Das 8 solicitações de tramadol no período, 5(62,5%) foram recusadas e, em síntese, os argumentos de recusa estão apresentados em três exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“Assunto: Solicitação Extra-Remume de cloridrato de tramadol 50 mg cápsula para a [mulher]

Prezada senhora,

O tratamento farmacológico para o alívio da dor no câncer de qualquer natureza é feito com os seguintes opióides: fosfato de codeína e sulfato de morfina. As apresentações farmacêuticas do sulfato de morfina possivelmente necessárias a essa “Paciente c/ mieloma múltiplo necessitado de analgésico potente uma vez que já utiliza Analgésicos fracos e moderados sem boa analgesia” existem no Programa de Dor Crônica da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo (PAM Várzea do Carmo – fone: 3385-7009 ou 3385-7011).

Informa-se ainda que no SUS, o tratamento de câncer é feito nos CACONs, conforme Portaria GM/MS 2.439 de 08/12/2005 que institui a Política Nacional de Atenção Oncológica, e a Portaria SAS/MS 741 de 19/12/2005 que define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

O custeio de tratamento de câncer, realizado pelos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, é de responsabilidade da instituição acreditada pelo

Ministério da Saúde, e ela recebe pagamento por procedimentos definidos em APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), disponível em: http://www.inca.gov.br/publicacoes/Manual_APAC_setembro_2003.pdf

Assim, a aquisição de produtos farmacêuticos antineoplásicos, e adjuvantes tem de ser feita pelo CACON.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de Tramal (tramadol) 50 mg comprimido, “02 cps de 6/6 hs, período de tratamento: uso contínuo” para [homem], 47 anos. O prescritor informou que:

“Paciente com amputação de pé esquerdo com dor crônica por diabetes tipo 1 + tabagismo sem melhora com analgésicos tradicionais”.

British National Formulary (BNF) 58 September 2009:

TRAMADOL HYDROCHLORIDE

Additional information interactions (Tramadol); hepatic impairment; renal impairment.

Indications

moderate to severe pain

Cautions

see notes above; impaired consciousness; excessive bronchial secretions; not suitable as a substitute in opioid-dependent patients

General anaesthesia

Not recommended for analgesia during potentially light planes of general anaesthesia (possibly increased intra-operative recall reported)

Contra-indications

see notes above; uncontrolled epilepsy; acute porphyria (section 9.8.2)

Side-effects

see notes above; also diarrhoea; fatigue; *less commonly* retching, gastritis, and flatulence; *rarely* anorexia, syncope, hypertension, bronchospasm, dyspnoea,

wheezing, seizures, paraesthesia, and muscle weakness; blood disorders also reported

Dose

adult and child over 12 years, by mouth, 50–100 mg not more often than every 4 hours; total of more than 400 mg daily not usually required

adult and child over 12 years, by intramuscular injection *or* by intravenous injection (over 2–3 minutes) *or* by intravenous infusion, 50–100 mg every 4–6 hours

Postoperative pain, 100 mg initially then 50 mg every 10–20 minutes if necessary during first hour to total max. 250 mg (including initial dose) in first hour, *then* 50–100 mg every 4–6 hours; max. 600 mg daily

O trabalho abaixo é muito útil na definição de opções terapêuticas na dor crônica não neoplásica e o uso de opióides.

Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jul-Aug;119(7-8):469-77. Disponível em: <http://tip.org.pl/pamw/issue/article/372.html>

Observe-se o trabalho de:

Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ.* 2007 Jul 14;335(7610):87. Epub 2007 Jun 11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

Comment in:

Evid Based Med. 2008 Feb;13(1):21.

ACP J Club. 2008 Jan-Feb;148(1):2.

J Fam Pract. 2007 Oct;56(10):793.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effects of treatments for the symptoms of painful diabetic neuropathy. **DESIGN:** Systematic review. **DATA SOURCES:** Articles (English and full text) on double blind randomised trials found by searching with the key words anticonvulsant, antidepressant, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tramadol, opioid, ion channel blocker, diabetic neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, peripheral neuropathy, and neuropathy. The search included Medline, Embase, EMB reviews-AP Journal club, and the Cochrane central register of controlled trials. **STUDY SELECTION:** Randomised controlled trials comparing topically applied and orally administered drugs with a placebo in adults with painful diabetic neuropathy. **DATA EXTRACTION:** Data were extracted to examine quality of methods, characteristics of studies and patients, efficacy, and side effects. The primary outcome was dichotomous information for 50% or moderate reduction of pain. Secondary outcomes were 30% reduction of pain and withdrawals related to adverse events. **RESULTS:** Odds ratios were calculated for achievement of 30%, 50%, or moderate pain relief and for withdrawals related to adverse effects. Twenty five reports were included and seven were excluded. The 25 included reports compared anticonvulsants (n=1270), antidepressants (94), opioids (329), ion channel blockers (173), N-methyl-D-aspartate antagonist (14), duloxetine (805), capsaicin (277), and isosorbide dinitrate spray (22) with placebo. The odds ratios in terms of 50% pain relief were 5.33 (95% confidence interval 1.77 to 16.02) for traditional anticonvulsants, 3.25 (2.27 to 4.66) for newer generation anticonvulsants, and 22.24 (5.83 to 84.75) for tricyclic antidepressants. The odds ratios in terms of withdrawals related to adverse events were 1.51 (0.33 to 6.96) for traditional anticonvulsants, 2.98 (1.75 to 5.07) for newer generation anticonvulsants, and 2.32 (0.59 to 9.69) for tricyclic antidepressants. Insufficient dichotomous data were available to calculate the odds ratios for ion channel blockers. **CONCLUSION:** Anticonvulsants and antidepressants are still the most commonly used options to manage diabetic neuropathy. Oral tricyclic antidepressants and traditional anticonvulsants are better for short term pain relief than newer generation anticonvulsants. Evidence of the long term effects of oral antidepressants and

anticonvulsants is still lacking. Further studies are needed on opioids, N-methyl-D-aspartate antagonists, and ion channel blockers.

Os tratamentos iniciais para o alívio de sintomas da neuropatia diabética dolorosa devem ser feitos com anticonvulsivantes e antidepressivos, e esta revisão sistemática recomenda antidepressivos tricíclicos orais e anticonvulsivantes tradicionais que são melhores para o alívio da dor em curto prazo do que os anticonvulsivantes de geração mais recente.

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de tramadol neste caso e recomenda produtos de categorias farmacológicas assinaladas acima, disponíveis na Relação de Medicamentos Essenciais para a Rede Básica.

Recomendamos também que o prescritor, o diretor da Unidade e o farmacêutico observem a necessidade de preencher o formulário de forma completa, particularmente número do prontuário e informação detalhada sobre o quadro clínico do paciente, os tratamentos já realizados, incluindo os de comorbidades e há quanto tempo o paciente está sendo assistido na Unidade solicitante.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de tramadol 50 mg comprimido para a paciente [mulher].

No Laudo Médico de Pedido Administrativo de Medicamentos não padronizados da Secretaria de Estado da Saúde, de 12/11/09, consta:

“Doença principal: Osteoporose com fratura patológica. CID M80.0; Há quanto tempo: 6 anos. Outro diagnóstico: DPOC CID J44.0.

setembro/09: TC de coluna vertebral: - vértebra em cunha.

Tratamentos já realizados em ordem cronológica: - dipirona – diclofenaco – bifosfonato EV

- Atualmente – (pelo Reumatologista) - carbonato de cálcio – tiotrópio - Tylex – março/09.”

Na solicitação extra-REMUME, de 18/02/2010 o prescritor informa:

“paciente com osteoporose com fratura patológica de coluna vertebral (vertebral) com dor persistente apesar ↓ medicação analgésica usual – AINH – não há medicamento similar na REMUME.” Escala visual analgésica: 8, Escala analgésica da OMS: 8”.

Em virtude do procedimento adotado pelo médico assistente [...] da UBS Padre Manuel da Nóbrega, gerou-se uma demanda de solicitação do medicamento tramadol para a Secretaria de Estado da Saúde. Essa SES, no entanto, devolveu-nos o pedido para que, acertadamente, resolvêssemos a demanda pela SMS.

Frise-se que se trata de solicitação de medicamento não constante da REMUME fazendo-se necessário a convocação da paciente para avaliação clínica.

Se houver necessidade demonstrada de medicamento não constante da REMUME, deve-se proceder o preenchimento da solicitação extra-REMUME à CFT/SMS devidamente explanada, o que não foi realizada.

British National Formulary (BNF) 58 September 2009:

TRAMADOL HYDROCHLORIDE

Additional information interactions (Tramadol); hepatic impairment; renal impairment.

Indications

moderate to severe pain

Cautions

see notes above; impaired consciousness; excessive bronchial secretions; not suitable as a substitute in opioid-dependent patients

General anaesthesia

Not recommended for analgesia during potentially light planes of general anaesthesia (possibly increased intra-operative recall reported)

Contra-indications

see notes above; uncontrolled epilepsy; acute porphyria (section 9.8.2)

Side-effects

see notes above; also diarrhoea; fatigue; *less commonly* retching, gastritis, and flatulence; *rarely* anorexia, syncope, hypertension, bronchospasm, dyspnoea, wheezing, seizures, paraesthesia, and muscle weakness; blood disorders also reported

Dose

adult and child over 12 years, by mouth, 50–100 mg not more often than every 4 hours; total of more than 400 mg daily not usually required

adult and child over 12 years, by intramuscular injection *or* by intravenous injection (over 2–3 minutes) *or* by intravenous infusion, 50–100 mg every 4–6 hours

Postoperative pain, 100 mg initially then 50 mg every 10–20 minutes if necessary during first hour to total max. 250 mg (including initial dose) in first hour, *then* 50–100 mg every 4–6 hours; max. 600 mg daily

Segundo o BNF 58, verifica-se, como precauções que tramadol pode não ser adequado quando houver secreções brônquicas excessivas. Na situação clínica em apreço, não há informação sobre o quadro clínico da DPOC (etiologia, exames realizados, etc.) nem sobre o tratamento atual.

Quanto à osteoporose que levou a uma fratura patológica também não há informação clínica atualizada e de tratamentos. Cogitou-se de algum tratamento não farmacológico para o alívio da dor? Também considerou-se a possibilidade de intervenção cirúrgica? Por fim, se a paciente necessita de um opióide, e se sua dor é intensa por que não se cogitou de morfina, disponível gratuitamente no SUS? É claro que o uso de um opióide não pode ser feito por período “indeterminado”, a não ser em caso de neoplasia terminal.

A CFT pede que se faça uma abordagem integrada para os problemas da paciente, e assim, não autoriza a aquisição de tramadol neste caso.”

[Reiteração de resposta da CFT á UBS e ao médico prescritor.]

“Devolvemos o presente, pois a CFT solicitou o envio de informações clínicas da paciente para que se possa analisar melhor este caso. E a um só tempo, a CFT está preocupada, pois a dispensa de um produto, no caso tramadol, sem o conhecimento o mais completo possível das condições clínicas da paciente, pode redundar em terapêutica que encerre dano. Sabemos que é difícil tratar um paciente que tem algumas co-morbidades definidas quando ele recebe intervenções terapêuticas de vários médicos que aparentemente não se comunicam entre si. É necessário, no entanto, que a UBS realize um esforço para a abordagem farmacoterapêutica integrada referida às fls.15 e 16.

Recomenda-se a leitura de:

Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice? Pol Arch Med Wewn. 2009 Jul-Aug;119(7-8):469-77. Disponível em: <http://tip.org.pl/pamw/issue/article/372.html>”

[Resposta da UBS e comento final da CFT]

“Prezado senhor,

Em relação às solicitações constantes nas fls. 15 e 16, o prescritor informou que:

“ - setembro/09: - T.C. coluna lombo- sacra: - vértebra em cunha

- Paciente pós-menopausa + DPOC em uso de bifosfonato EV (pelo reumatologista).

- Fez uso de codeína 30 mg sem resultado obtendo melhora com tramadol.

- Não existe medicamento similar ou equivalente na REMUME.”

“A paciente [...] já passou em consulta com ortopedista para avaliação quanto à sua dor persistente. Já foi encaminhada à fisioterapia e aguarda vaga. Como não se trata de doença de fase terminal não se indicou morfina. Tramadol é suspenso em fase exsudativa brônquica (exacerbação da DPOC). A etiologia da DPOC

tabagismo crônico (inveterado) classificação da DPOC MRC Grau III. Usa medicamento de alto custo formoterol 12 + budesonida + tiotrópio 18 1x/d.”

De acordo com o site abaixo, uma DPOC Grau III é Dispneia no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos de caminhada.

http://www.respireeviva.com.br/informativo_exibe.asp?idboletim=10

b) Grau da dispnéia:

A dispnéia, termo médico para a falta de ar, é o sintoma que mais compromete a qualidade de vida do paciente com DPOC, assim, quantificando o grau de dispnéia podemos ter noção da gravidade da doença. O MRC (Medical Research Council), que é um instituto médico britânico, elaborou um índice para se graduar a dispnéia (falta de ar) dos pacientes com DPOC:

Grau de dispnéia	Característica
0	Paciente tem falta de ar somente quando realiza exercício intenso.
1	A falta de ar surge quando o paciente apressa o passo no plano, ou sobe escadas ou ladeiras.
2	Dispneia no próprio passo no plano ou dificuldade para acompanhar o passo de outra pessoa da mesma idade.
3	Dispneia no plano em menos de 100 metros ou após alguns minutos de caminhada.
4	Dispneia para sair de casa ou pra se vestir.

Portanto, de grau mais que moderado tendendo à grau avançado.

Segundo o do British National Formulary BNF 59 March 2010:

4.7.2 Opioid analgesics

Additional information interactions (Opioid Analgesics).

Opioid analgesics are usually used to relieve moderate to severe pain particularly of visceral origin. Repeated administration may cause dependence and tolerance, but this is no deterrent in the control of pain in terminal illness, for guidelines see Prescribing in Palliative Care. Regular use of a potent opioid may be appropriate for certain cases of chronic non-malignant pain; treatment should be supervised by a specialist and the patient should be assessed at regular intervals.

Cautions

Opioids should be used with caution in patients with impaired respiratory function (avoid in chronic obstructive pulmonary disease) and asthma (avoid during an acute attack), hypotension, shock, myasthenia gravis, prostatic hypertrophy, obstructive or inflammatory bowel disorders, diseases of the biliary tract, and convulsive disorders. A reduced dose is recommended in elderly or debilitated patients, in hypothyroidism, and in adrenocortical insufficiency. Repeated use of opioid analgesics is associated with the development of psychological and physical dependence; although this is rarely a problem with therapeutic use, caution is advised if prescribing for patients with a history of drug dependence. Avoid abrupt withdrawal after long-term treatment. Transdermal preparations (fentanyl or buprenorphine patches) are not suitable for acute pain or in those patients whose analgesic requirements are changing rapidly because the long time to steady state prevents rapid titration of the dose. **Interactions:** Appendix 1 (opioid analgesics; **important:** special hazard with *pethidine and possibly other opioids* and MAOIs).

Palliative care

In the control of pain in terminal illness, the cautions listed above should not necessarily be a deterrent to the use of opioid analgesics.

Contra-indications

Opioid analgesics should be avoided in patients with acute respiratory depression and when there is a risk of paralytic ileus. They are also contra-indicated in conditions associated with raised intracranial pressure and in head injury (opioid

analgesics interfere with pupillary responses vital for neurological assessment). Comatose patients should not be treated with opioid analgesics.

Hepatic impairment

Opioid analgesics may precipitate coma in patients with hepatic impairment; avoid use or reduce dose.

Renal impairment

The effects of opioid analgesia are increased and prolonged and there is increased cerebral sensitivity when patients with renal impairment are treated with opioid analgesics; avoid use or reduce dose.

Pregnancy

Respiratory depression and withdrawal symptoms can occur in the neonate if opioid analgesics are used during delivery; also gastric stasis and inhalation pneumonia has been reported in the mother if opioid analgesics are used during labour.

Side-effects

Opioid analgesics share many side-effects, although qualitative and quantitative differences exist. The most common side-effects include nausea and vomiting (particularly in initial stages), constipation, dry mouth, and biliary spasm; larger doses produce muscle rigidity, hypotension, and respiratory depression (for reversal of opioid-induced respiratory depression, see section 15.1.7). Other common side-effects of opioid analgesics include bradycardia, tachycardia, palpitation, oedema, postural hypotension, hallucinations, vertigo, euphoria, dysphoria, mood changes, dependence, dizziness, confusion, drowsiness, sleep disturbances, headache, sexual dysfunction, difficulty with micturition, urinary retention, ureteric spasm, miosis, visual disturbances, sweating, flushing, rash, urticaria, and pruritus. **Overdosage:** see Emergency Treatment of Poisoning.

Driving

Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving); effects of alcohol enhanced.

Strong opioids

Morphine remains the most valuable opioid analgesic for severe pain although it frequently causes nausea and vomiting. It is the standard against which other opioid analgesics are compared. In addition to relief of pain, morphine also confers a state of euphoria and mental detachment.

Morphine is the opioid of choice for the oral treatment of *severe pain in palliative care*. It is given regularly every 4 hours (or every 12 or 24 hours as modified-release preparations). For guidelines on dosage adjustment in palliative care, see Prescribing in Palliative Care.

A modified-release epidural preparation of morphine is available from Flynn Pharma Ltd (Depodur®).

Buprenorphine has both opioid agonist and antagonist properties and may precipitate withdrawal symptoms, including pain, in patients dependent on other opioids. It has abuse potential and may itself cause dependence. It has a much longer duration of action than morphine and sublingually is an effective analgesic for 6 to 8 hours. Unlike most opioid analgesics, the effects of buprenorphine are only partially reversed by naloxone.

Dipipanone used alone is less sedating than morphine but the only preparation available contains an antiemetic and is therefore not suitable for regular regimens in palliative care.

Diamorphine (heroin) is a powerful opioid analgesic. It may cause less nausea and hypotension than morphine. In *palliative care* the greater solubility of diamorphine allows effective doses to be injected in smaller volumes and this is important in the emaciated patient.

Alfentanil, fentanyl and remifentanyl are used by injection for intra-operative analgesia (section 15.1.4.3); fentanyl is available in a transdermal drug delivery system as a self-adhesive patch which is changed every 72 hours.

Methadone is less sedating than morphine and acts for longer periods. In prolonged use, methadone should not be administered more often than twice daily to avoid the risk of accumulation and opioid overdose. Methadone may be used instead of morphine in the occasional patient who experiences excitation (or exacerbation of pain) with morphine.

Oxycodone has an efficacy and side-effect profile similar to that of morphine. It is used primarily for control of *pain in palliative care*.

Papaveretum is rarely used; morphine is easier to prescribe and less prone to error with regard to the strength and dose.

Pentazocine has both agonist and antagonist properties and precipitates withdrawal symptoms, including pain in patients dependent on other opioids. By injection it is more potent than dihydrocodeine or codeine, but hallucinations and thought disturbances may occur. It is not recommended and, in particular, should be avoided after myocardial infarction as it may increase pulmonary and aortic blood pressure as well as cardiac work.

Pethidine produces prompt but short-lasting analgesia; it is less constipating than morphine, but even in high doses is a less potent analgesic. It is not suitable for severe continuing pain. It is used for analgesia in labour; however, other opioids, such as morphine or diamorphine, are often preferred for obstetric pain.

Weak opioids

Codeine is used for the relief of mild to moderate pain but is too constipating for long-term use.

Dihydrocodeine has an analgesic efficacy similar to that of codeine. The dose of dihydrocodeine by mouth is usually 30 mg every 4 hours; doubling the dose to

60 mg may provide some additional pain relief but this may be at the cost of more nausea and vomiting. A 40-mg tablet is now also available.

Meptazinol is claimed to have a low incidence of respiratory depression. It has a reported length of action of 2 to 7 hours with onset within 15 minutes.

Tramadol produces analgesia by two mechanisms: an opioid effect and an enhancement of serotonergic and adrenergic pathways. It has fewer of the typical opioid side-effects (notably, less respiratory depression, less constipation and less addiction potential); psychiatric reactions have been reported. At high doses, tramadol behaves as a strong opioid.

Diphenoxylate (in combination with atropine, as co-phenotrope) is used in acute diarrhoea (section 1.4.2).

Dose

The dose of opioids in the BNF may need to be **adjusted individually** according to the degree of analgesia and side-effects; patients' response to opioids varies widely.

Postoperative analgesia

A combination of opioid and non-opioid analgesics (section 4.7.1 and section 15.1.4.2) is used to treat postoperative pain. The use of intra-operative opioids affects the prescribing of postoperative analgesics. A postoperative opioid analgesic should be given with care since it may potentiate any residual respiratory depression (for the treatment of opioid-induced respiratory depression, see section 15.1.7).

Morphine is used most widely. **Tramadol** is not as effective in severe pain as other opioid analgesics. **Buprenorphine** may antagonise the analgesic effect of previously administered opioids and is generally not recommended. **Pethidine** is generally not recommended for postoperative pain because it is metabolised to norpethidine which may accumulate, particularly in renal impairment; norpethidine stimulates the central nervous system and may cause convulsions.

Opioids are also given epidurally [unlicensed route] in the postoperative period but are associated with side-effects such as pruritus, urinary retention, nausea and vomiting; respiratory depression can be delayed, particularly with morphine.

For details of patient-controlled analgesia (PCA) to relieve postoperative pain, consult hospital protocols. Formulations specifically designed for PCA are available (Pharma-Ject® *Morphine Sulphate*).

Dental and orofacial pain

Opioid analgesics are **relatively ineffective** in dental pain. Like other opioids, **dihydrocodeine** often causes nausea and vomiting which limits its value in dental pain; if taken for more than a few doses it is also liable to cause constipation. Dihydrocodeine is not very effective in postoperative dental pain.

Pethidine can be taken by mouth, but for optimal effect, it needs to be given by injection. Its efficacy in postoperative dental pain is not proven and its use in dentistry is likely to be minimal. The side-effects of pethidine are similar to those of dihydrocodeine and, apart from constipation, pethidine is also more likely to cause them. Dependence is unlikely if very few tablets are prescribed on very few occasions; nevertheless, dental surgeons need to be aware of the possibility that addicts may seek to acquire supplies.

For the management of dental and orofacial pain, see section 4.7.

Addicts

Although caution is necessary, addicts (and ex-addicts) may be treated with analgesics in the same way as other people when there is a real clinical need. Doctors do not require a special licence to prescribe opioid analgesics for addicts for relief of pain due to organic disease or injury.

O BNF recomenda evitar-se o uso de opióides em casos de DPOC.

A CFT está preocupada com a dispensa de um produto, no caso tramadol, sabendo agora das condições clínicas da paciente, o que pode redundar em dano. Sabemos que é difícil tratar um paciente que tem algumas co-morbidades definidas quando

ele recebe intervenções terapêuticas de vários médicos que aparentemente não se comunicam entre si.

É necessário, no entanto, insistir no uso de anti-inflamatórios não esteróides AINES, embora exista a referência de que não teve a dor aliviada com diclofenaco, sem detalhe. Os AINEs podem aliviar dor moderada a grave. Caso a paciente tenha dor refratária, a terceira linha de tratamento é especial e deve ser conduzida em centros especialistas.

Recomenda-se a leitura de:

Passik SD. Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks, and solutions. Mayo Clin Proc. 2009 Jul;84(7):593-601. Disponível em:

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/84/7/593.long>

Ho KY, Siau C. Chronic pain management: therapy, drugs and needles. Ann Acad Med Singapore. 2009 Nov;38(11):929-30. Disponível em:

<http://www.annals.edu.sg/pdf/38VolNo11Nov2009/V38N11p929.pdf>

A CFT mantém o parecer anterior, ou seja, não autoriza a aquisição de tramadol neste caso.”

OXCARBAZEPINA N03AF02

Apenas 6(20%) de 30 solicitações de oxcarbazepina foram negadas. Apresentam-se três exemplos de não autorização.

Primeiro exemplo

“Assunto: Solicitação Extra-Remume de oxcarbazepina 300 mg para [masculino], 10 anos

Considerando que a terapêutica de síndromes epilêpticas requer a identificação de monoterapia ou terapia conjunta de anticonvulsivantes que sejam adequados a determinado paciente (não há terapêutica padrão aparentemente para o caso em apreço), embora tenha sido informado que “já utilizou todas as medicações da

Remume s/ controle das crises” e que “somente houve controle c/ oxcarbazepina” (na prescrição está escrito oxcarbamazepina). O paciente tem 10 anos e provavelmente tem entre 30 e 35 Kg (o peso não foi informado). A prescrição realizada foi de 2 comprimidos de 300 mg de 8/8 horas, o que significa 1.800 mg por dia de oxcarbazepina. “Não se determonou ainda a dose para crianças, mas recomenda-se administrar 10 mg/Kg de peso corporal ao dia, aumentando-se paulatinamente a dose; a dose de manutenção é de 30 mg/Kg de peso corporal” (Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Ed. 2006/2007. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006, 1-17).

Assim, a prescrição possivelmente contém erro de dose diária porque a dose prescrita é o dobro da dose de manutenção, que é estabelecida de modo progressivo. Os efeitos adversos podem ocorrer mais freqüentemente com doses excessivas, especialmente em crianças.

Sugerimos a leitura de Nacional Institute for Clinical Excellence. The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20. October 2004. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care, disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG020NICEguideline.pdf>

Por fim, até que esclarecimentos clínico-farmacêuticos sejam realizados, a CFT - SMS não autoriza a aquisição de oxcarbazepina para este caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de Trileptal (oxcarbazepina) 60 mg/mL, posologia: “5 mL 2x dia”, período de tratamento: “indefinido, contínuo no momento” para [masculino], 9 anos com para tratamento.

O prescritor informou que:

“Paralisia cerebral por anóxia pré, peri natal + prematuridade, epilepsia sintomática.”

Tratamentos realizados: “Fenobarbital, Neuleptil”

A CFT solicita que o prescritor informe se o paciente usou carbamazepina 20 mg/mL suspensão oral, disponível na rede municipal.

Abaixo informações do BNF 59 March 2010, sobre carbamazepine e oxcarbazepine:

Carbamazepine and related antiepileptics

Carbamazepine is a drug of choice for simple and complex partial seizures and for tonic-clonic seizures secondary to a focal discharge. It is essential to initiate carbamazepine therapy at a low dose and build this up slowly with increments of 100–200 mg every two weeks. Reversible blurring of vision, dizziness, and unsteadiness are dose-related, and may be dose-limiting. These side-effects may be reduced by altering the timing of medication; use of modified-release tablets also significantly lessens the incidence of dose-related side-effects.

Oxcarbazepine is licensed for the treatment of partial seizures with or without secondarily generalised tonic-clonic seizures. Oxcarbazepine induces hepatic enzymes to a lesser extent than carbamazepine.”

[A CFT insistiu na obtenção de informações clínicas e tratamentos realizados, mas como não teve resposta, encaminhou as informações abaixo.]

“A CFT insiste na indagação das fls. 06, ou seja, se o paciente usou ou está usando carbamazepina. Só há sentido de usar oxcarbazepina se houver efeitos adversos significantes com a carbamazepina.

Considerações do BNF 60 September 2010:

Carbamazepine and related antiepileptics

Carbamazepine is a drug of choice for simple and complex partial seizures and for tonic-clonic seizures secondary to a focal discharge. It is essential to initiate carbamazepine therapy at a low dose and build this up slowly with increments of 100–200 mg every two weeks. Some side-effects (such as headache, ataxia, drowsiness, nausea, vomiting, blurring of vision, dizziness, unsteadiness, and

allergic skin reactions) are dose-related, and may be dose-limiting. These side-effects are more common at the start of treatment and in the elderly. They may be reduced by altering the timing of medication; use of modified-release tablets also significantly lessens the incidence of dose-related side-effects.

Oxcarbazepine is licensed for the treatment of partial seizures with or without secondary generalised tonic-clonic seizures. Oxcarbazepine induces hepatic enzymes to a lesser extent than carbamazepine.

CARBAMAZEPINE

Additional information interactions ([Carbamazepine](#)).

Indications

partial and secondary generalised tonic-clonic seizures, primary generalised tonic-clonic seizures; trigeminal neuralgia; prophylaxis of bipolar disorder unresponsive to lithium

Cautions

cardiac disease (see also Contra-indications); skin reactions (see also Blood, Hepatic, or Skin Disorders, below and under Side-effects); test for HLA-B*1502 allele in individuals of Han Chinese or Thai origin (avoid unless no alternative—risk of Stevens-Johnson syndrome in presence of HLA-B*1502 allele); history of haematological reactions to other drugs; manufacturer recommends blood counts and hepatic and renal function tests (but evidence of practical value uncertain); may exacerbate absence and myoclonic seizures; consider vitamin D supplementation in patients who are immobilised for long periods or who have inadequate sun exposure or dietary intake of calcium; susceptibility to angle-closure glaucoma; cross-sensitivity reported with oxcarbazepine and with phenytoin; avoid abrupt withdrawal; **interactions:** see Interactions in section 4.8.1 and Appendix 1 (carbamazepine)

Blood, hepatic, or skin disorders

Patients or their carers should be told how to recognise signs of blood, liver, or skin disorders, and advised to seek immediate medical attention if symptoms such as fever, sore throat, rash, mouth ulcers, bruising, or bleeding develop. Carbamazepine should be withdrawn immediately in cases of aggravated liver

dysfunction or acute liver disease. Leucopenia that is severe, progressive, or associated with clinical symptoms requires withdrawal (if necessary under cover of a suitable alternative).

Contra-indications

AV conduction abnormalities (unless paced); history of bone marrow depression, acute porphyria (section 9.8.2)

Hepatic impairment

metabolism impaired in advanced liver disease; see also Blood, Hepatic, or Skin Disorders, above

Renal impairment

use with caution

Pregnancy

see Pregnancy

Breast-feeding

amount probably too small to be harmful but monitor infant for possible adverse reactions; see also Breast-feeding

Side-effects

see notes above; dry mouth, nausea, vomiting; oedema; ataxia, dizziness, drowsiness, fatigue, headache; hyponatraemia (leading in rare cases to water intoxication); blood disorders (including eosinophilia, leucopenia, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, and aplastic anaemia); dermatitis, and urticaria; *less commonly* diarrhoea, constipation, involuntary movements (including nystagmus), visual disturbances; *rarely* abdominal pain, anorexia, hepatitis, jaundice, vanishing bile duct syndrome, cardiac conduction disorders, hypertension, hypotension, peripheral neuropathy, dysarthria, aggression, agitation, confusion, depression, hallucinations, restlessness, paraesthesia, lymph node enlargement, muscle weakness, systemic lupus erythematosus, and delayed multi-organ hypersensitivity disorder; *very rarely* pancreatitis, stomatitis, hepatic failure, taste disturbance, exacerbation of coronary artery disease, AV block with syncope, circulatory collapse, hypercholesterolaemia, thrombophlebitis, thromboembolism, pulmonary hypersensitivity (with dyspnoea, pneumonitis, or

pneumonia), psychosis, neuroleptic malignant syndrome, osteomalacia (see Cautions), osteoporosis, galactorrhoea, gynaecomastia, impaired male fertility, interstitial nephritis, renal failure, sexual dysfunction, urinary frequency, urinary retention, arthralgia, muscle pain, muscle spasm, conjunctivitis, angle-closure glaucoma, hearing disorders, acne, alterations in skin pigmentation, alopecia, hirsutism, sweating, photosensitivity, purpura, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and aseptic meningitis; suicidal ideation

Dose

Note

Different preparations may vary in bioavailability; to avoid reduced effect or excessive side-effects, it may be prudent to avoid changing the formulation (see also notes above on how side-effects may be reduced)

By mouth, epilepsy, initially, 100–200 mg 1–2 times daily, increased slowly (see notes above) to usual dose of 0.8–1.2 g daily in divided doses; in some cases 1.6–2 g daily in divided doses may be needed; elderly reduce initial dose; child daily in divided doses, up to 1 year 100–200 mg, 1–5 years 200–400 mg, 5–10 years 400–600 mg, 10–15 years 0.6–1 g

Trigeminal neuralgia, initially 100 mg 1–2 times daily (but some patients may require higher initial dose), increased gradually according to response; usual dose 200 mg 3–4 times daily, up to 1.6 g daily in some patients

Prophylaxis of bipolar disorder unresponsive to lithium (see also section 4.2.3), initially 400 mg daily in divided doses increased until symptoms controlled; usual range 400–600 mg daily; max. 1.6 g daily

By rectum, epilepsy, for short-term use (max. 7 days) when oral therapy temporarily not possible; 125-mg suppository approx. equivalent to 100-mg tablet, but final adjustment should always depend on clinical response (plasma concentration monitoring recommended); max. 1 g daily in 4 divided doses

Note

Plasma concentration for optimum response 4–12 mg/litre (20–50 micromol/litre)

Carbamazepine

Carbamazepine has the following interaction information:

<u>Acetazolamide</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by acetazolamide	
<u>Alcohol</u>	CNS side-effects of carbamazepine possibly increased by alcohol	
<u>Antidepressants, Tricyclic</u>	carbamazepine accelerates metabolism of tricyclics (reduced plasma concentration and reduced effect)	
<u>Antipsychotics</u>	anticonvulsant effect of carbamazepine antagonised by antipsychotics (convulsive threshold lowered)	Increased risk of toxicity with myelosuppressive drugs
<u>Aprepitant</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of aprepitant	
<u>Aripiprazole</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of aripiprazole —increase dose of aripiprazole	
<u>Bupropion</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of bupropion	Bupropion should be administered with extreme caution to patients receiving other medication known to lower the seizure threshold—see Bupropion section 4.10

		and Cautions, Contra-indications, and Side-effects of individual drugs
<u>Calcium-channelBlockers (dihydropyridines)</u>	carbamazepine probably reduces effects of dihydropyridines	
<u>Caspofungin</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of caspofungin —consider increasing dose of caspofungin	
<u>Ciclosporin</u>	carbamazepine accelerates metabolism of ciclosporin (reduced plasma concentration)	
<u>Cimetidine</u>	metabolism of carbamazepine inhibited by cimetidine (increased plasma concentration)	
<u>Clarithromycin</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by clarithromycin	
<u>Clonazepam</u>	carbamazepine often reduces plasma concentration of clonazepam	
<u>Clopidogrel</u>	carbamazepine possibly reduces antiplatelet effect of clopidogrel	
<u>Clozapine</u>	carbamazepine accelerates metabolism of clozapine (reduced plasma concentration), also avoid concomitant use of drugs	Avoid concomitant use of clozapine with drugs that have a substantial potential for causing agranulocytosis

	with substantial potential for causing agranulocytosis	
<u>Corticosteroids</u>	carbamazepine accelerates metabolism of corticosteroids (reduced effect)	Interactions do not generally apply to corticosteroids used for topical action (including inhalation) unless specified
<u>Coumarins</u>	carbamazepine accelerates metabolism of coumarins (reduced anticoagulant effect)	Change in patient's clinical condition, particularly associated with liver disease, intercurrent illness, or drug administration, necessitates more frequent testing. Major changes in diet (especially involving salads and vegetables) and in alcohol consumption may also affect anticoagulant control
<u>Danazol</u>	metabolism of carbamazepine inhibited by danazol (increased risk of toxicity)	
<u>Darunavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of darunavir	
<u>Dextropropoxyphene</u>	effects of carbamazepine enhanced by dextropropoxyphene	

<u>Digitoxin</u>	carbamazepine accelerates metabolism of digitoxin (reduced effect)	
<u>Diltiazem</u>	effects of carbamazepine enhanced by diltiazem	
<u>Diuretics</u>	increased risk of hyponatraemia when carbamazepine given with diuretics	
<u>Doxycycline</u>	carbamazepine accelerates metabolism of doxycycline (reduced effect)	
<u>Dronedarone</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of dronedarone —avoid concomitant use	
<u>Efavirenz</u>	plasma concentration of both drugs reduced when carbamazepine given with efavirenz	
<u>Eplerenone</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of eplerenone —avoid concomitant use	
<u>Erythromycin</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by erythromycin	Interactions do not apply to small amounts of erythromycin used topically
<u>Eslicarbazepine</u>	plasma concentration of both drugs reduced when carbamazepine given with eslicarbazepine	

<u>Ethosuximide</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of ethosuximide	
<u>Etravirine</u>	avoidance of carbamazepine advised by manufacturer of etravirine	
<u>Felodipine</u>	carbamazepine reduces effects of felodipine	
<u>Fluconazole</u>	plasma concentration of carbamazepine possibly increased by fluconazole	In general, fluconazole interactions relate to multiple-dose treatment
<u>Fluoxetine</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by fluoxetine	
<u>Fluvoxamine</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by fluvoxamine	
<u>Fosamprenavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of fosamprenavir	Fosamprenavir is a prodrug of amprenavir
<u>Gefitinib</u>	avoidance of carbamazepine advised by manufacturer of gefitinib	
<u>Haloperidol</u>	carbamazepine accelerates metabolism of haloperidol (reduced plasma concentration)	
<u>Imatinib</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of imatinib—avoid concomitant use	
<u>Indinavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma	

	concentration of indinavir , also plasma concentration of carbamazepine possibly increased	
<u>Irinotecan</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of irinotecan and its active metabolite	
<u>Isoniazid</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by isoniazid (also possibly increased isoniazid hepatotoxicity)	
<u>Isotretinoin</u>	plasma concentration of carbamazepine possibly reduced by isotretinoin	
<u>Isradipine</u>	carbamazepine reduces effects of isradipine	
<u>Itraconazole</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of itraconazole	
<u>Ketoconazole</u>	plasma concentration of carbamazepine possibly increased by ketoconazole	
<u>Lamotrigine</u>	carbamazepine often reduces plasma concentration of lamotrigine , also plasma concentration of an active metabolite of carbamazepine sometimes raised (but evidence is conflicting)	
<u>Lapatinib</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of lapatinib —avoid	

	concomitant use	
<u>Levetiracetam</u>	possible increased risk of carbamazepine toxicity when given with levetiracetam	
<u>Lithium</u>	neurotoxicity may occur when carbamazepine given with lithium without increased plasma concentration of lithium	
<u>Lopinavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of lopinavir	In combination with ritonavir as <i>Kaletra</i> ® (ritonavir is present to inhibit lopinavir metabolism and increase plasma-lopinavir concentration)—see also Ritonavir
<u>MAOIs</u>	manufacturer of carbamazepine advises avoid for 2 weeks after stopping MAOIs , also antagonism of anticonvulsant effect	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
<u>Methadone</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of methadone	
<u>Mianserin</u>	carbamazepine reduces	

	plasma concentration of mianserin	
<u>Miconazole</u>	plasma concentration of carbamazepine possibly increased by miconazole	
<u>Midazolam</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of midazolam	
<u>Mirtazapine</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of mirtazapine	
<u>MuscleRelaxants, non-depolarising</u>	carbamazepine antagonises muscle relaxant effect of non-depolarising muscle relaxants (accelerated recovery from neuromuscular blockade)	
<u>Nelfinavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of nelfinavir	
<u>Nicardipine</u>	carbamazepine probably reduces effects of nicardipine	
<u>Nifedipine</u>	carbamazepine probably reduces effects of nifedipine	
<u>Oestrogens</u>	carbamazepine accelerates metabolism of oestrogens (reduced contraceptive effect—see section 7.3.1)	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches and vaginal rings
<u>Olanzapine</u>	carbamazepine accelerates metabolism of olanzapine (reduced plasma concentration)	
<u>Ondansetron</u>	carbamazepine accelerates metabolism of ondansetron	

	(reduced effect)	
<u>Oxcarbazepine</u>	plasma concentration of carbamazepine sometimes reduced by oxcarbazepine (but concentration of an active metabolite of carbamazepine may be increased), also plasma concentration of an active metabolite of oxcarbazepine often reduced	
<u>Paliperidone</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of paliperidone	
<u>Paracetamol</u>	carbamazepine possibly accelerates metabolism of paracetamol	
<u>Phenobarbital</u>	plasma concentration of carbamazepine reduced by phenobarbital	
<u>Phenytoin</u>	plasma concentration of both drugs often reduced when carbamazepine given with phenytoin , also plasma concentration of phenytoin may be increased	
<u>Posaconazole</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of posaconazole	
<u>Primidone</u>	plasma concentration of carbamazepine often reduced by primidone , also plasma concentration of primidone sometimes reduced (but	

	concentration of an active metabolite of primidone often increased)	
<u>Progestogens</u>	carbamazepine accelerates metabolism of progestogens (reduced contraceptive effect—see section 7.3.1)	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches and vaginal rings
<u>Quetiapine</u>	carbamazepine accelerates metabolism of quetiapine (reduced plasma concentration)	
<u>Rifabutin</u>	plasma concentration of carbamazepine reduced by rifabutin	
<u>Risperidone</u>	carbamazepine accelerates metabolism of risperidone (reduced plasma concentration)	
<u>Ritonavir</u>	plasma concentration of carbamazepine possibly increased by ritonavir	
<u>Saquinavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of saquinavir	
<u>Simvastatin</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of simvastatin—consider increasing dose of simvastatin	
<u>Stiripentol</u>	plasma concentration of carbamazepine increased by	

	stiripentol	
<u>Telithromycin</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of telithromycin (avoid during and for 2 weeks after carbamazepine)	
<u>Theophylline</u>	carbamazepine accelerates metabolism of theophylline (reduced effect)	
<u>ThyroidHormones</u>	carbamazepine accelerates metabolism of thyroid hormones (may increase requirements for thyroid hormones in hypothyroidism)	
<u>Tiagabine</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of tiagabine	
<u>Tibolone</u>	carbamazepine accelerates metabolism of tibolone (reduced plasma concentration)	
<u>Tipranavir</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of tipranavir	
<u>Topiramate</u>	carbamazepine often reduces plasma concentration of topiramate	
<u>Toremifene</u>	carbamazepine possibly accelerates metabolism of toremifene (reduced plasma concentration)	
<u>Tramadol</u>	carbamazepine reduces effects of tramadol	
<u>Ulipristal</u>	avoidance of carbamazepine	

	advised by manufacturer of ulipristal (contraceptive effect of ulipristal possibly reduced)	
<u>Valproate</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of valproate , also plasma concentration of active metabolite of carbamazepine increased	
<u>Verapamil</u>	effects of carbamazepine enhanced by verapamil	
<u>Vitamin D</u>	carbamazepine possibly increases requirements for vitamin D	
<u>Voriconazole</u>	carbamazepine possibly reduces plasma concentration of voriconazole —avoid concomitant use	
<u>Zonisamide</u>	carbamazepine reduces plasma concentration of zonisamide	

Carbamazepine belongs to **Antiepileptics** and will have the following interactions:

<u>Antidepressants, SSRI</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by SSRIs (convulsive threshold lowered)	
<u>Antidepressants, Tricyclic</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by tricyclics (convulsive threshold lowered)	

<u>Antidepressants, Tricyclic (related)</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by tricyclic-related antidepressants (convulsive threshold lowered)	
<u>Chloroquine and Hydroxychloroquine</u>	possible increased risk of convulsions when antiepileptics given with chloroquine and hydroxychloroquine	
<u>MAOIs</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by MAOIs (convulsive threshold lowered)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
<u>Mefloquine</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by mefloquine	

<u>Orlistat</u>	possible increased risk of convulsions when antiepileptics given with orlistat	
<u>St John's Wort</u>	avoid concomitant use of antiepileptics with St John's wort	

OXCARBAZEPINE

Additional information interactions ([Oxcarbazepine](#)).

Indications

monotherapy and adjunctive treatment of partial seizures with or without secondary generalised tonic-clonic seizures; trigeminal neuralgia [unlicensed indication] (section 4.7.3)

Cautions

hypersensitivity to carbamazepine; avoid abrupt withdrawal; hyponatraemia (monitor plasma-sodium concentration in patients at risk), heart failure (monitor body-weight), cardiac conduction disorders; avoid in acute porphyria (section 9.8.2); **interactions:** see Interactions in section 4.8.1 and Appendix 1 (oxcarbazepine)

Blood, hepatic, or skin disorders

Patients or their carers should be told how to recognise signs of blood, liver, or skin disorders, and advised to seek immediate medical attention if symptoms such as lethargy, confusion, muscular twitching, fever, sore throat, rash, blistering, mouth ulcers, bruising, or bleeding develop

Hepatic impairment

caution in severe impairment—no information available

Renal impairment

halve initial dose if eGFR less than 30 mL/minute/1.73 m²; increase according to response at intervals of at least 1 week

Pregnancy

risk of teratogenesis, including increased risk of neural tube defects; see also Pregnancy

Breast-feeding

present in milk—manufacturer advises avoid; see also Breast-feeding

Side-effects

nausea, vomiting, constipation, diarrhoea, abdominal pain; dizziness, headache, drowsiness, agitation, amnesia, asthenia, ataxia, confusion, impaired concentration, depression, tremor; hyponatraemia; acne, alopecia, rash, nystagmus, visual disorders including diplopia; *less commonly* urticaria, leucopenia; *very rarely* hepatitis, pancreatitis, arrhythmias, blood disorders, systemic lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis; hypertension and hypothyroidism also reported; suicidal ideation

Dose

Initially 300 mg twice daily increased according to response in steps of up to 600 mg daily at weekly intervals; usual dose range 0.6–2.4 g daily in divided doses; child 6–18 years, 8–10 mg/kg daily in 2 divided doses increased according to response in steps of up to 10 mg/kg daily at weekly intervals (in adjunctive therapy, maintenance dose approx. 30 mg/kg daily); max. 46 mg/kg daily in divided doses

Note

In adjunctive therapy, the dose of concomitant antiepileptics may need to be reduced when using high doses of oxcarbazepine

Oxcarbazepine has the following interaction information:

<u>Antipsychotics</u>	anticonvulsant effect of oxcarbazepine antagonised by antipsychotics (convulsive threshold lowered)	Increased risk of toxicity with myelosuppressive drugs
<u>Carbamazepine</u>	oxcarbazepine sometimes reduces plasma concentration of	

	carbamazepine (but concentration of an active metabolite of carbamazepine may be increased), also plasma concentration of an active metabolite of oxcarbazepine often reduced	
<u>Ciclosporin</u>	oxcarbazepine possibly reduces plasma concentration of ciclosporin	
<u>Clopidogrel</u>	oxcarbazepine possibly reduces antiplatelet effect of clopidogrel	
<u>Eslicarbazepine</u>	avoidance of oxcarbazepine advised by manufacturer of eslicarbazepine	
<u>Imatinib</u>	oxcarbazepine reduces plasma concentration of imatinib — avoid concomitant use	
<u>Oestrogens</u>	oxcarbazepine accelerates metabolism of oestrogens (reduced contraceptive effect—see section 7.3.1)	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches and vaginal rings
<u>Phenobarbital</u>	oxcarbazepine increases plasma concentration of phenobarbital , also plasma concentration of an active metabolite of oxcarbazepine reduced	
<u>Phenytoin</u>	oxcarbazepine increases plasma concentration of phenytoin , also plasma concentration of an active metabolite of	

	oxcarbazepine reduced	
<u>Progestogens</u>	oxcarbazepine accelerates metabolism of progestogens (reduced contraceptive effect—see section 7.3.1)	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches and vaginal rings
<u>Valproate</u>	plasma concentration of an active metabolite of oxcarbazepine sometimes reduced by valproate	

Oxcarbazepine belongs to **Antiepileptics** and will have the following interactions:

<u>Antidepressants, SSRI</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by SSRIs (convulsive threshold lowered)	
<u>Antidepressants, Tricyclic</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by tricyclics (convulsive threshold lowered)	
<u>Antidepressants, Tricyclic (related)</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by tricyclic-related antidepressants (convulsive threshold lowered)	

<u>Chloroquine and Hydroxychloroquine</u>	possible increased risk of convulsions when antiepileptics given with chloroquine and hydroxychloroquine	
<u>MAOIs</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by MAOIs (convulsive threshold lowered)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
<u>Mefloquine</u>	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by mefloquine	
<u>Orlistat</u>	possible increased risk of convulsions when antiepileptics given with orlistat	
<u>St John's Wort</u>	avoid concomitant use of antiepileptics with St John's wort	

child 6–18 years, 8–10 mg/kg daily in 2 divided doses increased according to response in steps of up to 10 mg/kg daily at weekly intervals (in adjunctive therapy, maintenance dose approx. 30 mg/kg daily); max. 46 mg/kg daily in divided doses

Ademais, observe-se o excerto acima transcrito da monografia de oxcarbazepina do BNF 60. A dose prescrita de oxcarbazepina pode ser excessiva se a terapêutica for isolada.

A CFT não autoriza a aquisição de oxcarbazepina suspensão oral 60 mg/mL e aguarda esclarecimento do prescritor sobre as condições clínicas do paciente, terapêuticas farmacológicas concomitantes, etc., para análise mais completa.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de oxcarbazepina 600 mg comprimido para [homem], 22 anos, 65 Kg, 1,70 m.

O prescritor informou no item 1. História clínica: “Paciente portador de epilepsia focal sintomática, início aos 6 anos de idade, crises parciais motoras em membro superior esquerdo e crises tônico-clônico generalizado 2 anos (secundário)”.

2. Diagnósticos (CID-10): G40.0 [Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal], G80.0 [Paralisia cerebral espástica]

3. Exames de laboratório: EEG: Oirda? centro parietal direita. RNM crânio: Encefalomalacia córtico/subcórtico frontal inferior/pré-central.

4. Tratamentos realizados: Tratamento medicamentoso continuado- oxcarbazepina e topiramato.

5. Plano terapêutico proposto: Oxcarbazepina 600 mg: 1-1-1/2, topiramato 100 mg: 1-1-1

6. Outras informações: Dificuldades sócio-econômicas de aquisição de medicação.

Examine-se preliminarmente esta Nota Técnica do Ministério da Saúde:

Medicamentos não aprovados pelo MS

A Nota Técnica abaixo elencada faz referência a medicamento que foi analisado e recusado pela CONITEC (antiga CITEC). Assim, existe decisão no sentido de não incorporar referida tecnologia no âmbito do SUS.

Ministério da Saúde

Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica Nº 62 /2012

Brasília, maio de 2012.

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Out/05/oxcarbazepina.pdf>

Princípio Ativo: **oxcarbazepina**.

Nomes Comerciais¹: **Alzepinol®, Oleptal®, Oxcarb®, Trileptal®, Zyoxipina®.**

Medicamento de Referência: Trileptal®.

Medicamentos Similares: Alzepinol®, Oleptal®, Oxcarb®, Zyoxipina®.

Medicamentos Genéricos: oxcarbazepina (Medley Indústria Farmacêutica Ltda; Ranbaxy Farmacêutica Ltda; Zydus Healthcare Brasil Ltda).

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1 Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três

categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é

de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC

Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei

9.787, de 10 de fevereiro de 1999.

1. O que é a oxcarbazepina?

A oxcarbazepina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. A atividade farmacológica de oxcarbazepina é primariamente manifestada através do metabólito MHD (mono-hidroxi derivado) da oxcarbazepina. Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagemdependentes, resultando então na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Adicionalmente, aumento na condutância de potássio e modulação de canais de cálcio

voltagem-dependentes ativados podem também contribuir para os efeitos anticonvulsivantes. Não foram encontradas interações significantes com neurotransmissores cerebrais ou sítios receptores moduladores.² Sua forma de apresentação é em comprimido de 300mg e 600mg, e suspensão oral de 60mg/mL.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são para o tratamento de:

1. Crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária)
2. Crises tônico-clônicas generalizadas, em adultos e crianças com mais de um mês de idade.
3. É indicado como uma droga antiepiléptica de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante. Pode substituir outras drogas antiepilépticas quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Consoante informações na página eletrônica da ANVISA 3, o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{4,5}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudos realizados pela ANVISA relatam que Segundo um Consenso de Especialistas Brasileiros de 2003, a **carbamazepina*** e a oxcarbazepina foram consideradas drogas de primeira linha para todos os tipos de crises em pacientes com epilepsia focal sintomática. Segundo o Guia Britânico de 2004 para tratamento de epilepsia, as novas drogas antiepilépticas, dentre elas **gabapentina***, **lamotrigina*** e oxacarbazepina, são recomendadas para tratamento da epilepsia em pessoas que não se beneficiaram do tratamento com as drogas antigas, como carbamazepina ou valproato de sódio, ou nos seguintes casos: interação medicamentosa (como contraceptivos orais), intolerância às drogas e no caso de mulheres em idade fértil. Em pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso, a intervenção cirúrgica pode ser indicada. Embora a maioria das pessoas tenha epilepsia auto-limitada e/ou bom controle com drogas antiepilépticas, 20-30% delas continuam a ter crises, grande parte com epilepsia focal.⁶

Estudo clínico randomizado comparou **carbamazepina*** *versus* **gabapentina*** ou **lamotrigina*** ou oxcarbazepina ou **topiramato***. Segundo esse estudo, a **carbamazepina*** e oxcarbazepina possuem eficácia intermediária em relação à **lamotrigina*** (que apresentou os melhores resultados) e às demais opções estudadas. O uso de carbamazepina foi mais associado à falha ao tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, enquanto a oxcarbazepina apresentou melhor perfil de tolerabilidade. Entretanto, o uso de oxcarbazepina foi associado a um menor controle das crises epiléticas em relação ao uso da carbamazepina. Dados desse estudo sugerem similaridade entre as duas drogas, sem diferenças consistentes entre elas. Em relação aos desfechos secundários, também **não houve diferenças significativas entre a oxcarbazepina e carbamazepina***². Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade da **carbamazepina*** em relação à oxcarbazepina, em monoterapia, para tratamento de crises epiléticas parciais. À época dessa revisão acreditava-se que a oxcarbazepina causava menos efeitos adversos e menos reações alérgicas que a carbamazepina. Foram selecionados estudos que comparavam a os fármacos em questão, em monoterapia. Segundo a revisão, a **carbamazepina*** e oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade similares em

pacientes com crises epilépticas parciais e as evidências disponíveis não sugerem a superioridade de uma comparada à outra.²

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS⁷ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. **A CONITEC/MS é um órgão federal novo, criado pela Lei nº 12.401/2011 e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, substituindo a antiga CITEC/MS, regida, ao tempo de sua existência, pela revogada Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008.**

A CONITEC-SUS, quando desempenhando a atribuição de analisar tecnologias de saúde, deverá levar em conta, necessariamente, os seguintes aspectos: as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo de incorporação, **bem assim** a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível. Dispõe a Lei nº 12.401/2011 que a incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art.19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contados da data do protocolo do pedido, admitindo-se a prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem.⁸

O medicamento desta Nota Técnica já foi analisado pela CONITEC-SUS, que deliberou **por NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**, nos termos dos documentos em anexo.

Assim, consoante decidido pela CONITEC, passa-se a expor os motivos principais asseverados para **NÃO INCOPORAR A REFERIDA TECNOLOGIA NO ÂMBITO DO SUS**.

3 ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

4 ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdzjIPjwqjCDyeMz388jPTdUvyI0wyDJxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

5 ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

6 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Epilepsia. Saúde e Economia. ANO III – EDIÇÃO Nº 5 ABRIL, 2011.

“Tecnologia: Oxcarbazepina: Trileptal® (Novartis Biociência S.A.)

Indicação: Tratamento em monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária, em pacientes acima de 2 anos de idade.

Caracterização da tecnologia: Oxcarbazepina Trileptal® é um dos novos medicamentos anticonvulsivantes aprovado para tratamento em monoterapia ou como terapia adjuvante de crises parciais, tanto em adultos quanto em crianças. É um derivado natural da carbamazepina, com uma cetona no lugar da dupla ligação carbono-carbono, no anel dibenzapina. Esta diferença auxilia na redução do impacto no fígado exercido na metabolização do fármaco, prevenindo formas graves de anemia e agranulocitose associados à carbamazepina. É um consenso

que este fármaco apresenta o mesmo mecanismo de ação da carbamazepina (inibição dos canais de sódio e dos canais de cálcio), sendo usado nas mesmas condições clínicas.

A posição adotada pelo colegiado baseou-se nos seguintes aspectos:

a. O medicamento é apresentado sob a forma de comprimidos 300 e 600mg e suspensão de 600 a 1200mg/dia, podendo chegar a um máximo de até 3g/dia. Sendo assim, foi considerada a posologia de 900mg/dia e apresentação de 300mg para o cálculo de impacto financeiro. Considerando o preço máximo de venda ao governo por comprimido (R\$ 0,87), o valor estimado para o tratamento de um paciente/ano é de R\$ 939,60.

b. Para o cálculo do impacto financeiro conforme prevalência foi considerada a população acometida, SUS dependente, refratária ao tratamento de 1ª linha, ou seja, 600,000 pacientes. Multiplicando-se pelo custo de um paciente/ano, foi estimado o valor de R\$ 563.760.000,00/ano, considerando o preço máximo de venda ao governo.

c. Não houve superioridade em eficácia da oxcarbazepina frente a outros fármacos utilizados no tratamento da epilepsia (fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina). (grifo meu)

d. Não foi encontrado qualquer estudo de custo efetividade.

e. A carbamazepina faz parte do elenco de medicamentos excepcionais*⁹ utilizados na

epilepsia refratária. Embora aparente equivalência terapêutica com este medicamento, a oxcarbazepina possui perfil de tolerabilidade mais adequado, porém com o custo dobrado. O impacto da incorporação da oxcarbazepina pode substituir o gasto já efetuado com a carbamazepina, podendo assim representar um acréscimo orçamentário para este agravo de 50%.

f. A análise que subsidiou a não recomendação desta tecnologia propõe um estudo

comparativo da eficácia, segurança e custo-efetividade, de âmbito nacional, da oxcarbazepina com a carbamazepina, a fim de esclarecer as possíveis diferenças existentes entre elas.”

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a oxcarbazepina?

Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2005 Abril a Junho

TRILEPTAL® OXCARBAZEPINA

Problema: Graves reações dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson e necrose tóxica epidermal) associadas ao uso de Trileptal®.¹⁰

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

As reações adversas comumente relatadas são: Sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vômito, fadiga, astenia, rash, alopecia, acne, diarreia, constipação, dor abdominal, vertigem, ataxia, tremor, nistagmo, concentração prejudicada, amnésia, confusão, depressão, apatia, agitação (por ex. nervosismo), instabilidade emocional e hiponatremia.¹¹

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Alternativamente, o SUS oferece os medicamentos anticonvulsivantes: **valproato de sódio ou ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, diazepam, fenitoina, fenobarbital**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº4.217 de 28 de dezembro de 2010. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto*⁹ dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, cabendo exclusivamente ao Município a aquisição e dispensação destes medicamentos. Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de

medroxiprogesterona, norestiterona + estradiol, etinilestradiol + levonorgestrel, levonorgestrel, norestiterona, diafragma, dispositivo intra-uterino e preservativo masculino.

Para a doença **epilepsia (CID10: G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8)**, o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

Cumpra informar que atualmente este medicamento faz parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, conforme Portaria GM/MS nº 4.217/2010.

10 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais de Farmacovigilância 2005 Abril a Junho.

11 ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível

em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26176-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26176-1-0].PDF)>. Acesso em 14/06/2012.

O Protocolo Clínico dessa doença está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS Nº 492, de 23 de setembro de 2010, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade Epilepsia.¹² Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são: **clobazam, etossuximida, gabapentina,**

primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina que pertencem ao grupo 2, cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.¹²

Os argumentos da CONITEC acima, em síntese, estabelecem equivalência terapêutica entre a carbamazepina e a oxcarbazepina; considere-se que a carbamazepina está disponível na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais da Rede Básica, e ainda que a oxcarbazepina tem maior custo do que a carbamazepina, e por não estar disponível no SUS, teria o seu fornecimento realizado a expensas da municipalidade.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de oxcarbazepina 600 mg comprimido e recomenda o emprego de carbamazepina em doses correspondentes à posologia ora em uso de oxcarbazepina.”

GABAPENTINA N03AX12 e PREGABALINA N03AX16

Das 10 solicitações de gabapentina no período estudado, foram aprovadas 5(50%), mas com relação as 7 solicitações pregabalina, nenhuma foi deferida.

GABAPENTINA

Prmeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-Remume de gabapentina (Neurontin) 400 mg “1 cápsula de 8/8 hs vo uso contínuo” para [mulher], 57 anos com as seguintes informações:

“Paciente de 57 anos, hipertensa, diabética insulino dependente e portadora de polineuropatia diabética á aproximadamente 12 anos em uso contínuo de Neurontin 400 mg – 3 x dia, Insulina NPH e Insulina Regular Humana. Sem condições financeiras para exercer atividades trabalhistas”.

Não há informação completa sobre a natureza do diabete, tratamento em realização incluindo doses, controle de glicemia, tratamento da hipertensão arterial, plano dietético e se há complicações da neuropatia diabética e há quanto tempo usa gabapentina, e os tratamentos anteriores realizados para neuropatia. De acordo com a alegação do prescritor fica se em dúvida se realmente a paciente tem neuropatia há 12 anos. E não se sabe há quanto tempo está em “uso contínuo de Neurontin 400 mg – 3 x dia” (é claro que não pode ser há 12 anos).

Quanto ao tratamento da dor neuropática diabética, veja-se a seguinte tradução de Treating Neuropathic Pain in Diabetic Patients Prescrire International June 2004; 13(71): 111, síntese de original francês Rev Prescr 2003; 23(244): 760-766.

“Tratando a dor neuropática em pacientes diabéticos. Primeiro, controle glicêmico; analgésico simples, e tricíclicos se necessário”. A polineurite sensorio-motora distal é um dos mais comuns distúrbios sintomáticos dos nervos periféricos em pacientes diabéticos. Isso causa dor e parestesia. Os principais fatores predisponentes são o diabete de longa duração e o insuficiente controle glicêmico. Pequenos ensaios não comparáveis sugerem que o controle glicêmico intensivo com insulina, almejando teores de glicose próximo do normal, é efetivo. Pacientes que usam insulina subcutânea melhoram em poucas semanas, e aqueles que recebem insulina intravenosa podem melhorar em poucos dias. Mas estes ensaios oferecem prova fraca. Vários ensaios compararam tramadol com placebo. Tramadol foi apenas moderadamente efetivo. Ensaios controlados por placebo mostraram que os antidepressivos tricíclicos podem aliviar a dor de neuropatias diabéticas, não obstante os ensaios têm durado menos que seis semanas. A dose efetiva tem variedade. Dois antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, paroxetina e citalopram, parecem menos efetivos do que os tricíclicos. A carbamazepina e a gabapentina parecem quase tão efetivos quanto os tricíclicos, mas sua avaliação é menos convincente. Os ensaios com mexiletina deram resultados conflitantes. Dado seus efeitos adversos graves, em potência, a mexiletina tem uma relação benefício-risco negativa neste emprego. Capsaicina 0,075% tópica (preparação fresca) é alguma s vezes útil, mas outra vez os resultados dos ensaios clínicos são conflitantes. Os tratamentos mais efetivos são apenas parcialmente eficazes e expõem os pacientes a efeitos adversos, incluindo efeitos anticolinérgicos com tricíclicos; tonturas, passo alterado com

carbamazepina; e efeitos neuropsicológicos com gabapentina. Não há ensaios clínicos que avaliaram tratamentos alternativos em pacientes que não podiam tolerar ou não responderam a tricíclicos. Na prática, o controle glicêmico com insulina é recomendável, porque parece tanto aliviar a dor quanto prevenir outras complicações diabéticas. Se analgésicos não específicos falharem, os dados atuais favorecem o uso de tricíclicos, notadamente amitriptilina e clomipramina caso se deseje um efeito sedativo, e de outra forma desipramina ou imipramina. Se a terapêutica tricíclica falha, a carbamazepina ou a gabapentina pode ser tentada, embora sua eficácia nesta condição seja desconhecida. Alguns pacientes que não respondem a todos os outros tratamentos podem se beneficiar com paroxetina ou citalopram (se os tricíclicos forem excessivamente sedativos), ou capsaicina 0,075% tópica”.

Em complemento a esta informação, examine-se os resumos abaixo, de artigos sem disponibilidade gratuita:

Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 May-Jun;21(3):231-40.

Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem, Belgium. hugo.adriaensen@uza.be

The present review aims to evaluate the efficacy and safety of a selection of oral treatments for the management of painful diabetic neuropathy. A literature review was conducted retrieving placebo-controlled and direct comparative studies with a selection of oral treatments for painful diabetic neuropathy. All studies were analyzed with regard to efficacy and tolerability. Efficacy was evaluated as the percentage improvement in pain intensity between baseline and endpoint. Tolerability was evaluated by means of study discontinuations due to adverse events and by incidence of drug-related adverse events. The analyzed trials enrolled different patient populations with mostly small numbers of patients. The great variability in dosages and dose titration schemes, cross-over designs with variable wash-out periods, and other design schemes made comparison between

the different studies difficult. Gabapentin, lamotrigine, tramadol, oxycodone, mexiletine, and acetyl-L-carnitine were the only treatments studied in large (at least 100 patients), placebo-controlled parallel group trials. It is concluded that standardization in design and reporting for comparison of treatments is needed. Validated questionnaires for evaluation of the efficacy and safety should be further developed. Based on the reviewed randomised controlled trials, gabapentin shows good efficacy, a favourable side-effect profile with lack of drug interactions and therefore it may be a first choice treatment in painful diabetic neuropathy, especially in the elderly. However, head to head trials of current treatments are lacking and therefore randomized controlled trials are required to address this issue.

Marchettini P, Teloni L, Formaglio F, Lacerenza M. Pain in diabetic neuropathy case study: whole patient management. *Eur J Neurol.* 2004 Apr; 11 Suppl 1: 12-21.

Pain Medicine Center, Scientific Institute and Hospital San Raffaele, Milano, Italy

---

Paolo Marchettini, Director, Pain Medicine Center, Scientific Institute and Hospital San Raffaele, Via Stamira D'Ancona 20, Milano, Italy 20127 (tel.: +39 02 26433393;

fax: +39 02 26433394; e-mail: marchettini.paolo@hsr.it).

Abstract

Painful diabetic peripheral neuropathy (DPN) is described as a superficial burning pain associated with other positive and/or negative sensory systems affecting the feet and lower extremities. It is one of the most commonly encountered neuropathic pain syndromes in clinical practice. Presentation may be complicated by multiple symptoms, including allodynia, hyperalgesia, other less well characterized dysesthesias, and serious disruption of social functioning and mood. Peripheral nerve function may deteriorate, which can account for patient reports of diminution of pain after several years of follow-up. Although current understanding holds that the pathogenesis of DPN is multifactorial in nature, long-term studies have shown that rigorous glycemic control is the most relevant factor

in clinical intervention and can delay the onset and slow the progression of neuropathy. In addition to glycemic control, other treatment approaches must be examined in order to restore quality of life for patients experiencing painful DPN. Differential diagnosis is required to isolate DPN from other unexplained chronic pain. Neurologic testing in painful DPN is an area of active research and is used to assess the neurologic pathways giving rise to the pain, the degree of neural damage and the degree of subclinical damage. Current treatment options for DPN include mainly antidepressants and anticonvulsants, with other agents such as tramadol, dextromethorphan and memantine being employed or studied. This review article includes a case study of a patient with painful DPN to demonstrate the current management strategies for this neuropathic pain syndrome.

Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 14;13(2):175-91. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17226897?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Peripheral neuropathy, and specifically distal peripheral neuropathy (DPN), is one of the most frequent and troublesome complications of diabetes mellitus. It is the major reason for morbidity and mortality among diabetic patients. It is also frequently associated with debilitating pain. Unfortunately, our knowledge of the natural history and pathogenesis of this disease remains limited. For a long time hyperglycemia was viewed as a major, if not the sole factor, responsible for all symptomatic presentations of DPN. Multiple clinical observations and animal studies supported this view. The control of blood glucose as an obligatory step of therapy to delay or reverse DPN is no longer an arguable issue. However, while supporting evidence for the glycemic hypothesis has accumulated, multiple controversies accumulated as well. It is obvious now that DPN cannot be fully understood without considering factors besides hyperglycemia. Some symptoms of DPN may develop with little, if any, correlation with the glycemic status of a patient. It is also clear that identification of these putative non-glycemic mechanisms of DPN is of utmost importance for our understanding of failures with existing treatments and for the development of new approaches for diagnosis

and therapy of DPN. In this work we will review the strengths and weaknesses of the glycemie hypothesis, focusing on clinical and animal data and on the pathogenesis of early stages and triggers of DPN other than hyperglycemia.

Aguarda-se a manifestação do prescritor [...], para que a CFT analise se gabapentina é o tratamento mais conveniente nesta situação clínica.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de gabapentina 300 mg comprimido, “1 comprimido vo 8/8 h”, por período “3 meses” para [mulher], 63 anos, 83 kg, 1,88m.

Segundo o prescritor: “Paciente c/ úlcera de estase bilateral próxima MIE , evoluindo c/ causalgia durante a cicatrização (em pé esq.)”.

Diagnósticos CID-10: “G56.4 [causalgia], I83.2 [varizes dos membros inferiores com úlcera e inflamação], I80.0 [varizes dos membros inferiores com úlcera]”

Exames de laboratório: nada consta.

Tratamentos realizados: “Flebotônicos+curativos com compressão inelástica? + analgesia variada (dipirona, paracetamol, amitriptilina, carbamazepina) e reposição de vit. B (trauma)”.

Plano terapêutico proposto: Diosmina+hisperidina, curativo inelástico? “bota de unna”, paracetamol, gabapentina.

Outras informações: Pulsos distais+ com boa perfusão periférica; úlcera com melhora (granulação)”.

Considerações do British National Formulary (BNF) 63, September 2012:

GABAPENTIN

Indications

monotherapy and adjunctive treatment of focal seizures with or without secondary generalisation; peripheral neuropathic pain (section 4.7.3); migraine prophylaxis [unlicensed] (section 4.7.4.2)

Cautions

avoid abrupt withdrawal; elderly; diabetes mellitus; mixed seizures (including absences); false positive readings with some urinary protein tests; history of psychotic illness; **interactions:** Appendix 1 (gabapentin)

Renal impairment

reduce dose to 0.6–1.8 g daily in 3 divided doses if eGFR 50–80 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300–900 mg daily in 3 divided doses if eGFR 30–50 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300 mg on alternate days (up to max. 600 mg daily) in 3 divided doses if eGFR 15–30 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300 mg on alternate days (up to max. 300 mg daily) in 3 divided doses if eGFR less than 15 mL/minute/1.73 m²—consult product literature

Side-effects

nausea, vomiting, gingivitis, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia, constipation, dry mouth or throat, flatulence, weight gain, increased appetite, anorexia, hypertension, vasodilatation, oedema, dyspnoea, cough, pharyngitis, hostility, confusion, emotional lability, depression, vertigo, anxiety, nervousness, abnormal thoughts, drowsiness, dizziness, malaise, ataxia, convulsions, movement disorders, speech disorder, amnesia, tremor, insomnia, headache, paraesthesia, nystagmus, abnormal reflexes, fever, flu syndrome, impotence, leucopenia, arthralgia, myalgia, twitching, visual disturbances, rhinitis, rash, pruritus, acne; *less commonly* palpitation; *also reported* pancreatitis, hepatitis, hallucinations, blood glucose fluctuations in patients with diabetes, breast hypertrophy,

gynaecomastia, acute renal failure, incontinence, thrombocytopenia, tinnitus, Stevens-Johnson syndrome, alopecia, hypersensitivity syndrome; suicidal ideation

Dose

Epilepsy, 300 mg once daily on day 1, then 300 mg twice daily on day 2, then 300 mg 3 times daily on day 3 *or* initially 300 mg 3 times daily on day 1; then increased according to response in steps of 300 mg (in 3 divided doses) every 2–3 days; usual dose 0.9–3.6 g daily in 3 divided doses (max. 4.8 g daily in 3 divided doses); child 6–12 years (adjunctive therapy only) initially 10 mg/kg (max. 300 mg) once daily on day 1, then 10 mg/kg (max. 300 mg) twice daily on day 2, then 10 mg/kg (max. 300 mg) 3 times daily on day 3; usual dose 25–35 mg/kg daily in 3 divided doses; max. 70 mg/kg daily in 3 divided doses; child 2–6 years see *BNF for Children*

Neuropathic pain, adult over 18 years, 300 mg once daily on day 1, then 300 mg twice daily on day 2, then 300 mg 3 times daily on day 3 *or* initially 300 mg 3 times daily on day 1, then increased according to response in steps of 300 mg (in 3 divided doses) every 2–3 days up to max. 3.6 g daily

Migraine prophylaxis [unlicensed], initially 300 mg daily, increased according to response up to 2.4 g daily in divided doses

Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anaesth.* 2010 Feb;57(2):149-66.

Source

Department of Anesthesia, Montreal General Hospital, McGill University, Montreal, H3G 1A4, Quebec, Canada. de_tran@hotmail.com

Abstract***PURPOSE:***

This narrative review summarizes the evidence derived from randomized controlled trials pertaining to the treatment of complex regional pain syndrome (CRPS).

SOURCE:

Using the MEDLINE (January 1950 to April 2009) and EMBASE (January 1980 to April 2009) databases, the following medical subject headings (MeSH) were searched: "Complex Regional Pain Syndrome", "Reflex Sympathetic Dystrophy", and "causalgia" as well as the key words "algodystrophy", "Sudeck's atrophy", "shoulder hand syndrome", "neurodystrophy", "neuroalgodystrophy", "reflex neuromuscular dystrophy", and "posttraumatic dystrophy". Results were limited to randomized controlled trials (RCTs) conducted on human subjects, written in English, published in peer-reviewed journals, and pertinent to treatment.

PRINCIPAL FINDINGS:

The search criteria yielded 41 RCTs with a mean of 31.7 subjects per study. Blinded assessment and sample size justification were provided in 70.7% and 19.5% of RCTs, respectively. Only biphosphonates appear to offer clear benefits for patients with CRPS. Improvement has been reported with dimethyl sulfoxide, steroids, epidural clonidine, intrathecal baclofen, spinal cord stimulation, and motor imagery programs, but further trials are required. The available evidence does not support the use of calcitonin, vasodilators, or sympatholytic and neuromodulative intravenous regional blockade. Clear benefits have not been reported with stellate/lumbar sympathetic blocks, mannitol, gabapentin, and physical/occupational therapy.

CONCLUSIONS:

Published RCTs can only provide limited evidence to formulate recommendations for treatment of CRPS. In this review, no study was excluded based on factors

such as sample size justification, statistical power, blinding, definition of intervention allocation, or clinical outcomes. Thus, evidence derived from "weaker" trials may be overemphasized. Further well-designed RCTs are warranted.

Examine-se as seguintes diretrizes terapêuticas sobre úlceras cutâneas:

Boletín INFAC 2008; 16(8):41-44. Úlceras cutáneas: empecemos por abordar las causas (parte I). Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n8.pdf

Boletín INFAC 2008;16(9):45-50. Úlceras cutáneas: empecemos por abordar las causas (parte II). Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n9.pdf

Los signos clásicos de infección (eritema, edema, aumento local de la temperatura cutánea y dolor) se observan frecuentemente en las úlceras crónicas, incluso en ausencia de infección. Ello se debe a que son lesiones en un estado de inflamación crónica, por lo que es más importante determinar si hay cualquier cambio de la situación basal ya que predice mejor el desarrollo de infección. El diagnóstico microbiológico se reserva para los casos en los que haya habido mala respuesta a tratamientos antimicrobianos previos o heridas de larga evolución que no cicatrizan dentro de un periodo de tiempo razonable, ante el riesgo de extensión de la infección (aparición de celulitis, osteomielitis o bacteriemia)¹⁷.

La obtención de muestra por aspiración percutánea es el mejor método por su sencillez y facilidad. La punción se realiza a través de la piel íntegra periulceral, seleccionando la zona de la úlcera con mayor presencia de tejido de granulación o ausencia de esfacelos (ver anexo 14 de la ref.2).

La muestra también puede recogerse mediante biopsia de tejido previamente desbridado, técnica con mayor fiabilidad que el cultivo pero mayor complejidad técnica y, en último caso, mediante un frotis¹⁷.

El principal problema que plantea la interpretación de los cultivos, y por tanto el diagnóstico etiológico de la infección, es la exposición de las lesiones a la flora habitual de la piel, dificultando la diferenciación de conceptos microbiológicos como «contaminación», «colonización crítica» e «infección».

En la mayoría de las úlceras localmente infectadas, incluso por *Staphylococcus aureus* meticilinresistente, es suficiente tratar con antisépticos tópicos. En general, no se recomiendan los antibióticos tópicos por la posibilidad de desarrollar resistencias y reacciones de hipersensibilidad, si bien se pueden utilizar tratamientos cortos con sulfadiazina argéntica o metronidazol tópico¹⁸. El papel de los apósitos de plata no está del todo claro (ver cuadro página 46).

Cuando la infección de la úlcera se asocia a enfermedad sistémica, invasión profunda o celulitis, el tratamiento debe ser sistémico. La elección del antibiótico debe realizarse en base a los microorganismos más probables y el patrón de resistencias locales, con antibióticos de amplio espectro que cubran anaerobios y aerobios⁹.

Si el ITB es $<0,5$ o en caso de gangrena seca distal, la cicatrización es improbable y el objetivo será evitar la infección mediante el uso de antisépticos. Si el ITB es $>0,5$, el objetivo es favorecer la granulación de la misma forma que en el caso de las úlceras venosas.

Hay que tratar con antibióticos sistémicos ante los primeros signos de infección. En las úlceras del pie diabético de grado 1 en la escala Wagner, se debe mantener un medio húmedo para favorecer la granulación y descargar la presión de la zona lesionada.

A CFT considera que o diagnóstico de causalgia não está caracterizado, pois causalgia significa dor em queimação intensa e persistente, geralmente após lesão de um nervo periférico (principalmente dos nervos mediano e tibial) ou do plexo braquial, acompanhada por alterações tróficas (Stedman Dicionário Médico, 27^a ed. p. 270). A informação clínica apresentada, embora carente de detalhe, sugere uma úlcera cutânea varicosa ou até mista, mas não se pode afastar a concomitância de alguma complicação de comorbidade, pois não se menciona

(teria a paciente diabetes, por exemplo?). Em todo caso, a combinação de diosmina +hesperidina é comumente indicada para “tratamento de varizes, úlceras varicosas e úlceras de estase, hemorróidas, e outros sintomas de má circulação”, porém não há comprovação na literatura com base em provas (revisões sistemática, por exemplo) que haja benefício desta combinação.

Desse modo, a CFT solicita ao prescritor com base na literatura mencionada acima que realize investigação adicional para caracterizar a situação que originou a solicitação de gabapentina e, assim, não se autoriza a aquisição de gabapentina 300 mg comprimido neste momento.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de gabapentina 300 mg comprimido, “1comprimido 3x/dia”, por período “uso contínuo” para [mulher], 67 anos, 49 kg, 1,55m.

Segundo o prescritor: “Paciente diabética faz uso de insulina NPH 100, glibenclamida, metformina, devido a tal quadro paciente adquiriu fortes dores em membros inferiores (polineuropatia diabética), a mesma fez uso de amitriptilina 75 mg para tentar amenizar quadros de dor, porém não obteve melhora do quadro”.

Diagnósticos CID-10: “G63.2, E10”

Exames de laboratório: nada consta.

Tratamentos realizados: “Paciente realiza tratamento com os seguintes medicamentos: glibenclamida, metformina e insulina NPH 100, Venalot e vitamina E. Paciente faz uso de amitriptilina 75 mg/dia, porém não apresentou melhora quadro (dor)”.

Considerações do British National Formulary (BNF) 63, September 2012:

Diabetic neuropathy

Optimal diabetic control is beneficial for the management of *painful neuropathy* in patients with type 1 diabetes (see also section 4.7.3). **Paracetamol** or a non-steroidal anti-inflammatory drug such as **ibuprofen** may relieve *mild to moderate pain*.

Duloxetine is effective for the treatment of painful diabetic neuropathy; **amitriptyline** [unlicensed use] can be used if duloxetine is ineffective or unsuitable. **Nortriptyline** [unlicensed] may be better tolerated than amitriptyline. If treatment with amitriptyline or duloxetine is inadequate, treatment with **pregabalin** should be tried. Combination therapy of duloxetine or amitriptyline with pregabalin can be used if monotherapy at the maximum tolerated dose does not control symptoms.

Neuropathic pain may respond to opioid analgesics. There is evidence of efficacy for **tramadol**, **morphine**, and **oxycodone**; however, treatment with morphine or oxycodone should be initiated only under specialist supervision. Tramadol can be prescribed while the patient is waiting for assessment by a specialist if other treatments have been unsuccessful.

Gabapentin and **carbamazepine** are sometimes used for the treatment of neuropathic pain. **Capsaicin** cream 0.075% is licensed for painful diabetic neuropathy and may have some effect, but it produces an intense burning sensation during the initial treatment period.

GABAPENTIN

Indications

monotherapy and adjunctive treatment of focal seizures with or without secondary generalisation; peripheral neuropathic pain (section 4.7.3); migraine prophylaxis [unlicensed] (section 4.7.4.2)

Cautions

avoid abrupt withdrawal; elderly; diabetes mellitus; mixed seizures (including absences); false positive readings with some urinary protein tests; history of psychotic illness; **interactions**: Appendix 1 (gabapentin)

Renal impairment

reduce dose to 0.6–1.8 g daily in 3 divided doses if eGFR 50–80 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300–900 mg daily in 3 divided doses if eGFR 30–50 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300 mg on alternate days (up to max. 600 mg daily) in 3 divided doses if eGFR 15–30 mL/minute/1.73 m²; reduce dose to 300 mg on alternate days (up to max. 300 mg daily) in 3 divided doses if eGFR less than 15 mL/minute/1.73 m²—consult product literature

Side-effects

nausea, vomiting, gingivitis, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia, constipation, dry mouth or throat, flatulence, weight gain, increased appetite, anorexia, hypertension, vasodilatation, oedema, dyspnoea, cough, pharyngitis, hostility, confusion, emotional lability, depression, vertigo, anxiety, nervousness, abnormal thoughts, drowsiness, dizziness, malaise, ataxia, convulsions, movement disorders, speech disorder, amnesia, tremor, insomnia, headache, paraesthesia, nystagmus, abnormal reflexes, fever, flu syndrome, impotence, leucopenia, arthralgia, myalgia, twitching, visual disturbances, rhinitis, rash, pruritus, acne; *less commonly* palpitation; *also reported* pancreatitis, hepatitis, hallucinations, blood glucose fluctuations in patients with diabetes, breast hypertrophy, gynaecomastia, acute renal failure, incontinence, thrombocytopenia, tinnitus, Stevens-Johnson syndrome, alopecia, hypersensitivity syndrome; suicidal ideation

Dose

Epilepsy, 300 mg once daily on day 1, then 300 mg twice daily on day 2, then 300 mg 3 times daily on day 3 *or* initially 300 mg 3 times daily on day 1; then increased according to response in steps of 300 mg (in 3 divided doses) every 2–3 days; usual dose 0.9–3.6 g daily in 3 divided doses (max. 4.8 g daily in 3 divided

doses); child 6–12 years (adjunctive therapy only) initially 10 mg/kg (max. 300 mg) once daily on day 1, then 10 mg/kg (max. 300 mg) twice daily on day 2, then 10 mg/kg (max. 300 mg) 3 times daily on day 3; usual dose 25–35 mg/kg daily in 3 divided doses; max. 70 mg/kg daily in 3 divided doses; child 2–6 years see *BNF for Children*

Neuropathic pain, adult over 18 years, 300 mg once daily on day 1, then 300 mg twice daily on day 2, then 300 mg 3 times daily on day 3 *or* initially 300 mg 3 times daily on day 1, then increased according to response in steps of 300 mg (in 3 divided doses) every 2–3 days up to max. 3.6 g daily

Migraine prophylaxis [unlicensed], initially 300 mg daily, increased according to response up to 2.4 g daily in divided doses

Kuritzky L. Managing diabetic peripheral neuropathic pain in primary care. *The Journal of Family Practice*. May 2010 · Vol. 59, No. 05 Suppl: S15-S22

<http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=8589>

Bril V Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. Epub 2011 Apr 11. <http://www.neurology.org/content/76/20/1758.full.pdf+html>

Abstract

OBJECTIVE: To develop a scientifically sound and clinically relevant evidence-based guideline for the treatment of painful diabetic neuropathy (PDN).

METHODS: We performed a systematic review of the literature from 1960 to August 2008 and classified the studies according to the American Academy of Neurology classification of evidence scheme for a therapeutic article, and recommendations were linked to the strength of the evidence. The basic question asked was: "What is the efficacy of a given treatment (pharmacologic: anticonvulsants, antidepressants, opioids, others; and nonpharmacologic: electrical stimulation, magnetic field treatment, low-intensity laser treatment,

Reiki massage, others) to reduce pain and improve physical function and quality of life (QOL) in patients with PDN?" Results and Recommendations: Pregabalin is established as effective and should be offered for relief of PDN (Level A). Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproate, opioids (morphine sulfate, tramadol, and oxycodone controlled-release), and capsaicin are probably effective and should be considered for treatment of PDN (Level B). Other treatments have less robust evidence or the evidence is negative. Effective treatments for PDN are available, but many have side effects that limit their usefulness, and few studies have sufficient information on treatment effects on function and QOL.

Conforme a literatura acima, é aconselhável no caso de insucesso terapêutico com amitriptilina, tentar duloxetina e se não houver resposta terapêutica, então usar pregabalina. A gabapentina é fármaco de segunda escolha entre outros. Frise-se que é indispensável antes da introdução, ou concomitantemente, o controle mais satisfatório possível do diabetes. Na situação em exame, a paciente faz um tratamento provavelmente inadequado, embora não se tenha informação clínica e de laboratório detalhada, pois usa insulina e hipoglicemiantes orais. Muitas vezes a dor neuropática pelo diabetes melhora com o controle da doença, verificado pela glicemia e principalmente pela hemoglobina glicada, e outras verificações metabólicas, por exemplo quanto a dislipidemias. Ademais, é igualmente indispensável mudança no estilo de vida que constituam fatores condicionantes negativos no decurso da enfermidade.

Desse modo, a CFT aguarda-se manifestação do prescritor e não se autoriza a aquisição de gabapentina neste momento.”

PREGABALINA

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pregabalina (Lyrica) 150 mg cápsula, “2x dia”, por “2 anos” para [homem], 54 anos.

Segundo o prescritor: “Paciente portador de polineuropatia periférica severa por diabetes. Evolui com dores intensas em MMII + dificuldade na deambulação.”

Diagnósticos CID-10: “G57.0” [Lesão do nervo ciático], [CID correto:G61 Polineuropatia inflamatória]

Exames de laboratório: “ENMG [Eletroneuromiografia]: Polineuropatia sensitivo motora.”

Tratamentos realizados: “vitamina B12, periciazinha, carbamazepina – todos com resultados insatisfatórios.”

Plano terapêutico proposto: “2 anos de tratamento com pregabalina + fisiot. motora”

Considerações do British National Formulary (BNF) 61, March 2011 sobre pregabalina:

Gabapentin and pregabalin

Gabapentin and **pregabalin** are used for the treatment of focal seizures with or without secondary generalisation. They are also licensed for the treatment of neuropathic pain (section 4.7.3). Pregabalin is licensed for the treatment of generalised anxiety disorder (section 4.3). Gabapentin is an effective treatment for migraine prophylaxis [unlicensed] (section 4.7.4.2).

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (July 2007) that pregabalin (Lyrica®) is not recommended for the treatment of central neuropathic pain.

The *Scottish Medicines Consortium* has advised (April 2009) that pregabalin (Lyrica®) is accepted for restricted use within NHS Scotland for the treatment of peripheral neuropathic pain in adults who have not achieved adequate pain relief with, or have not tolerated, first- or second-line treatments; discontinue treatment if sufficient benefit is not achieved within 8 weeks of reaching the maximum tolerated dose.

Diabetic neuropathy

Optimal diabetic control is beneficial for the management of *painful neuropathy* in patients with type 1 diabetes (see also section 4.7.3). **Paracetamol** or a non-steroidal anti-inflammatory drug such as **ibuprofen** may relieve *mild to moderate pain*.

Duloxetine is effective for the treatment of painful diabetic neuropathy; **amitriptyline** [unlicensed use] can be used if duloxetine is ineffective or unsuitable. **Nortriptyline** [unlicensed] may be better tolerated than amitriptyline. If treatment with amitriptyline or duloxetine is inadequate, treatment with **pregabalin** should be tried. Combination therapy of duloxetine or amitriptyline with pregabalin can be used if monotherapy at the maximum tolerated dose does not control symptoms.

(...)

Gabapentin and **carbamazepine** are sometimes used for the treatment of neuropathic pain.

4.7.3 Neuropathic pain

Neuropathic pain, which occurs as a result of damage to neural tissue, includes *phantom limb pain*, *compression neuropathies*, *peripheral neuropathies* (e.g. due to diabetes (section 6.1.5), alcoholism, HIV infection, chemotherapy, idiopathic neuropathy), *trauma*, *central pain* (e.g. pain following stroke, spinal cord injury, and syringomyelia), and *postherpetic neuralgia* (peripheral nerve damage following acute herpes zoster infection (shingles)). The pain occurs in an area of sensory deficit and may be described as burning, shooting or scalding and is sometimes accompanied by pain that is evoked by a non-noxious stimulus (allodynia).

Trigeminal neuralgia is also caused by dysfunction of neural tissue, but its management (see below) is distinct from other forms of neuropathic pain.

Neuropathic pain is generally managed with a tricyclic antidepressant or with certain antiepileptic drugs. **Amitriptyline** [unlicensed indication] and **pregabalin**

are effective treatments for neuropathic pain. Amitriptyline and pregabalin can be used in combination if the patient has an inadequate response to either drug at the maximum tolerated dose.

Nortriptyline [unlicensed indication] may be better tolerated than amitriptyline.

Gabapentin is also effective for the treatment of neuropathic pain.

PREGABALIN

Indications

peripheral and central neuropathic pain (section 4.7.3); adjunctive therapy for focal seizures with or without secondary generalisation; generalised anxiety disorder (section 4.3)

Cautions

avoid abrupt withdrawal (taper over at least 1 week); severe congestive heart failure; conditions that may precipitate encephalopathy

Renal impairment

initially 75 mg daily and max. 300 mg daily if eGFR 30–60 mL/minute/1.73 m²; initially 25–50 mg daily and max. 150 mg daily in 1–2 divided doses if eGFR 15–30 mL/minute/1.73 m²; initially 25 mg once daily and max. 75 mg once daily if eGFR less than 15 mL/minute/1.73 m²

Pregnancy

see Pregnancy

Breast-feeding

present in milk in *animal* studies—manufacturer advises avoid; see also Breast-feeding

Side-effects

dry mouth, constipation, vomiting, flatulence, oedema, dizziness, drowsiness, irritability, impaired attention, disturbances in muscle control and movement, speech disorder, impaired memory, paraesthesia, euphoria, confusion, malaise, appetite changes, insomnia, weight gain, sexual dysfunction, visual disturbances

(including blurred vision, diplopia, visual field defects); *less commonly* abdominal distension, hypersalivation, gastro-oesophageal reflux disease, thirst, taste disturbance, flushing, hypotension, hypertension, tachycardia, syncope, first-degree AV block, dyspnoea, nasal dryness, stupor, depersonalisation, depression, abnormal dreams, hallucinations, agitation, cognitive impairment, panic attacks, chills, hypoglycaemia, thrombocytopenia, urinary incontinence, dysuria, myalgia, arthralgia, dry eye, lacrimation, hyperacusis, nasopharyngitis, sweating, rash; *rarely* ascites, dysphagia, pancreatitis, weight loss, cold extremities, arrhythmia, bradycardia, cough, epistaxis, rhinitis, parosmia, hyperglycaemia, renal failure, oliguria, menstrual disturbances, breast pain, breast discharge, breast hypertrophy, neutropenia, hypokalaemia, leucopenia, rhabdomyolysis, urticaria; *also reported* diarrhoea, nausea, congestive heart failure, QT-interval prolongation, aggression, headache, convulsions, encephalopathy, urinary retention, keratitis, Stevens-Johnson syndrome, pruritus; suicidal ideation

Dose

Neuropathic pain, adult over 18 years, initially 150 mg daily in 2–3 divided doses, increased if necessary after 3–7 days to 300 mg daily in 2–3 divided doses, increased further if necessary after 7 days to max. 600 mg daily in 2–3 divided doses

Epilepsy, adult over 18 years, initially 25 mg twice daily, increased at 7-day intervals in steps of 50 mg daily to 300 mg daily in 2–3 divided doses, increased further if necessary after 7 days to max. 600 mg daily in 2–3 divided doses

Generalised anxiety disorder, adult over 18 years, initially 150 mg daily in 2–3 divided doses, increased if necessary at 7-day intervals in steps of 150 mg daily; max. 600 mg daily in 2–3 divided doses

Note

Pregabalin doses in BNF may differ from those in product literature

Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Apr;13(2):143-59.

Abstract

OPINION STATEMENT: No current disease-modifying treatments have been shown definitively in randomized clinical trials to reduce or reverse diabetic sensory polyneuropathy (DSP). It is increasingly recognized that individuals with "prediabetes" or impaired glucose regulation can already have a "small-fiber" neuropathy, or mild DSP, in which sensory axons of both small and larger diameter are damaged. Small-fiber neuropathy is frequently associated with pain, and these patients may present to a neurologist for evaluation before the underlying glucose dysregulation has been diagnosed. It is important to identify these individuals, because aggressive diabetic control and lifestyle interventions can delay the onset of diabetes and may reverse small-fiber neuropathy associated with early diabetes mellitus. Although treatment currently focuses on pain associated with DSP, attention should be paid to potential risk factors for neuropathy. For example, glycemic control and hyperlipidemia should be improved with diet, exercise, and medications. Hypertension that is a risk marker for more severe neuropathy should be treated. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers not only treat hypertension but also may directly reduce the progression of neuropathy. Class I or II clinical studies support the use of sodium valproate, pregabalin, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, venlafaxine, opioids, and topical capsaicin in treating diabetic neuropathic pain. Pregabalin and gabapentin are relatively well tolerated and have few medication interactions. Sodium valproate has been shown to be effective but is not recommended for use in women of childbearing potential, and patients must be monitored for hepatotoxicity and thrombocytopenia. Tricyclic antidepressants such as amitriptyline are often used for nocturnal pain but require caution in the elderly or anyone with cardiac disease. Venlafaxine and duloxetine successfully treat neuropathic pain independently of their effect on depression. Opioid medications are associated with a high rate of adverse effects but with careful monitoring, they can be effective in treating resistant neuropathic pain. Capsaicin is an effective topical treatment that lacks systemic side effects. The lidocaine patch is effective in relieving pain associated with postherpetic neuralgia, but only class III evidence supports its use for diabetic neuropathic pain. No current Class I or II studies support other treatment modalities.

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 Apr 11. <http://www.neurology.org/content/76/20/1758.full.pdf+html>

Abstract

OBJECTIVE: To develop a scientifically sound and clinically relevant evidence-based guideline for the treatment of painful diabetic neuropathy (PDN). **METHODS:** We performed a systematic review of the literature from 1960 to August 2008 and classified the studies according to the American Academy of Neurology classification of evidence scheme for a therapeutic article, and recommendations were linked to the strength of the evidence. The basic question asked was: "What is the efficacy of a given treatment (pharmacologic: anticonvulsants, antidepressants, opioids, others; and nonpharmacologic: electrical stimulation, magnetic field treatment, low-intensity laser treatment, Reiki massage, others) to reduce pain and improve physical function and quality of life (QOL) in patients with PDN?" **Results and Recommendations:** Pregabalin is established as effective and should be offered for relief of PDN (Level A). Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproate, opioids (morphine sulfate, tramadol, and oxycodone controlled-release), and capsaicin are probably effective and should be considered for treatment of PDN (Level B). Other treatments have less robust evidence or the evidence is negative. Effective treatments for PDN are available, but many have side effects that limit their usefulness, and few studies have sufficient information on treatment effects on function and QOL.

Preliminarmente, é importante caracterizar o tipo do diabetes e o tratamento que é realizado. O controle metabólico é indispensável em todos os casos de neuropatia diabética. Observou-se que não utilizou tratamentos de escolha de alívio da neuropatia que são a amitriptilina e a nortriptilina, disponíveis na rede municipal.

Embora não se discorde do eventual emprego de pregabalina em caso de insucesso dos antidepressivos citados, deve-se levar em conta as considerações de Bril et al, de que se a pregabalina mostrou alívio da dor em todos os estudos, o tamanho do efeito foi pequeno em relação ao placebo, com redução da dor de 11%-13% (pág. 1759); ademais os autores observaram que é notável que o efeito placebo tenha tido variedade de nula a 50% na redução da dor nesses estudos.”

Desse modo, a CFT não autoriza o emprego de pregabalina, e recomenda amitriptilina 25 mg a 100 mg por dia, ou nortriptilina 25 mg até 75 mg por dia.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido para [mulher], 46 anos, 90 kg, 1,65m.

Segundo o prescritor: “Paciente com dores generalizadas, sono não reparador. Já faz uso de medicações antidepressivas que para tratamento de quadro depressivo: fluoxetina, amitriptilina e clonazepam, que poderiam auxiliar no tratamento de fibromialgia, porém persiste com dores!”

Diagnósticos CID-10: “fibromialgia M79.0, ansiedade F41.1, lombalgia mecânica M54.5”

Exames de laboratório: “Graus de sg: normais, US ombro D: tendinite supra-espinhoso”.

Tratamentos realizados: “amitriptilina 25 mg, fluoxetina 20 mg 2x/d, clonazepam, ciclobenzaprina 10 mg, meloxicam 15 mg, codeína 90 mg/d”.

Plano terapêutico proposto: “Medidas gerais, atividade física regular. Acompanhamento com o psiquiatra. Acompanhamento com o grupo de dor”.

A CFT solicita o envio de informações detalhadas sobre os tratamentos realizados, o esquema posológico – dose, tempo de tratamento e avaliação de saúde integral da paciente, uma vez que é acompanhada pelo psiquiatra e grupo de dor.

Ademais, é igualmente indispensável mudança no estilo de vida que constituam fatores condicionantes negativos no “tratamento de fibromialgia, porém persiste com dores!” Aguarda-se manifestação do prescritor.”

[a CFT recebeu resposta do prescritor e comentou]

“Em resposta as indagações da CFT às fls. 05, o prescritor informou em 03/10/12 às fls. 17 que: “Paciente com dores generalizadas, sono não reparador, depressão associada sem resposta ao tratamento clínico. Solicita a liberação de Lyrica na tentativa de otimização terapêutica”.

Preliminarmente a CFT não recebeu respostas à solicitações em fls. 05, ou seja: “informações detalhadas sobre os tratamentos realizados, o esquema posológico – dose, tempo de tratamento e avaliação de saúde integral da paciente, uma vez que é acompanhada pelo psiquiatra e grupo de dor.

Ademais, é igualmente indispensável mudança no estilo de vida que constituam fatores condicionantes negativos no ‘tratamento de fibromialgia, porém persiste com dores!’ Aguarda-se manifestação do prescritor.”

Não há elementos informados sobre o diagnóstico de fibromialgia, que tem no SUS a recomendação de tratamento farmacológico com amitriptilina, nortriptilina e fluoxetina conforme documento abaixo, que recomenda também fisioterapia.

Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 50 /2012. Brasília, maio de 2012. Princípio Ativo: pregabalina. Nome Comercial 1 e de Referência: Lyrica®
<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/12/pregabalina%28Lyrica%C2%AE%29.pdf>

Para o tratamento da fibromialgia, uma revisão da literatura relata que a fisioterapia tem importante papel na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes por meio de várias abordagens terapêuticas, melhorando a sua

capacidade funcional e contribuindo para a manutenção de sua qualidade de vida.^{9,10}

A paciente tem obesidade grau II e diagnóstico de lombalgia mecânica (M54.5) conforme o prescritor. Assim, a CFT considera que todo o esforço clínico deve ser dirigido para a redução de peso que trará sem dúvida alívio para as dores, e a intervenção dietética se for associada com fisioterapia orientada trará benefício adicional que talvez prescindia de intervenção farmacológica.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido para [mulher], 53 anos, 90 kg, 1,57 m [IMC=36,51 – obesidade grau II - severa], atendida no CSE Barra Funda pelo dr. [...].

O prescritor informa:

História clínica: “Paciente com Dx de Sind. de Charcot + DM tipo 2 com dor em MMII, sem condições de manejo com medicação usual. Em uso de Lyrica + Dimorf, há 1 ano, prescrito pelo neurologista.”

Diagnóstico: “R52.2 [outra dor crônica]

E10 [diabetes mellitus insulino-dependente]

I10 [hipertensão essencial (primária)]

G63.2 [polineuropatia diabética]”

Exames de laboratório: em anexo.

Tratamentos realizados: “insulina Lantus + Lispro; Lyrica + Dimorf; controle α hipertensivo.”

Plano terapêutico: “Manobras fisioterápicas; Acupuntura; Lyrica 4cp/dia; Dimorf 1cp 12/12h.”

Inicialmente, a CFT observa que a história clínica desta paciente é muito vaga, sem informações consistentes, a começar pelo diagnóstico “Dx de Sind. de Charcot”, cuja designação eponímica não se encontrou na literatura. Não se sabe

há quanto tempo tem diabetes, se era primariamente não-insulinodependente como referido (“DM tipo 2”), independente da denominada “Sind. de Charcot”.

Observou-se que a paciente, apesar do uso de insulina, continua, não se sabe há quanto tempo, com polineuropatia, e aparentemente não há controle metabólico, e persiste com obesidade importante.

Ademais, se está em uso de pregabalina combinada com morfina há 1 ano, cujo resultado não está claro, por que então manter essa terapêutica?

A polineuropatia diabética tem muitos tipos de tratamento, e o primeiro deles é um efetivo controle metabólico.

A CFT solicita esclarecimentos clínicos detalhados para que possa contribuir com o tratamento adequado e não autoriza a aquisição de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido para [mulher], 63 anos, 57 kg, 1,65 m [IMC=20,94 (peso ideal)], atendida no AMA Especialidades Capão Redondo pelo dr. [...].

O prescritor informa:

História clínica: “Há 1 ano tem dores generalizadas, sem melhora com analgésico comum.”

Diagnóstico: “fibromialgia [M79.7]”

Exames de laboratório: nada consta.

Tratamentos realizados: “analgésicos, anti inflamatórios.”

Plano terapêutico: “pregabalina por período de 01 ano”

Não há elementos que informem sobre como foi realizado o diagnóstico de fibromialgia, que tem no SUS a recomendação de tratamento farmacológico com

amitriptilina, nortriptilina e fluoxetina conforme documento abaixo, que recomenda também fisioterapia.

Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 50 /2012. Brasília, maio de 2012. Princípio Ativo: pregabalina. Nome Comercial 1 e de Referência: Lyrica®

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/12/pregabalina%28Lyrica%C2%AE%29.pdf>

Para o tratamento de fibromialgia, uma revisão da literatura relata que a fisioterapia tem importante papel na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes por meio de várias abordagens terapêuticas, melhorando a sua capacidade funcional e contribuindo para a manutenção de sua qualidade de vida.^{9,10}

9.Marques A. P., Matsutani L. A., Ferreira E. A. G., Mendonça L.L.F. A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. Revista Brasileira Reumatologia. Vol 42 nº1 2002.

10.Kelley GA , Kelley KS, Jones DL. Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia : a meta-analysis of Randomized controlled trials. Arthritis.2011;2011:125485. Epub 2011 Oct 9.

Observe-se a revisão abaixo:

Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012:426130.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503476/pdf/PRT2012-426130.pdf>

Pregabalin is an $\alpha 2$ - δ ligand that has analgesic, anxiolytic-like, and anticonvulsant activity in animal models, and biochemical studies have found that the primary binding site for pregabalin and the related gabapentin are $\alpha 2$ - δ (type1). $\alpha 2$ - δ is an auxiliary protein associated with voltage-gated calcium channels, and the potent

binding of pregabalin at the $\alpha 2$ - δ site reduces calcium influx at nerve terminals resulting in reduction of the release of a number of neurochemicals, including glutamate, noradrenaline, and substance P, which may explain the analgesic, anticonvulsant, and anxiolytic-like activity of pregabalin in animal models. It has also been suggested that reducing neurotransmitter release from neurons in the spinal cord and brain may be clinically beneficial for fibromyalgia patients. Pregabalin has significant side effects, including weight gain, dizziness, somnolence, and peripheral edema. When taken with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors it may cause angioedema. The recommended dose is 300–450 mg daily, but many patients respond to lower doses. A single low dose (50–75mg) at bedtime is frequently employed initial

5. Conclusions

Fibromyalgia is a complex syndrome that is often difficult to diagnose, particularly for physicians who do not usually deal with this disease. Pathogenesis is still not fully clear, but modern functional neuroimaging techniques are giving us important data about the CNS involvement. Fibromyalgia is not to be considered a diagnosis of exclusion: the recently published ACR 2010 criteria try to help us not to be confused by all the differential diagnoses for fibromyalgia. A multidisciplinary approach is optimal and the physician must take into consideration both drugs (in particular antidepressants and neuromodulating antiepileptics) and nonpharmacological treatment, such as aerobic exercise and strength training, aquatic exercises and balneotherapy, cognitive-behavioral therapy, and also the emerging brain stimulation techniques.

Häuser W, Jung E, Erbslöh-Möller B, Gesmann M, Kühn-Becker H, Petermann F, Langhorst J, Thoma R, Weiss T, Wolfe F, Winkelmann A. The German fibromyalgia consumer reports - a cross-sectional survey. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012 May 18;13:74.

Source

Department Internal Medicine I, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken D-66119, Germany. whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444387/pdf/1471-2474-13-74.pdf>

Abstract

BACKGROUND:

Consumer surveys provide information on effectiveness and side effects of medical interventions in routine clinical care. A report of fibromyalgia syndrome (FMS) consumers has not been carried out in Europe.

METHODS:

The study was carried out from November 2010 to April 2011. Participants diagnosed with FMS rated the effectiveness and side effects of pharmacological and non-pharmacological FMS interventions on a 0 to 10 scale, with 10 being most efficacious (harmful). The questionnaire was distributed by the German League for people with Arthritis and Rheumatism and the German Fibromyalgia Association to their members and to all consecutive FMS patients of nine clinical centers of different levels of care.

RESULTS:

1661 questionnaires (95% women, mean age 54 years, mean duration since FMS diagnosis 6.8 years) were analysed. The most frequently used therapies were self-management strategies, prescription pain medication and aerobic exercise. The highest average effectiveness was attributed to whole body and local warmth therapies, thermal bathes, FMS education and resting. The highest average side effects were attributed to strong opioids, local cold therapy, gamma-amino-butyric acid analogues (pregabalin and gabapentin), tramadol and opioid transdermal systems.

CONCLUSION:

The German fibromyalgia consumer reports highlight the importance of non-pharmacological therapies in the long-term management of FMS, and challenges the strong recommendations for drug therapies given by FMS-guidelines.

A fibromialgia em realidade não é considerada por muitos especialistas como uma doença e sim como uma síndrome, que admitiria várias causas. Grande parte deles e como se verifica no documento acima (um estudo sobre pacientes) propõem que o alívio dos sintomas da síndrome seja realizado preferentemente por intervenções

não farmacológicas, especialmente a fisioterapia e abordagem psicológica e mesmo intervenções que compreendam exercícios aquáticos.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de pregabalina (Lyrica) 75 mg comprimido e caso o prescritor ache necessário uma intervenção farmacológica que se empregue por exemplo antidepressivos existentes no SUS, associado às indispensáveis intervenções não farmacológicas.”

LEVOMEPRMAZINA N05AA02

Todas as 6 solicitações de levomepromazina feitas no período de estudo foram indeferidas, com razões abaixo exemplificadas.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação de levomepromazina 25 mg comprimidos para paciente [mulher], 48 anos, “01 (Hum) comprimido ao dia por tempo indeterminado”.

“Paciente veio de outra instituição fazendo uso da medicação. Encontra-se estabilizada. Na tentativa da mudança de terapia medicamentosa a mesma se desestabilizou”.

Indagações feitas em 01/08/08 sobre há quanto tempo usa levomepromazina, qual o fármaco usado para substituição e por quanto tempo, e sinais e sintomas de “desestabilização”, tiveram em síntese a seguinte resposta;

Em uso de levomepromazina há 5 anos na Unidade solicitante, mas já fazia uso antes deste fármaco; tem quadro (não descrito) desde os 17 anos, ou seja, está enferma há 30 anos; a substituição foi feita com risperidona por uma semana, e a paciente apresentou agitação e distúrbio do sono.

baixo informações sobre antipsicóticos e a levomepromazina extraídos do British National Formulary September 2008

4.2.1 Antipsychotic drugs

Additional information interactions (Antipsychotics).

Antipsychotic drugs are also known as ‘neuroleptics’ and (misleadingly) as ‘major tranquillisers’. Antipsychotic drugs generally tranquillise without impairing consciousness and without causing paradoxical excitement but they should not be regarded merely as tranquillisers. For conditions such as schizophrenia the tranquillising effect is of secondary importance.

In the short term they are used to calm disturbed patients whatever the underlying psychopathology, which may be schizophrenia, brain damage, mania, toxic delirium, or agitated depression. Antipsychotic drugs are used to alleviate severe anxiety but this too should be a short-term measure.

Schizophrenia

Antipsychotic drugs relieve florid psychotic symptoms such as thought disorder, hallucinations, and delusions, and prevent relapse. Although they are usually less effective in apathetic withdrawn patients, they sometimes appear to have an activating influence. Patients with acute schizophrenia generally respond better than those with chronic symptoms.

Long-term treatment of a patient with a definite diagnosis of schizophrenia may be necessary even after the first episode of illness in order to prevent the illness from becoming chronic. Withdrawal of drug treatment requires careful surveillance because the patient who appears well on medication may suffer a disastrous relapse if treatment is withdrawn inappropriately. In addition the need for continuation of treatment may not become immediately evident because relapse is often delayed for several weeks after cessation of treatment.

Antipsychotic drugs are considered to act by interfering with dopaminergic transmission in the brain by blocking dopamine D₂ receptors, which may give rise to the extrapyramidal effects described below, and also to hyperprolactinaemia. Antipsychotic drugs may also affect cholinergic, alpha-adrenergic, histaminergic, and serotonergic receptors.

Cautions and contra-indications

Antipsychotics should be used with **caution** in patients with hepatic impairment (Appendix 2), renal impairment (Appendix 3), cardiovascular disease, Parkinson's disease (may be exacerbated by antipsychotics), epilepsy (and conditions predisposing to epilepsy), depression, myasthenia gravis, prostatic hypertrophy, or a susceptibility to angle-closure glaucoma. Caution is also required in severe respiratory disease and in patients with a history of jaundice or who have blood dyscrasias (perform blood counts if unexplained infection or fever develops). Antipsychotics should be used with caution in the elderly, who are particularly susceptible to postural hypotension and to hyper- or hypothermia in very hot or cold weather. Serious consideration should be given before prescribing these drugs for elderly patients. As photosensitisation may occur with higher dosages, patients should avoid direct sunlight.

Antipsychotic drugs may be **contra-indicated** in comatose states, CNS depression, and phaeochromocytoma. Most antipsychotics are best avoided during pregnancy, unless essential (Appendix 4) and it is advisable to discontinue breast-feeding during treatment (Appendix 5); **interactions:** Appendix 1 (antipsychotics).

Driving

Drowsiness may affect performance of skilled tasks (e.g. driving or operating machinery), especially at start of treatment; effects of alcohol are enhanced.

Withdrawal

Withdrawal of antipsychotic drugs after long-term therapy should always be gradual and closely monitored to avoid the risk of acute withdrawal syndromes or rapid relapse.

Side-effects

Extrapyramidal symptoms are the most troublesome. They occur most frequently with the piperazine phenothiazines (fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine,

and trifluoperazine), the butyrophenones (benperidol and haloperidol), and the depot preparations. They are easy to recognise but cannot be predicted accurately because they depend on the dose, the type of drug, and on individual susceptibility.

Extrapyramidal symptoms consist of:

parkinsonian symptoms (including tremor), which may occur more commonly in adults or the elderly and may appear gradually;

dystonia (abnormal face and body movements) and *dyskinesia*, which occur more commonly in children or young adults and appear after only a few doses;

akathisia (restlessness), which characteristically occurs after large initial doses and may resemble an exacerbation of the condition being treated; and

tardive dyskinesia (rhythmic, involuntary movements of tongue, face, and jaw), which usually develops on long-term therapy or with high dosage, but it may develop on short-term treatment with low doses—short-lived tardive dyskinesia may occur after withdrawal of the drug.

Parkinsonian symptoms remit if the drug is withdrawn and may be suppressed by the administration of **antimuscarinic** drugs (section 4.9.2). However, routine administration of such drugs is not justified because not all patients are affected and because they may unmask or worsen tardive dyskinesia.

Tardive dyskinesia is of particular concern because it may be irreversible on withdrawing therapy and treatment is usually ineffective. However, some manufacturers suggest that drug withdrawal at the earliest signs of tardive dyskinesia (fine vermicular movements of the tongue) may halt its full development. Tardive dyskinesia occurs fairly frequently, especially in the elderly, and treatment must be carefully and regularly reviewed.

Hypotension and interference with temperature regulation are dose-related side-effects and are liable to cause dangerous falls and hypothermia or hyperthermia in the elderly.

Neuroleptic malignant syndrome (hyperthermia, fluctuating level of consciousness, muscle rigidity, and autonomic dysfunction with pallor, tachycardia, labile blood pressure, sweating, and urinary incontinence) is a rare but potentially fatal side-effect of some drugs. Discontinuation of the antipsychotic is essential because there is no proven effective treatment, but cooling, bromocriptine, and dantrolene have been used. The syndrome, which usually lasts for 5–7 days after drug discontinuation, may be unduly prolonged if depot preparations have been used.

Other side-effects include: drowsiness; apathy; agitation, excitement and insomnia; convulsions; dizziness; headache; confusion; gastro-intestinal disturbances; nasal congestion; antimuscarinic symptoms (such as dry mouth, constipation, difficulty with micturition, and blurred vision; *very rarely*, precipitation of angle-closure glaucoma); cardiovascular symptoms (such as hypotension, tachycardia, and arrhythmias); ECG changes (cases of sudden death have occurred); endocrine effects such as menstrual disturbances, galactorrhoea, gynaecomastia, impotence, and weight gain; blood dyscrasias (such as agranulocytosis and leucopenia), photosensitisation, contact sensitisation and rashes, and jaundice (including cholestatic); corneal and lens opacities, and purplish pigmentation of the skin, cornea, conjunctiva, and retina.

Overdosage: for poisoning with phenothiazines and related compounds, see Emergency Treatment of Poisoning.

Classification of antipsychotics

The **phenothiazine** derivatives can be divided into 3 main groups.

Group 1: chlorpromazine, levomepromazine (methotrimeprazine), and promazine, generally characterised by pronounced sedative effects and moderate antimuscarinic and extrapyramidal side-effects.

Group 2: pericyazine and pipotiazine, generally characterised by moderate sedative effects, marked antimuscarinic effects, but fewer extrapyramidal side-effects than groups 1 or 3.

Group 3: fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and trifluoperazine, generally characterised by fewer sedative effects, fewer antimuscarinic effects, but more pronounced extrapyramidal side-effects than groups 1 and 2.

Drugs of other chemical groups resemble the phenothiazines of *group 3* in their clinical properties. They include the **butyrophenones** (benperidol and haloperidol); **diphenylbutylpiperidines** (pimozide); **thioxanthenes** (flupentixol and zuclopenthixol); and the **substituted benzamides** (sulpiride).

For details of the newer antipsychotic drugs amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertindole, and zotepine, see under Atypical Antipsychotics.

Choice

As indicated above, the various drugs differ somewhat in predominant actions and side-effects. Selection is influenced by the degree of sedation required and the patient's susceptibility to extrapyramidal side-effects. However, the differences between antipsychotic drugs are less important than the great variability in patient response; moreover, tolerance to secondary effects such as sedation usually develops. The atypical antipsychotics may be appropriate if extrapyramidal side-effects are a particular concern (see under Atypical Antipsychotics, below). Clozapine is used for schizophrenia when other antipsychotics are ineffective or not tolerated.

Prescribing of more than one antipsychotic at the same time is **not** recommended; it may constitute a hazard and there is no significant evidence that side-effects are minimised.

Chlorpromazine is still widely used despite the wide range of adverse effects associated with it. It has a marked sedating effect and is useful for treating violent patients without causing stupor. Agitated states in the elderly can be controlled without confusion, a dose of 10 to 25 mg once or twice daily usually being adequate.

Flupentixol (flupenthixol) and **pimozide** (see CSM warning) are less sedating than chlorpromazine.

Sulpiride in high doses controls florid positive symptoms, but in lower doses it can have an alerting effect on apathetic withdrawn schizophrenics.

Fluphenazine, **haloperidol**, and **trifluoperazine** are also of value but their use is limited by the high incidence of extrapyramidal symptoms. Haloperidol may be preferred for the rapid control of hyperactive psychotic states; it causes less hypotension than chlorpromazine and is therefore also popular for agitation and restlessness in the elderly, despite the high incidence of extrapyramidal side-effects.

Promazine is not sufficiently active by mouth to be used as an antipsychotic drug; it has been used to treat agitation and restlessness in the elderly (see Other uses, below).

Other uses

Nausea and vomiting (section 4.6), choreas, motor tics (section 4.9.3), and intractable hiccup (see under Chlorpromazine Hydrochloride and under Haloperidol). **Benperidol** is used in deviant antisocial sexual behaviour but its value is not established; see also section 6.4.2 for the role of cyproterone acetate.

Psychomotor agitation and, in the elderly, agitation and restlessness, should be investigated for an underlying cause; they can be managed with low doses of chlorpromazine or haloperidol used for short periods. The use of promazine for agitation and restlessness in the elderly has declined. **Olanzapine** and **risperidone** may be effective for agitation and restlessness in the elderly [both unlicensed].

Equivalent doses of oral antipsychotics

These equivalences are intended only as an approximate guide; individual dosage instructions should also be checked; patients should be carefully monitored after any change in medication	
Antipsychotic drug	Daily dose
Chlorpromazine	100 mg
Clozapine	50 mg
Haloperidol	2–3 mg
Pimozide	2 mg
Risperidone	0.5–1 mg
Sulpiride	200 mg
Trifluoperazine	5 mg

Important

These equivalences must **not** be extrapolated beyond the maximum dose for the drug. Higher doses require careful titration in specialist units and the equivalences shown here may not be appropriate

Dosage

After an initial period of stabilisation, in most patients, the total daily oral dose can be given as a single dose. For the advice of The Royal College of Psychiatrists on doses above the BNF upper limit, see section 4.2.

LEVOMEPRMAZINE

Indications

see under Dose

Cautions

see notes above; patients receiving large initial doses should remain supine

Elderly

Risk of postural hypotension; not recommended for ambulant patients over 50 years unless risk of hypotensive reaction assessed

Contra-indications

see notes above

Side-effects

see notes above; occasionally raised erythrocyte sedimentation rate occurs

Dose

Schizophrenia, by mouth initially 25–50 mg daily in divided doses increased as necessary; bedpatients initially 100–200 mg daily usually in 3 divided doses, increased if necessary to 1 g daily; elderly, see Cautions

Adjunctive treatment in palliative care (including management of pain and associated restlessness, distress, or vomiting), by mouth, 12.5–50 mg every 4–8 hours, but see also Restlessness and Confusion and Nausea and Vomiting in Prescribing in Palliative Care

By intramuscular injection *or* by intravenous injection (by intravenous injection after dilution with an equal volume of sodium chloride 0.9% injection), 12.5–25 mg (severe agitation up to 50 mg) every 6–8 hours if necessary

By continuous subcutaneous infusion (via syringe driver), diluted in a suitable volume of sodium chloride 0.9% injection, see Restlessness and Confusion and Nausea and Vomiting in Prescribing in Palliative Care; child (experience limited), 0.35–3 mg/kg daily

Sugere-se a leitura de:

Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.* 2007 Oct;12(10 Suppl 17):12-20, 35
<http://cnsspectrums.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=1289>

Balancing efficacy with tolerability and safety of prescribed treatments is critical to optimizing antipsychotic treatment outcomes in the mentally ill. Symptom control, symptom remission, and functional recovery are only realistic goals when treatments are both effective and well tolerated. The consideration of predictable differences in antipsychotic adverse-effect profiles is central to successful illness management. Minimizing adverse effects on alertness, motivation, cognition, sexual/reproductive functioning, and physical health enhances mental health outcomes, partly through improving treatment adherence. Neuroendocrine and

metabolic side effects of antipsychotics for cardiovascular morbidity and mortality need to be addressed proactively and aggressively. In view of the widespread lack of primary care engagement and the adverse effects of psychotropic medications on cardiovascular health, psychiatric care providers should function as key facilitators of an integrated mental and physical health management approach. In addition to psychoeducation and healthy lifestyle counseling, clinicians can improve psychiatric and physical health by selecting medications carefully, routinely screening and monitoring for reversible cardiovascular risk factors, and playing an active role in the prevention and interdisciplinary management of cardiovascular risk factors and medical illness in the vulnerable mentally ill.

A CFT indaga qual o diagnóstico da paciente (informar código da CID 10), que tratamento não-farmacológico realiza, qual o quadro clínico atual e também se a Unidade Básica já cogitou de encaminhar a paciente, caso não tenha condições de intervir, para um CAPS, pois aparentemente a paciente tem farmacodependência.”

[A CFT recebeu a seguinte resposta do prescritor, e fez comentário adicional.]

“Em resposta às indagações da CFT, a prescritora informou que:

“Diagnóstico CID10-F29 [Psicose não-orgânica não especificada] (OBS: paciente veio encaminhada da Prefeitura de Mogi Mirim – Dr. [...] – psiquiatra, conforme já relatado anteriormente. A paciente participa de atividades de Terapia Ocupacional em nossa Unidade. A mesma faz uso da medicação Neozine para se manter estabilizada em seu quadro psíquico e não porque é fármaco-dependente”.

Não foi informado o que significa “desestabilização” em linguagem médica, pois este termo parece significar segundo fls. 04 verso, agitação com sono prejudicado quando a paciente recebeu risperidona em lugar de levomepromazina. Sabe-se pelas fls. 04 verso que aparentemente a paciente toma levomepromazina pelo menos desde julho de 2001.

De acordo com Green B, Pettit T, Faith L, Seaton K. Focus on levomepromazine. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20(12):1877-1881, as principais indicações da levomepromazina na psiquiatria são a esquizofrenia e o distúrbio esquizoafetivo. O fármaco parece ser efetivo na psicose e há também alguma

prova que sugere sua eficácia na psicose resistente a fármacos, embora esta propriedade do fármaco requeira pesquisa adicional. Suas propriedades sedativas particularmente a tornam apropriada para uso no cuidado psiquiátrico intensivo. O fármaco deve ser evitado em pacientes com elevado risco de doses excessivas acidentais ou que possa resultar em tentativa de suicídio. (em anexo cópia do artigo)

Ademais, a levomepromazina não tem vantagem incontestável sobre a clorpromazina no caso da esquizofrenia resistente ao tratamento.

Lal S; Thavundayil JX; Nair NP; Annable L; Ng Ying Kin NM; Gabriel A; Schwartz G. Levomepromazine versus chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind randomized trial. CENTRAL-Registro Cochrane de Ensaio Controlado. In: The Cochrane Library. (resumo disponível em: <http://evidences.bvsalud.org/modules/dia/index.php>)

Resumo:

OBJECTIVE: We compared the effect of levomepromazine (LMP) with chlorpromazine (CPZ) in treatment-resistant schizophrenia (TRS). **METHODS:** We carried out a double-blind, parallel group study (n = 19/arm) with balanced randomization in blocks of 4 and stratification by sex. Subjects entered a 30-week trial, of which phases I-III were open: phase I (wk 0-6) baseline; phase II (wk 7-9) stepwise transition to haloperidol (HAL), 30 mg/d, plus benztropine (BT), 4 mg/d; phase III (wk 10-15) HAL, 40-60 mg/d, plus BT, 4-6 mg/d; phase IV (wk 16-20) stepwise transition to LMP or CPZ (500 mg/d) following randomization; phase V (wk 21-28) stepwise increase of LMP or CPZ (600-1000 mg/d, dose reduction permitted) to establish optimum dose; and phase VI (wk 29-30) optimized dose maintained. Criteria for TRS were based on those established by Kane et al in 1988. The criterion for a response to treatment was a reduction of 25% or more in total Brief Psychiatric Rating Scale score. **RESULTS:** Both LMP (p = 0.007) and CPZ (p = 0.030) improved TRS relative to baseline. Although there was no significant difference between the 2 groups in treatment response at study end point, hierarchical linear modelling of longitudinal outcome revealed a significant (p = 0.006) advantage of LMP over CPZ for the BPRS total score. Ten of 19 participants on LMP and 8 of 19 on CPZ met the criterion for treatment response,

and 9 of the 18 responders did so on 200-700 mg/d phenothiazine. The mean dose of responders was 710 (standard deviation [SD] 265) mg/d (LMP) and 722 (SD 272) mg/d (CPZ). Akathisia was associated with a nonresponse to phenothiazines ($p = 0.010$). BPRS scores increased significantly on HAL ($p = 0.006$). Two of 19 participants on LMP and 5 of 19 on CPZ withdrew early from the study. CONCLUSION: LMP and CPZ may be useful in the management of TRS. A modest advantage of LMP compared with CPZ was seen in longitudinal analysis. High doses of neuroleptics may contribute to TRS; reduction of neuroleptics to modest or moderate doses should be considered before categorizing a patient as treatment resistant.

Um ensaio já antigo mostra que existem poucas diferenças entre risperidona e levomepromazina no tratamento de pacientes com esquizofrenia.

Blin O; Azorin JM; Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. CENTRAL-Registro Cochrane de Ensaio Controlados. In: The Cochrane Library. (resumo disponível em: <http://evidences.bvsalud.org/modules/dia/index.php>)

Resumo:

The subjects were 62 patients hospitalized for acute exacerbations of schizophrenia and were randomly assigned to receive risperidone (mean dose, 7.4 mg/day), haloperidol (7.6 mg/day), or methotrimeprazine (100 mg/day) for 4 weeks. Clinical improvement, defined a priori as a 20% reduction in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores at end point, was attained by 81% of the risperidone patients, 60% of the haloperidol patients, and 52% of the methotrimeprazine patients ($p < 0.05$). The reductions in total PANSS and Clinical Global Impression Scale severity scores from baseline to end point were significantly greater in the risperidone patients than in the other two groups. Reductions in scores on the Psychotic Anxiety Scale were significantly greater in the risperidone patients than the methotrimeprazine patients; the difference between haloperidol and methotrimeprazine was not significant. Extrapyramidal symptoms (scores on the Extrapyramidal Symptom Rating Scale) were more severe in the haloperidol patients than in the other two groups, but few differences

were apparent between risperidone and methotrimeprazine patients. It is concluded that risperidone is an effective antipsychotic and anxiolytic agent in schizophrenic patients.

Não obstante, a falta de documentos clínicos sobre o insucesso da substituição de levomepromazina por risperidona, sugerimos que a paciente continue tomando a fenotiazina com radical alifático, ou seja, a clorpromazina, em lugar da levomepromazina até mesmo porque pertencem ao mesmo grupo farmacológico. Sugere-se ainda que a paciente seja encaminhada para um serviço universitário na UNIFESP ou no Hospital das Clínicas da USP, que tenha atendimento para farmacodependência e não apenas dependência em drogas em geral, pois presume-se que tome antipsicóticos desde os 17 anos, portanto, há mais de 30 anos, e além disso tem um diagnóstico de psicose indeterminada.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de levomepromazina (Neozine) 100 mg comprimido para [feminino], 15 anos.

Segundo o prescritor: “Paciente com comportamento agitado há 15 dias, logorréico, hiperssexualizada e agressiva. Respondeu ao estabilizador de humor.”

Diagnóstico CID-10: “F31.2”

[F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos

Episódio atual correspondente à descrição de um episódio maníaco com sintomas psicóticos (F30.2), tendo ocorrido, no passado, ao menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto)].

Tratamentos realizados: “Iniciou o uso de carbamazepina 200 mg 3x/d”

Plano terapêutico proposto: “Período integral e diariamente no CAPS”

Considerações do British National Formulary for Children 2011-2012:

Classification of antipsychotics

The phenothiazine derivatives can be divided into 3 main groups.

Group 1: chlorpromazine, levomepromazine (methotrimeprazine), and promazine, generally characterised by pronounced sedative effects and moderate antimuscarinic and extrapyramidal sideeffects.

Group 2: pericyazine and pipotiazine, generally characterised by moderate sedative effects, marked antimuscarinic effects, but fewer extrapyramidal side-effects than groups 1 or 3.

Group 3: perphenazine, prochlorperazine, and trifluoperazine, generally characterised by fewer sedative effects, fewer antimuscarinic effects, but more pronounced extrapyramidal side-effects than groups 1 and 2.

Equivalent doses of oral antipsychotic drugs

These equivalences are intended **only** as an approximate guide; individual dosage instructions should **also** be checked; children should be carefully monitored after **any** change in medication

Antipsychotic drug	Daily dose
Chlorpromazine	100 mg
Clozapine	50 mg
Haloperidol	2-3 mg
Pimozide	2 mg
Risperidone	0.5 – 1 mg
Sulpiride	200 mg
Trifluoperazine	5 mg

Important

These equivalences must **not** be extrapolated beyond the max. dose for the drug. Higher doses require careful titration in specialist units and the equivalences shown here may not be appropriate

Side-effects

Extrapyramidal symptoms are the most troublesome. They occur most frequently with the piperazine phenothiazines (such as perphenazine, prochlorperazine, and trifluoperazine), the butyrophenones (such as haloperidol), and the depot preparations. They are easy to recognise but cannot be predicted accurately because they depend on the dose, the type of drug, and on individual susceptibility.

Extrapyramidal symptoms consist of:

- . *parkinsonian symptoms* (including tremor), which may appear gradually (but less commonly than in adults);

- . *dystonia* (abnormal face and body movements) and dyskinesia, which appear after only a few doses;

- . *akathisia* (restlessness), which characteristically occurs after large initial doses and may resemble an exacerbation of the condition being treated; and

- . *tardive dyskinesia* (rhythmic, involuntary movements of tongue, face, and jaw), which usually develops on long-term therapy or with high dosage, but it may develop on short-term treatment with low doses—short-lived tardive dyskinesia may occur after withdrawal of the drug.

Parkinsonian symptoms remit if the drug is withdrawn and may be suppressed by the administration of antimuscarinic drugs (section 4.9.2). However, routine administration of such drugs is not justified because not all children are affected and because they may unmask or worsen tardive dyskinesia.

Tardive dyskinesia is of particular concern because it may be irreversible on withdrawing therapy and treatment is usually ineffective. In children, tardive dyskinesia is more likely to occur when the antipsychotic is withdrawn. However, some manufacturers suggest that drug withdrawal at the earliest signs of tardive dyskinesia (fine vermicular movements of the tongue) may halt its full development.

Tardive dyskinesia may occur and treatment must be carefully and regularly reviewed.

Hypotension and interference with temperature regulation are dose-related side-effects.

Neuroleptic malignant syndrome (hyperthermia, fluctuating level of consciousness, muscle rigidity, and autonomic dysfunction with pallor, tachycardia, labile blood pressure, sweating, and urinary incontinence) is a rare but potentially fatal side-effect of some antipsychotic drugs. Discontinuation of the antipsychotic is essential because there is no proven effective treatment, but cooling, bromocriptine, and dantrolene have been used. The syndrome, which usually lasts for 5–7 days after drug discontinuation, may be unduly prolonged if depot preparations have been used.

Other side-effects include: drowsiness; apathy; agitation, excitement and insomnia; convulsions; dizziness; headache; confusion; gastro-intestinal disturbances; nasal congestion; antimuscarinic symptoms (such as dry mouth, constipation, difficulty with micturition, and blurred vision; very rarely angle-closure glaucoma); cardiovascular symptoms (such as hypotension, tachycardia, and arrhythmias); ECG changes (cases of sudden death have occurred); venous thromboembolism; endocrine effects such as menstrual disturbances, galactorrhoea, gynaecomastia, impotence, and weight gain; blood dyscrasias (such as agranulocytosis and leucopenia), photosensitisation, contact sensitisation and rashes, and jaundice (including cholestatic); corneal and lens opacities, and purplish pigmentation of the skin, cornea, conjunctiva, and retina.

Overdosage: for poisoning with phenothiazines and related compounds, see Emergency Treatment of Poisoning, p. 31.

LEVOMEPRMAZINE

(Methotrimeprazine)

Cautions see notes above; diabetes; children receiving large initial doses should remain supine

Contra-indications see notes above

Hepatic impairment see notes above

Renal impairment see notes above

Pregnancy see notes above

Breast-feeding see notes above

Side-effects see notes above; occasionally raised erythrocyte sedimentation rate occurs; hyperglycaemia also reported

Indication and dose

Restlessness and confusion in palliative care

. By continuous subcutaneous infusion

Child 1–12 years 0.35–3 mg/kg over 24 hours

Child 12–18 years 12.5–200 mg over 24 hours

Excerpto de National Guideline Clearinghouse. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. <http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&id=10949>

Severe Behavioral Disturbance

Oral medication (lorazepam or an antipsychotic or a combination of an antipsychotic and a benzodiazepine)

Intramuscular (IM) olanzapine, lorazepam, or haloperidol

Note: The following were considered but are not recommended for routine use for managing behavioral disturbances in people with bipolar disorder: intravenous preparations of any psychotropic drug, IM diazepam, IM chlorpromazine, paraldehyde, and zuclopenthixol.

Na REMUME da Rede Básica consta o antipsicótico de 1ª geração, derivado de fenotiazina, clorpromazina nas apresentações: 40 mg/mL solução oral e 100 mg comprimido, da mesma classe terapêutica da levomepromazina. O BNF for Children acima não faz menção de levomepromazina na forma oral nos casos de inquietação.

Aparentemente a inquietação deste caso não deveria ser tratada com antipsicótico, pois o diagnóstico mencionado não sugere psicose.

Desse modo, a CFT propõe a reavaliação terapêutica deste caso.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de levomepromazina (Neozine) 100 mg comprimido para [homem], 24 anos, 75 Kg, 1,77m.

Segundo o prescritor: “Paciente portador de transtorno invasivo do desenvolvimento. Aos 10 anos, iniciou quadro de agitação intensa. Há prejuízo na comunicação, fala e linguagem e interação social.”

Diagnóstico CID-10: “F84.0 Tr [?] invasivo do desenvolvimento, F71.1 Retardo mental moderado com comprometimento significativo do comportamento.”

[F84.0 Autismo infantil [?]

F71.- Retardo mental moderado

.1 Comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento]

Exames de laboratório: “(06/06/12) – Hemograma: Hb: 14,2, Ht: 45,7%, Plaq: 383.000, leuc: 7000, gli: 75 mg/dL, cr: 0,8, Na= 138, K: 4,9, TGO: 34, TGP: 47, G-GT: 71, FA: 62, TSH= 1,72, dosagem de carbamazepina: 7,2”.

Tratamentos realizados: “Paciente esteve internado em enfermaria psiquiátrica no Hospital Geral por 18 dias. Inserido no CAPS em janeiro deste ano. Em uso de medicação sem resposta efetiva. Obs. Internação maio/2012”

Plano terapêutico proposto: “Uso de medicações que reduzam a agressividade para posteriormente elaborar projeto terapêutico de atendimento em grupo. Em uso de carbamazepina 400 mg 12/12 h, levomepromazina 200 mg 8/8 h.”

Outras informações: “Paciente já fez uso de clorpromazina 200 mg 3xdia. Risperidona 2 mg 3x dia sem melhora da sintomatologia. Manteve agitação e agressividade.”

[informou-se as considerações do BNF sobre fármacos antipsicóticos, incluindo levomepromazina, conforme primeiro exemplo]

“CARBAMAZEPINE

Indications

focal and secondary generalised tonic-clonic seizures, primary generalised tonic-clonic seizures; trigeminal neuralgia; prophylaxis of bipolar disorder unresponsive to lithium; adjunct in acute alcohol withdrawal [unlicensed] (section 4.10.1); diabetic neuropathy [unlicensed] (section 6.1.5)

Cautions

cardiac disease (see also Contra-indications); skin reactions (see also Blood, Hepatic, or Skin Disorders, below and under Side-effects); test for HLA-B*1502 allele in individuals of Han Chinese or Thai origin (avoid unless no alternative—risk of Stevens-Johnson syndrome in presence of HLA-B*1502 allele); history of haematological reactions to other drugs; manufacturer recommends blood counts and hepatic and renal function tests (but evidence of practical value uncertain); may exacerbate absence and myoclonic seizures; consider vitamin D

supplementation in patients who are immobilised for long periods or who have inadequate sun exposure or dietary intake of calcium; susceptibility to angle-closure glaucoma; cross-sensitivity reported with oxcarbazepine and with phenytoin (see also Antiepileptic Hypersensitivity Syndrome); avoid abrupt withdrawal; **interactions:** see Interactions in section 4.8.1 and Appendix 1 (carbamazepine)

Blood, hepatic, or skin disorders

Patients or their carers should be told how to recognise signs of blood, liver, or skin disorders, and advised to seek immediate medical attention if symptoms such as fever, rash, mouth ulcers, bruising, or bleeding develop. Carbamazepine should be withdrawn immediately in cases of aggravated liver dysfunction or acute liver disease. Leucopenia that is severe, progressive, or associated with clinical symptoms requires withdrawal (if necessary under cover of a suitable alternative).

Contra-indications

AV conduction abnormalities (unless paced); history of bone-marrow depression, acute porphyria (section 9.8.2)

Hepatic impairment

metabolism impaired in advanced liver disease; see also Blood, Hepatic, or Skin Disorders, above

Renal impairment

use with caution

Pregnancy

see Pregnancy; monitor plasma-carbamazepine concentration

Breast-feeding

see Breast-feeding

Side-effects

see notes above; also dry mouth, nausea, vomiting, oedema, ataxia, dizziness, drowsiness, fatigue, headache, hyponatraemia (leading in rare cases to water

intoxication), blood disorders (including eosinophilia, leucopenia, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, and aplastic anaemia), dermatitis, urticaria; *less commonly* diarrhoea, constipation, involuntary movements (including nystagmus), visual disturbances; *rarely* abdominal pain, anorexia, hepatitis, jaundice, vanishing bile duct syndrome, cardiac conduction disorders, hypertension, hypotension, peripheral neuropathy, dysarthria, aggression, agitation, confusion, depression, hallucinations, restlessness, paraesthesia, lymph node enlargement, muscle weakness, systemic lupus erythematosus, delayed multi-organ hypersensitivity disorder (see also Antiepileptic Hypersensitivity Syndrome); *very rarely* pancreatitis, stomatitis, hepatic failure, taste disturbance, exacerbation of coronary artery disease, AV block with syncope, circulatory collapse, hypercholesterolaemia, thrombophlebitis, thromboembolism, pulmonary hypersensitivity (with dyspnoea, pneumonitis, or pneumonia), psychosis, neuroleptic malignant syndrome, osteomalacia (see Cautions), osteoporosis, galactorrhoea, gynaecomastia, impaired male fertility, interstitial nephritis, renal failure, sexual dysfunction, urinary frequency, urinary retention, arthralgia, muscle pain, muscle spasm, conjunctivitis, angle-closure glaucoma, hearing disorders, acne, alterations in skin pigmentation, alopecia, hirsutism, sweating, photosensitivity, purpura, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, aseptic meningitis; suicidal ideation

Dose

Note

Different preparations may vary in bioavailability; to avoid reduced effect or excessive side-effects, it may be prudent to avoid changing the formulation

Epilepsy, by mouth, initially 100–200 mg 1–2 times daily, increased slowly (see notes above) to usual dose of 0.8–1.2 g daily in divided doses; in some cases 1.6–2 g daily in divided doses may be needed; elderly reduce initial dose; child daily in divided doses, up to 1 year 100–200 mg, 1–5 years 200–400 mg, 5–10 years 400–600 mg, 10–15 years 0.6–1 g

By rectum, for short-term use (max. 7 days) when oral therapy temporarily not possible; 125-mg suppository approx. equivalent to 100-mg tablet, but final adjustment should always depend on clinical response (plasma concentration monitoring recommended); max. 1 g daily in 4 divided doses

Trigeminal neuralgia, by mouth, initially 100 mg 1–2 times daily (but some patients may require higher initial dose), increased gradually according to response; usual dose 200 mg 3–4 times daily, up to 1.6 g daily in some patients

Prophylaxis of bipolar disorder unresponsive to lithium (see also section 4.2.3), by mouth, initially 400 mg daily in divided doses increased until symptoms controlled; usual range 400–600 mg daily; max. 1.6 g daily

Treatment of alcohol withdrawal [unlicensed indication], by mouth, initially 800 mg daily in divided doses, reduced gradually over 5 days to 200 mg daily; usual treatment duration 7–10 days

Diabetic neuropathy [unlicensed indication], by mouth, initially 100 mg 1–2 times daily, increased gradually according to response; usual dose 200 mg 3–4 times daily, up to 1.6 g daily in some patients

Note

Plasma concentration for optimum response 4–12 mg/litre (20–50 micromol/litre)

Sub-sections

Carbamazepine (Non-proprietary)

Tablets, carbamazepine 100 mg, net price 28 = £5.52; 200 mg, 28 = £4.80; 400 mg, 28 = £3.81. Label: 3, 8, counselling, blood, hepatic or skin disorder symptoms (see above), driving (see notes above)

Dental prescribing on NHS

Carbamazepine Tablets may be prescribed

Amore M, Bertelli M, Villani D, Tamborini S, Rossi M. Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Feb;55(2):210-8.

Source

Division of Psychiatry, Department of Neurosciences, University of Parma, Parma, Italy.

Abstract

BACKGROUND:

Aggressive behaviour represents a frequent symptom in people with intellectual disability (PWID). Despite uncertain evidence of effectiveness, the use of antipsychotics (APs) drugs to treat aggressive behaviour is very common.

Antipsychotic medication of aggressivity in PWID has recently become one of the most debated issues in mental health and the need of further research is persistently stressed by most researchers.

AIM:

The present study was firstly aimed at evaluating the effectiveness (efficacy on target behaviour, safety and persistence on treatment) of new generation APs, in particular, olanzapine and risperidone in treating aggressive behaviour in PWID for who previous medication with first generation APs (FGAs) were not effective.

METHODS:

62 subjects with intellectual disability underwent to a 2-arm, parallel group pragmatic trial of olanzapine and risperidone with balanced randomisation and blind assessment of outcome at 4, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks after a switch (cross-tapering) from a 24-week treatment with FGAs. Aggressive behaviours were assessed by Overt Aggression Scale (OAS) and clinical outcome by Clinical Global Impression Scale. Side effects were assessed with Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale, other symptom-specific scales, laboratory and instrumental tests.

RESULTS:

Both risperidone and olanzapine resulted to be more effective than FGAs in reducing aggressive behaviour. Repeated-measures analysis of covariance revealed that treatment groups differed for cumulative number of aggressive episodes during the FGAs treatment, which was higher for olanzapine.

CONCLUSION:

Our findings seem to confirm that olanzapine and risperidone can be effective in reducing aggressive behaviour in PWID. Both compounds resulted to be well tolerated, with side effects similar to those encountered in other patient populations.

Inicialmente, a CFT junto da Área Técnica de Saúde Mental observou que há falta de informação clínica detalhada de um quadro clínico de longa duração, uma vez que os transtornos surgiram na infância. A menção de diagnóstico de autismo infantil requer alguma precisão diagnóstica. Apesar do uso de carbamazepina ser comum em nosso meio em alterações do comportamento, não tem indicação de uso segundo o BNF acima. Ademais, o uso de algum tempo, não definido, de clorpromazina, associado à risperidona não ter trazido benefício, sugere que a

levomepromazina, da mesma classe farmacológica que a clorpromazina, não deveria ser empregada, bem como a risperidona.

Trabalhos recentes, embora sem provas consistentes, recomendam olanzapina ou risperidona, como monoterapia (Amore et al – ver acima) no tratamento de comportamentos agressivos de adultos com incapacidade intelectual. Desse modo, a CFT propõe a reavaliação terapêutica deste caso, uma vez que o uso de antipsicóticos atípicos para o quadro clínico deste paciente não tem amparo na CID exigida no Componente Especializado da Secretaria de Estado da Saúde.

E assim, depois da reavaliação clínico-terapêutica a CFT fará esforços para resolver o problema de uso de antipsicóticos atípicos em indicações que não sejam para esquizofrenia. Por fim, caso o prescritor queira tentar tratamentos disponíveis na SES, mesmo que não sejam amparados pela CID-10 é possível por meio de formulário dirigido à Secretaria de Estado da Saúde obter o tratamento. A Resolução SS nº 54 de 11/05/2012, disponível em:

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/resolucoes-estaduais/resolucao_ss_54_de__11_de_mai_2012.pdf

contém um formulário para preenchimento do prescritor que está disponível em:

<http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/comissao-de-farmacologia/solicitacao-de-medicamento-por-protocolo-clinico-de-tratamento-de-instituicoes-publicas-de-saude>

A CFT, assim não autoriza a aquisição de levomepromazina 100 mg comprimido e aguarda a manifestação do prescritor.”

CITALOPRAM N06AB04, PAROXETINA N06AB05, BUPROPIONA N06AX12 E VENLAFAXINA N06AX16

Os indeferimentos de solicitações destes antidepressivos tiveram variedade de 50% (3 entre 6 solicitações de citalopram), 77,8% (14 de 18 solicitações de venlafaxina), 81,3% (13 de 16 solicitações de paroxetina) e 100% (7 solicitações de bupropiona). Serão apresentados alguns exemplos para cada tipo de fármaco.

CITALOPRAM

Exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de citalopram 20 mg comprimido, “1 cp ao dia”, período de tratamento: “indeterminado” e bromazepam 3 mg comprimido, 1 cp noite”, período de tratamento: “indeterminado” para [mulher], 77 anos.

O prescritor informou que:

“Pac. em acompanhamento p/ T. depressivo recorrente, hipotireoideia, hipertensa. Uso anterior de amitriptilina por 15 (quinze) anos. Não se adaptou a fluoxetina, sertralina. Com amitriptilina: taquicardia, boca seca e cefaléia.”

“Pac. em acompanhamento p/ T. depressivo recorrente, hipotireoideia, hipertensa. Não se adaptou ao diazepam, clonazepam que constam na lista padronizada. Sem bromazepam alteração do ciclo vigília-sono e aumento de pressão arterial.”

Considerações do British National Formulary 59 March 2010:

4.3.3 Selective serotonin re-uptake inhibitors

Additional information interactions (Antidepressants, SSRI (related), Antidepressants, SSRI).

Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline selectively inhibit the re-uptake of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT); they are termed selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). For a general comment on the management of depression and on the comparison between

tricyclic and related antidepressants and the *SSRIs and related antidepressants*, see section 4.3.

Depressive illness in children and adolescents

The balance of risks and benefits for the treatment of depressive illness in individuals under 18 years is considered unfavourable for the SSRIs citalopram, escitalopram, paroxetine, and sertraline, and for mirtazapine and venlafaxine. Clinical trials have failed to show efficacy and have shown an increase in harmful outcomes. However, it is recognised that specialists may sometimes decide to use these drugs in response to individual clinical need; children and adolescents should be monitored carefully for suicidal behaviour, self-harm or hostility, particularly at the beginning of treatment.

Only fluoxetine has been shown in clinical trials to be effective for treating depressive illness in children and adolescents. However, it is possible that, in common with the other SSRIs, it is associated with a small risk of self-harm and suicidal thoughts. Overall, the balance of risks and benefits for fluoxetine in the treatment of depressive illness in individuals under 18 years is considered favourable, but children and adolescents must be carefully monitored as above.

Cautions

SSRIs should be used with caution in patients with epilepsy (avoid if poorly controlled, discontinue if convulsions develop), cardiac disease, diabetes mellitus, susceptibility to angle-closure glaucoma, a history of mania or bleeding disorders (especially gastro-intestinal bleeding), and if used with other drugs that increase the risk of bleeding. They should also be used with caution in those receiving concurrent electroconvulsive therapy (prolonged seizures reported with fluoxetine). SSRIs may also impair performance of skilled tasks (e.g. driving).

Interactions: see below and Appendix 1 (antidepressants, SSRI).

Withdrawal

The risk of withdrawal reactions is higher with paroxetine (see also Withdrawal, section 4.3). Gastro-intestinal disturbances, headache, anxiety, dizziness,

paraesthesia, electric shock sensation, tinnitus, sleep disturbances, fatigue, influenza-like symptoms, and sweating are the most common features of abrupt withdrawal of an SSRI or marked reduction of the dose; palpitation and visual disturbances can occur less commonly. The dose should be tapered over a few weeks to avoid these effects. For some patients, it may be necessary to withdraw treatment over a longer period; consider obtaining specialist advice if symptoms persist.

Interactions

An SSRI or related antidepressant should not be started until 2 weeks after stopping an MAOI. Conversely, an MAOI should not be started until at least a week after an SSRI or related antidepressant has been stopped (2 weeks in the case of sertraline, at least 5 weeks in the case of fluoxetine). For guidance relating to the reversible monoamine oxidase inhibitor, moclobemide, see above. For other SSRI antidepressant interactions, see Appendix 1 (antidepressants, SSRI).

Contra-indications

SSRIs should not be used if the patient enters a manic phase.

Pregnancy

Manufacturers advise that SSRIs should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the risk. If SSRIs are used during the third trimester there is a risk of neonatal withdrawal symptoms, particularly with fluoxetine and paroxetine; see also individual monographs.

Side-effects

SSRIs are less sedating and have fewer antimuscarinic and cardiotoxic effects than tricyclic antidepressants (section 4.3). Side-effects of the SSRIs include gastro-intestinal effects (dose-related and fairly common—include nausea, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, diarrhoea, constipation), anorexia with weight loss (increased appetite and weight gain also reported) and hypersensitivity reactions including rash (consider discontinuation—may be sign of impending

serious systemic reaction, possibly associated with vasculitis), urticaria, angioedema, anaphylaxis, arthralgia, myalgia and photosensitivity; other side-effects include dry mouth, nervousness, anxiety, headache, insomnia, tremor, dizziness, asthenia, hallucinations, drowsiness, convulsions (see Cautions above), galactorrhoea, sexual dysfunction, urinary retention, sweating, hypomania or mania (see Cautions above), movement disorders and dyskinesias, visual disturbances, hyponatraemia (see Hyponatraemia and Antidepressant Therapy), and bleeding disorders including ecchymoses and purpura. Suicidal behaviour has been linked with antidepressants (see Suicidal Behaviour and Antidepressant Therapy). Angle-closure glaucoma may very rarely be precipitated by treatment with SSRIs.

CITALOPRAM

Additional information interactions (Citalopram).

Indications

depressive illness, panic disorder

Cautions

see notes above

Contra-indications

see notes above

Hepatic impairment

use doses at lower end of range

Renal impairment

no information available for eGFR less than 20 mL/minute/1.73 m²

Pregnancy

see notes above

Breast-feeding

present in milk—avoid

Side-effects

see notes above; also palpitation, tachycardia, postural hypotension, coughing, yawning, confusion, impaired concentration, malaise, amnesia, migraine, paraesthesia, abnormal dreams, taste disturbance, increased salivation, rhinitis, tinnitus, polyuria, micturition disorders, euphoria; paradoxical increased anxiety during initial treatment of panic disorder (reduce dose)

Dose

By mouth as tablets, depressive illness, 20 mg once daily increased if necessary in steps of 20 mg daily at intervals of 3–4 weeks; max. 60 mg daily (elderly over 65 years, max. 40 mg daily); child under 18 years see *BNF for Children* and Depressive Illness in Children and Adolescents

Panic disorder, adult over 18 years, initially 10 mg daily increased gradually if necessary in steps of 10 mg daily, usual dose 20–30 mg daily; max. 60 mg daily (elderly over 65 years, max. 40 mg daily)

By mouth as oral drops, depressive illness, 16 mg daily as a single dose increased if necessary in steps of 16 mg daily at intervals of 3–4 weeks; max. 48 mg daily (elderly over 65 years, max. 32 mg daily); child under 18 years see *BNF for Children* and Depressive Illness in Children and Adolescents

Panic disorder, adult over 18 years, initially 8 mg daily as a single dose increased gradually if necessary in steps of 8 mg, usual dose 16–24 mg daily; max. 48 mg daily (elderly over 65 years, max. 32 mg daily)

Benzodiazepines

Benzodiazepines used as hypnotics include **nitrazepam** and **flurazepam** which have a prolonged action and may give rise to residual effects on the following day; repeated doses tend to be cumulative.

Loprazolam, **lormetazepam**, and **temazepam** act for a shorter time and they have little or no hangover effect. Withdrawal phenomena are more common with the short-acting benzodiazepines.

If insomnia is associated with daytime anxiety then the use of a long-acting benzodiazepine anxiolytic such as **diazepam** given as a single dose at night may effectively treat both symptoms.

For general guidelines on benzodiazepine prescribing see section 4.1.2 and for benzodiazepine withdrawal see section 4.1.

Hepatic impairment

Benzodiazepines can precipitate coma if used in hepatic impairment. Start with smaller initial doses or reduce dose; avoid in severe impairment.

Renal impairment

Patients with renal impairment have increased cerebral sensitivity to benzodiazepines; start with small doses in severe impairment.

Pregnancy

There is a risk of neonatal withdrawal symptoms when benzodiazepines are used during pregnancy. Avoid regular use and use only if there is a clear indication such as seizure control. High doses administered during late pregnancy or labour may cause neonatal hypothermia, hypotonia, and respiratory depression.

Breast-feeding

Benzodiazepines are present in milk, and should be avoided if possible during breast-feeding.

Solicita-se avaliação técnica deste caso.”

[A análise técnica não pode ser realizada por falta de informação clínica do prescritor, e assim a CFT encaminhou o parecer abaixo.]

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de citalopram 20 mg comprimido, “1 cp ao dia”, período de tratamento: “indeterminado” e bromazepam 3 mg comprimido, 1 cp noite”, período de tratamento: “indeterminado” para [mulher], 77 anos.

Considere-se o excerto de páginas 3, 6 e 7 (em anexo) de Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008 Jun;22(4):343-96. Epub 2008 Apr 15.

Senior Lecturer and Honorary Consultant Psychiatrist, Neuroscience and Psychiatry Unit, University of Manchester, UK. ian.anderson@manchester.ac.uk

Disponível em <http://www.bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>

Solicita-se que o prescritor reavalie etapas de tratamento que se seguem à resposta inadequada a um antidepressivo (itens 3.1); depois disso pode-se cogitar de opções de tratamento farmacológico (item 3.2). Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de citalopram 20 mg e de bromazepam 3 mg comprimido.”

PAROXETINA

Primeiro exemplo

“Trata-se solicitação de cloridrato de paroxetina 20 mg para [mulher], 50 anos. Não há informação sobre o diagnóstico da paciente e no tópico período de tratamento existe a observação “anos (contínuo talvez !)”’. Em razões terapêuticas para a aquisição do fármaco, o prescritor informa que “Não responde a tricíclicos e a fluoxetina em doses máximas”’.

Segundo o BNF British National Formulary 55 March 2008:

4.3.3 Selective serotonin re-uptake inhibitors

Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline selectively inhibit the re-uptake of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT); they are termed selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). For a general comment on the management of depression

and on the comparison between *tricyclic and related antidepressants* and the *SSRIs and related antidepressants*, see section 4.3.

CSM advice (depressive illness in children and adolescents)

The CSM has advised that the balance of risks and benefits for the treatment of depressive illness in individuals under 18 years is considered unfavourable for the SSRIs citalopram, escitalopram, paroxetine, and sertraline, and for mirtazapine and venlafaxine. Clinical trials have failed to show efficacy and have shown an increase in harmful outcomes. However, it is recognised that specialists may sometimes decide to use these drugs in response to individual clinical need; children and adolescents should be monitored carefully for suicidal behaviour, self-harm or hostility, particularly at the beginning of treatment.

Only fluoxetine has been shown in clinical trials to be effective for treating depressive illness in children and adolescents. However, it is possible that, in common with the other SSRIs, it is associated with a small risk of self-harm and suicidal thoughts. Overall, the balance of risks and benefits for fluoxetine in the treatment of depressive illness in individuals under 18 years is considered favourable, but children and adolescents must be carefully monitored as above.

Cautions

SSRIs should be used with caution in patients with epilepsy (avoid if poorly controlled, discontinue if convulsions develop), cardiac disease, diabetes mellitus, susceptibility to angle-closure glaucoma, a history of mania or bleeding disorders (especially gastro-intestinal bleeding), and if used with other drugs that increase the risk of bleeding, hepatic impairment (Appendix 2), renal impairment (Appendix 3), pregnancy (Appendix 4), and breast-feeding (Appendix 5). They should also be used with caution in those receiving concurrent electroconvulsive therapy (prolonged seizures reported with fluoxetine). The risk of suicidal behaviour is possibly higher in young

adults, calling for close monitoring of those receiving SSRIs (see also CSM advice, above). SSRIs may also impair performance of skilled tasks (e.g. driving). **Interactions:** see below and Appendix 1 (antidepressants, SSRI).

Withdrawal

Gastro-intestinal disturbances, headache, anxiety, dizziness, paraesthesia, sleep disturbances, fatigue, influenza-like symptoms, and sweating are the most common features of abrupt withdrawal of an SSRI or marked reduction of the dose; the dose should be tapered over a few weeks to avoid these effects.

Interactions

An SSRI or related antidepressant should not be started until 2 weeks after stopping an MAOI. Conversely, an MAOI should not be started until at least a week after an SSRI or related antidepressant has been stopped (2 weeks in the case of sertraline, at least 5 weeks in the case of fluoxetine). For guidance relating to the reversible monoamine oxidase inhibitor, moclobemide, see above. For other SSRI antidepressant interactions, see Appendix 1 (antidepressants, SSRI).

Contra-indications

SSRIs should not be used if the patient enters a manic phase.

Side-effects

SSRIs are less sedating and have fewer antimuscarinic and cardiotoxic effects than tricyclic antidepressants (section 4.3). Side-effects of the SSRIs include gastro-intestinal effects (dose-related and fairly common—include nausea, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, diarrhoea, constipation), anorexia with weight loss (increased appetite and weight gain also reported) and hypersensitivity reactions including rash (consider discontinuation—may be sign of impending serious systemic reaction, possibly associated with

vasculitis), urticaria, angioedema, anaphylaxis, arthralgia, myalgia and photosensitivity; other side-effects include dry mouth, nervousness, anxiety, headache, insomnia, tremor, dizziness, asthenia, hallucinations, drowsiness, convulsions (see Cautions above), galactorrhoea, sexual dysfunction, urinary retention, sweating, hypomania or mania (see Cautions above), movement disorders and dyskinesias, visual disturbances, hyponatraemia (see Hyponatraemia and Antidepressant Therapy), and bleeding disorders including ecchymoses and purpura. Suicidal behaviour has been linked with antidepressants (see Suicidal Behaviour and Antidepressant Therapy). Angle-closure glaucoma may very rarely be precipitated by treatment with SSRIs.

PAROXETINE

Indications

major depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder; social anxiety disorder; post-traumatic stress disorder; generalised anxiety disorder

Cautions

see notes above; also achlorhydria or high gastric pH (reduced absorption of oral suspension)

CSM advice

Extrapyramidal reactions (including orofacial dystonias) and withdrawal syndrome are reported to the CSM more commonly with paroxetine than with other SSRIs

Contra-indications

see notes above

Side-effects

see notes above; also yawning; raised cholesterol; *less commonly* arrhythmias, transient changes in blood pressure, confusion, urinary incontinence; *rarely* panic attacks and paradoxical increased anxiety during initial treatment of panic disorder (reduce dose), depersonalisation, and neuroleptic malignant syndrome-like event; *very rarely* peripheral oedema, acute glaucoma, hepatic disorders (e.g. hepatitis), and priapism

Dose

Major depression, social anxiety disorder, post-traumatic stress disorder, generalised anxiety disorder, usually 20 mg each morning, higher doses on specialist advice only (see also CSM advice, below); max. 50 mg daily (ELDERLY 40 mg daily); CHILD and ADOLESCENT under 18 years not recommended (see CSM advice)

Obsessive-compulsive disorder, initially 20 mg each morning, increased gradually in steps of 10 mg to usual dose of 40 mg daily, higher doses on specialist advice only (see also CSM advice, below); max. 60 mg daily (ELDERLY 40 mg daily); CHILD and ADOLESCENT under 18 years not recommended

Panic disorder, initially 10 mg each morning, increased gradually in steps of 10 mg to usual dose of 40 mg daily, higher doses on specialist advice only (see also CSM advice, below); max. 60 mg daily (ELDERLY 40 mg daily); CHILD and ADOLESCENT under 18 years not recommended

CSM advice

The recommended dose for the treatment of depression, social anxiety disorder, generalised anxiety disorder, and post-traumatic stress disorder is 20 mg daily and for obsessive-compulsive disorder and panic disorder it is 40 mg daily. There is no evidence that higher doses are more effective.

Ademais, a paroxetina requer as mesmas precauções dos outros inibidores seletivos de recaptação da serotonina assim como apresenta idênticas contra-indicações desta classe de fármacos. Segundo a mesma fonte, as interações farmacológicas da paroxetina são:

Paroxetine

Paroxetine has the following interaction information:

Amprenavir	plasma concentration of paroxetine possibly reduced by amprenavir	
Aripiprazole	paroxetine possibly inhibits metabolism of aripiprazole (reduce dose of aripiprazole)	
Atomoxetine	paroxetine possibly inhibits metabolism of atomoxetine	
Carbamazepine	plasma concentration of paroxetine reduced by carbamazepine	
Clozapine	paroxetine increases plasma concentration of clozapine	Avoid concomitant use of clozapine with drugs that have a substantial potential for causing agranulocytosis
Darifenacin	paroxetine increases plasma concentration of darifenacin	
Darunavir	plasma concentration of paroxetine possibly reduced by darunavir	
Entacapone	caution with paroxetine advised by manufacturer of entacapone	
Galantamine	paroxetine increases plasma concentration of galantamine	
MAOIs	paroxetine should not be started until 2 weeks after	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs)

	stopping MAOIs , also MAOIs should not be started until at least 1 week after stopping paroxetine	see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
Metoprolol	paroxetine possibly increases plasma concentration of metoprolol (enhanced effect)	
Moclobemide	after stopping paroxetine do not start moclobemide for at least 1 week	
Perphenazine	paroxetine inhibits metabolism of perphenazine (reduce dose of perphenazine)	
Phenobarbital	plasma concentration of paroxetine reduced by phenobarbital	
Phenytoin	plasma concentration of paroxetine reduced by phenytoin	
Pimozide	paroxetine possibly increases plasma concentration of pimozide —avoid concomitant use	
Primidone	plasma concentration of paroxetine reduced by primidone	
Procyclidine	paroxetine increases plasma concentration of procyclidine	
Propafenone	paroxetine possibly inhibits metabolism of propafenone (increased risk of toxicity)	

Risperidone	paroxetine possibly increases plasma concentration of risperidone (increased risk of toxicity)	
Ritonavir	plasma concentration of paroxetine possibly reduced by ritonavir	
Selegiline	increased risk of hypertension and CNS excitation when paroxetine given with selegiline (selegiline should not be started until 2 weeks after stopping paroxetine, avoid paroxetine for 2 weeks after stopping selegiline)	Selegiline is a MAO-B inhibitor
Sertindole	paroxetine increases plasma concentration of sertindole	
Sumatriptan	increased risk of CNS toxicity when paroxetine given with sumatriptan	

Paroxetine belongs to **Antidepressants, SSRI** and will have the following interactions:

Alcohol	sedative effects possibly increased when SSRIs given with alcohol	
Antidepressants, Tricyclic	SSRIs increase plasma concentration of some tricyclics	
Antiepileptics	SSRIs antagonise anticonvulsant effect of antiepileptics	

	(convulsive threshold lowered)	
Aspirin	increased risk of bleeding when SSRIs given with aspirin	
Barbiturates	SSRIs antagonise anticonvulsant effect of barbiturates (convulsive threshold lowered)	
Coumarins	SSRIs possibly enhance anticoagulant effect of coumarins	Change in patient's clinical condition, particularly associated with liver disease, intercurrent illness, or drug administration, necessitates more frequent testing. Major changes in diet (especially involving salads and vegetables) and in alcohol consumption may also affect anticoagulant control
Cyproheptadine	antidepressant effect of SSRIs possibly antagonised by cyproheptadine	
Duloxetine	possible increased serotonergic effects when SSRIs given with duloxetine	
Frovatriptan	possible increased serotonergic effects when SSRIs given with frovatriptan	
Lithium	Increased risk of CNS effects when SSRIs given with lithium	

	(lithium toxicity reported)	
MAOIs	CNS effects of SSRIs increased by MAOIs (risk of serious toxicity)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
Methylphenidate	metabolism of SSRIs possibly inhibited by methylphenidate	
NSAIDs	increased risk of bleeding when SSRIs given with NSAIDs	See also Aspirin. Interactions do not generally apply to topical NSAIDs
Rasagiline	increased risk of CNS toxicity when SSRIs given with rasagiline	Rasagiline is a MAO-B inhibitor
Ritonavir	plasma concentration of SSRIs possibly increased by ritonavir	
Sibutramine	increased risk of CNS toxicity when SSRIs given with sibutramine (manufacturer of sibutramine advises avoid concomitant use)	
St John's Wort	increased serotonergic effects when SSRIs given with St John's wort —avoid concomitant use	

Tramadol	increased risk of CNS toxicity when SSRIs given with tramadol	
Tryptophan	agitation and nausea may occur when SSRIs given with tryptophan	

Paroxetine belongs to **Antidepressants** and will have the following interactions:

Artemether with Lumefantrine	avoidance of antidepressants advised by manufacturer of artemether/lumefantrine
Atomoxetine	possible increased risk of convulsions when antidepressants given with atomoxetine

Com relação à efetividade da paroxetina no tratamento de adultos com depressão maior moderada a grave nos ensaios clínicos revisados no artigo abaixo, a paroxetina não foi superior ao placebo em termos de efetividade de tratamento global e de aceitação.

Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ*. 2008 Jan 29;178(3):296-305.

Comment in: *CMAJ*. 2008 Apr 22;178(9):1185; author reply 1185-6.

Evid Based Med. 2008 Aug;13(4):110.

Department of Medicine and Public Health, Section of Psychiatry and Clinical Psychology, World Health Organization Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Verona, Verona, Italy.
 corrado.barbui@univr.it

BACKGROUND: Concern has been raised about the efficacy of antidepressant therapy for major depression in adults. We undertook a systematic review of published and unpublished clinical trial data to determine the effectiveness and acceptability of paroxetine. **METHODS:** We searched the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the GlaxoSmithKline Clinical Trial Register, MEDLINE and EMBASE up to December 2006. Published and unpublished randomized trials comparing paroxetine with placebo in adults with major depression were eligible for inclusion. We selected the proportion of patients who left a study early for any reason as the primary outcome measure because it represents a hard measure of treatment effectiveness and acceptability. **RESULTS:** We included in our review 29 published and 11 unpublished clinical trials, with a total of 3704 patients who received paroxetine and 2687 who received with placebo. There was no difference between paroxetine and placebo in terms of the proportion of patients who left the study early for any reason (random effect relative risk [RR] 0.99, 99% confidence interval [CI] 0.88-1.11). Paroxetine was more effective than placebo, with fewer patients who did not experience improvement in symptoms of at least 50% (random effect RR 0.83, 99% CI 0.77-0.90). Significantly more patients in the paroxetine group than in the placebo group left their respective studies because of side effects (random effect RR 1.77, 95% CI 1.44-2.18) or experienced suicidal tendencies (odds ratio 2.55, 95% CI 1.17-5.54). **INTERPRETATION:** Among adults with moderate to severe major depression in the clinical trials we reviewed, paroxetine was not superior to placebo in terms of overall treatment effectiveness and acceptability. These results were not biased by selective inclusion of published studies.

O artigo abaixo assinala que não há diferenças válidas e significantes entre paroxetina e outros antidepressivos que sugeriram que múltiplos modos de ação melhorem resultados clínicos.

Katzman MA, Tricco AC, McIntosh D, Filteau MJ, Bleau P, Chokka PR, Kjernisted KD, Mok H, Pham B. Paroxetine versus placebo and other agents for depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1845-59.

OBJECTIVE: To compare paroxetine with placebo and other antidepressants across multiple efficacy and tolerability outcomes. **DATA SOURCES:** Searches were conducted in MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1980-2004), CINAHL (1982-2004), all Evidence-Based Medicine Reviews (1991-2004), HealthSTAR (1975-2004), BIOSIS (1980-2004), and PsycINFO (1840-2004). Medical Subject Headings (MeSH) included "paroxetine" OR "Paxil" exploded. The searches were not restricted by language, publication type, or study design. **STUDY SELECTION:** A study report was included if it described a randomized trial of paroxetine versus placebo or other antidepressants for patients with depressive disorders. Records were screened independently by 2 reviewers under the supervision of another reviewer. **DATA EXTRACTION:** Three investigators abstracted data, including study design, trial characteristics, and psychiatric assessment tools, using a prespecified form. Two investigators assessed quality of reporting using Jadad's scale. **DATA SYNTHESIS:** We included 62 unique randomized controlled trials. Paroxetine yielded consistently and significantly better remission (rate difference [RD]: 10% [95% CI = 6 to 14]), clinical response (RD: 17% [95% CI = 7 to 27]), and symptom reduction (effect size: 0.2 [95% CI = 0.1 to 0.3]) than placebo. Such consistency in the evidence base was not observed between paroxetine and other antidepressants. Pairwise comparisons of paroxetine and venlafaxine, mirtazapine, mianserin, or fluoxetine yielded inconsistent results across efficacy outcomes. Controlled-release paroxetine was the only antidepressant with significantly fewer dropouts due to adverse events than immediate-release paroxetine (RD: 5% [95% CI = 0.1 to 11]). **CONCLUSIONS:** There were no significant and valid differences between paroxetine and other antidepressants to suggest that multiple modes of action improve clinical outcomes.

Pelo exposto, verifica-se que a paroxetina em qualquer condição de emprego clínico não é superior a outros antidepressivos, tem mais reações adversas do que os demais inibidores seletivos de recaptação da serotonina e até mesmo na análise mais recente não tem superioridade com relação a placebo na depressão maior moderada a grave.

Assim, não se autoriza a aquisição desse fármaco neste caso e solicita-se ao prescritor que seja feita reavaliação detalhada sobre a condição clínica da paciente, os tratamentos realizados e a terapêutica atual incluindo tratamento não-farmacológico.”

Segundo exemplo

“Trata-se de prescrição de paroxetina 20 mg 1 cp/dia para tratamento da afecção CID-10 F32 [episódios depressivos sem menção do dígito] declarado em 08/11/2007; esta categoria ***inclui***:

episódios isolados de (um) (uma):

- depressão:
- psicogênica
- reativa
- reação depressiva

e exclui:

quando associados com transtornos de conduta em F91.- (F92.0)

transtornos (de):

- adaptação (F43.2)
- depressivo recorrente (F33.-)

Alegou-se que a paciente “necessita do medicamento paroxetina 20 mg/dia, já que não respondeu a outros medicamentos”.

Em 22/01/2008, o Coordenador da UBS fez esclarecimentos (constantes nesta solicitação), acompanhado de parecer de um outro especialista, datado de 20/12/2007, médico particular da paciente com o seguinte teor: “A Sra. [...] esteve

submetida a vários tratamentos quimioterápicos visando sanar F41.0 transtorno de pânico [ansiedade paroxística episódica]. Apenas sentiu efeito favorável ao cloridrato de paroxetina 20 mg. Em vista dessa situação de agravamento do quadro, solicitamos a providência de cloridrato de paroxetina pois outros medicamentos não exerceram efeito favorável”

[enviou-se informações do BNF, conforme o primeiro exemplo, acrescido da informação abaixo]

“O BMJ Clinical Evidence apresenta os seguintes resumos e comentários (foram excluídos os tópicos sobre benefícios e danos) a respeito do tratamento de distúrbio do pânico, considerando tratamentos não farmacológicos, tratamentos farmacológicos e a combinação deles.

O BMJ Clinical Evidence apresenta os seguintes resumos e comentários (foram excluídos os tópicos sobre benefícios e danos) a respeito do tratamento de distúrbio do pânico, considerando tratamentos não farmacológicos, tratamentos farmacológicos e a combinação deles.

Non-drug treatments for panic disorder

Cognitive behavioural therapy versus no treatment

Summary

Five systematic reviews, including many of the same RCTs, found that cognitive behavioural therapy improved symptoms compared with both a pharmacological placebo and a waiting list control at 6 months or longer. One of the reviews found no significant difference between cognitive behavioural therapy and pharmacotherapy in direct comparison studies but found that pooled effect sizes were greater for cognitive behavioural therapy versus control compared with pharmacotherapy versus control. One of the reviews found high quality evidence of benefit from cognitive behavioural therapy in panic disorder with or without mild to moderate agoraphobia, but no good evidence of benefit in severe agoraphobia.

Comment

The fourth review [17] found no evidence of publication bias in studies that had compared CBT versus waiting list, placebo, behavioural therapy, or combination treatment. However, these results should be interpreted with caution since response rates tend to be greater in pill placebo groups compared with waiting list control groups, and since few studies of CBT used an intention to treat analysis.

References

Oei TPS, Llamas M, Devilly GJ. The efficacy and cognitive processes of cognitive behaviour therapy in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Cogn Psychotherapy* 1999;27:63–88.

Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995;15:819–844.

Butler AC, Chapman JE, Forman EM, et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: A review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17–31. Search date 2004. [PubMed]

Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Dis* 2005;88:27–45. Search date 2002. [PubMed]

von Knorring L, Thelander S, Pettersson, A. Treatment of anxiety syndrome. A systematic literature review. Summary and conclusions by the SBU. *Lakartidningen* 2005;102:3561–3562, 3565–3566, 3569. Search date 2005. [In Swedish] [PubMed]

Drug treatments for panic disorder

Selective serotonin reuptake inhibitors

Summary

Systematic reviews and one subsequent RCT found that selective serotonin reuptake inhibitors improved symptoms compared with placebo in panic disorder. One subsequent RCT found that discontinuation of sertraline in people with a good response increased exacerbation of symptoms. This RCT used treatment responders which is likely to bias the result in favour of the drug. A second, methodologically weak, subsequent RCT found that paroxetine plus cognitive behavioural therapy improved symptoms compared with placebo plus cognitive behavioural therapy. One RCT found no significant difference in symptom improvement over 3 months between fluvoxamine 150 mg, fluvoxamine plus cognitive behavioural therapy, and cognitive behavioural therapy alone and placebo but that the improvement was preserved in a smaller proportion of people who received fluvoxamine alone or placebo compared with cognitive behavioural therapy at 6 months.

Comment

The second systematic review found that smaller RCTs were associated with larger effect sizes, suggesting the possibility of publication bias. [48] In the first subsequent RCT, only 28/54 (52%) people completed the trial; analysis was by intention to treat, and people who withdrew from the trial were counted as treatment failures. [49] The RCT used flexible dosing according to tolerance and therapeutic need. SSRIs can cause initial increased anxiety, which can exacerbate a tendency to focus on internal sensations, and to avoid situations that trigger these sensations (catastrophisation of somatic sensations). Education about this is likely to improve adherence with medication.

References

Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Dis* 2005;88:27–45. Search date 2002. [PubMed]

von Knorring L, Thelander S, Pettersson, A. Treatment of anxiety syndrome. A systematic literature review. Summary and conclusions by the SBU. *Lakartidningen* 2005;102:3561–3562, 3565–3566, 3569. Search date 2005. [In Swedish] [PubMed]

Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:45–49. Search date not reported; primary sources Medline, Embase, Psychlit, and sponsoring agencies of two trials contacted for supplementary statistical information. [PubMed]

Otto M, Tuby K, Gould R, et al. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989–1992. Search date not reported; primary sources Medline, Psychlit, and hand searches of references. [PubMed]

Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528–534. [PubMed]

Rapaport M, Wolkow R, Rubin A, et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long term study. *Acta Psych Scand* 2001;104:289–298.

US Food and Drug Administration. Available online at: www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm (last accessed 8 February 2007)

US Food and Drug Administration. Paroxetine hydrochloride (marketed as Paxil) information. Available online at: www.fda.gov/cder/drug/infopage/paroxetine/default.htm (last accessed 8 February 2007)

US Food and Drug Administration. Paxil (paroxetine hydrochloride) tablets and oral suspension. Paxil CR (paroxetine hydrochloride) controlled-release tablets. Available online at: www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#paxil (last accessed 8 February 2007)

US Food and Drug Administration. 2005 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements. Available online at: www.fda.gov/medwatch/safety/2005/safety05.htm#Paxi12 (last accessed 8 February 2007)

Tricyclic antidepressants

Summary

Three systematic reviews and two subsequent RCTs found that imipramine improved symptoms in people with panic disorder compared with placebo or a waiting list control. One subsequent RCT found that imipramine reduced relapse rates after 12 months in people with panic disorder compared with placebo.

Comment

In the first subsequent RCT flexible dosing was used according to tolerance and therapeutic need. [55]

Short term effects:

We found one systematic review (search date 1999, 43 studies including 34 RCTs, 2367 people, withdrawal rate 24%, analysis based on completers) that compared the short term efficacy of SSRIs (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, and sertraline) versus tricyclic antidepressants (imipramine, desipramine, nortriptyline, and clomipramine) and analysed effect size within treatment group rather than within studies. [58] It found no significant difference between treatments in the proportion of people who were free of panic attacks at 6–10 weeks (60% with tricyclic antidepressants v

55% with SSRIs; P value not reported). It found that tricyclic antidepressants significantly increased withdrawal rates (31% with tricyclic antidepressants v 18% with SSRIs; $P < 0.001$). These results should be interpreted with caution because nine of the RCTs were open label and there was no indication of the length of follow up for any of the RCTs.

References

Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Dis* 2005;88:27–45. Search date 2002. [PubMed]

von Knorring L, Thelander S, Pettersson, A. Treatment of anxiety syndrome. A systematic literature review. Summary and conclusions by the SBU. *Lakartidningen* 2005;102:3561–3562, 3565–3566, 3569. Search date 2005. [In Swedish] [PubMed]

Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:45–49. Search date not reported; primary sources Medline, Embase, Psychlit, and sponsoring agencies of two trials contacted for supplementary statistical information. [PubMed]

Curtis GC, Massana J, Udina C, et al. Maintenance drug therapy of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27:127–142. [PubMed]

Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821–827. [PubMed]

Cassano GB, Toni C, Petracca A, et al. Adverse effects associated with the short-term treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam or placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:47–53. [PubMed]

Bakker A, van Balkom AJLM, Spinhoven P. SSRIs vs TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163–167.

Search date 1999; primary sources Medline, Embase, Psycinfo, and hand searches of reference lists of articles obtained. [PubMed]

Combined treatments for panic disorder

Cognitive behavioural therapy plus drug treatments versus drugs alone

Summary

One systematic review found that combined psychotherapy plus antidepressants was more likely to lead to treatment response compared with antidepressants alone, both at the end of treatment and for up to 24 months' follow up. One RCT found that combined cognitive behavioural therapy plus drug treatment was more likely to lead to remission of panic disorder compared with drug treatment alone for up to 12 months' follow up. The RCT found that combined treatment was effective for people with high and with low levels of medical comorbidity, but that those with high comorbidity had more residual symptoms.

Comment

The systematic review [17] found no evidence of publication bias in studies that had compared CBT versus waiting list, CBT versus placebo, CBT versus behavioural therapy, or CBT versus combination approach. The author compared effect sizes for treatments from different studies, with an adjustment to account for different control group response rates, to enable a comparison of different treatments where direct comparison studies have not been performed. However, these results should be interpreted with caution since pill placebo response rates tend to be greater than waiting list control groups; there was evidence of publication bias in studies comparing pharmacotherapy versus control or versus CBT, but not in those comparing CBT versus control alone; and since few studies of CBT used an intention to treat analysis.

References

Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Dis* 2005;88:27–45. Search date 2002. [PubMed]

von Knorring L, Thelander S, Pettersson, A. Treatment of anxiety syndrome. A systematic literature review. Summary and conclusions by the SBU. *Lakartidningen* 2005;102:3561–3562, 3565–3566, 3569. Search date 2005. [In Swedish] [PubMed]

Furukawa TA, Watanabe N, and Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;188:305–312. Search date 2003. [PubMed]

Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:290–298. [PubMed]

Katon W, Russo J, Sherbourne C, et al. Incremental cost-effectiveness of a collaborative care intervention for panic disorder. *Psychol Med* 2006;36:353–363. [PubMed]

Roy-Byrne P, Stein MB, Russo J, et al. Medical illness and response to treatment in primary care panic disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:237–243. [PubMed]

Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219–242.

Barlow DH, Gorman J, Shear MK, et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529–2536. [PubMed]

Pelo exposto, verifica-se que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram e sertralina) podem ser efetivos no tratamento do distúrbio do pânico, mas a efetividade maior se verifica com a combinação de inibidores seletivos da recaptação da serotonina com a instituição de terapia cognitiva de comportamento.

Assim, indaga-se qual o plano terapêutico atual da paciente, se no momento ou no passado fez terapia cognitiva de comportamento. Pede-se também que se esclareça por que foi solicitado paroxetina 20 mg, que tem mais efeitos adversos do que os de sua classe terapêutica, quando se disse na solicitação inicial que “não respondeu aos similares”.

Uma vez que o médico assistente da UBS Dr Hermínio Moreira, “aventou a possibilidade de utilizar outro fármaco, constante na rede, o que não foi aceito pela paciente, alegando que já utilizou anteriormente outros antidepressivos, não tendo sucesso no tratamento”, pergunta-se que antidepressivos foram utilizados e por quanto tempo. Aliás, não há na solicitação de paroxetina nenhuma informação clínica detalhada, indispensável para se tratar qualquer doença.

Por fim, não se autoriza a aquisição de paroxetina 20 mg até que seja estabelecido um plano terapêutico, que deve incluir necessariamente a terapia cognitiva de comportamento.”

[Uma vez que a CFT não obteve resposta de indagações feitas, e sim uma observação do prescritor não condizente com o diálogo, enviou-se o comento abaixo.]

“Assunto: Solicitação Extra-Remume de paroxetina 20 mg, comprimido para [mulher]

Peço-lhe a atenção para o parecer anexo de 28/03/08. Até agora a Assistência Farmacêutica não recebeu resposta das questões formuladas nos parágrafos finais do parecer. Não procede a afirmação peremptória das fls. 6 deste processo de que a CFT tenha negado a autorização de aquisição de paroxetina.

A CFT põe, em primeiro lugar, as necessidades do paciente, tendo em conta sua proteção contra danos em potência advindos do uso de fármacos, assim como a recomendação da melhor terapêutica observando-se cada caso clínico per si.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de paroxetina 25 comprimido para [mulher], 58 anos, peso e altura não referidos, atendida na UBS Dr. Humberto Pascalli pela [médica].

A prescritora informou no item

1. História clínica: “Paciente com história pregressa de Transtorno de Pânico.”
2. Diagnóstico (CID-10): “F41 [outros transtornos ansiosos], F33 [transtorno depressivo recorrente]”
3. Exames de laboratório: nada consta.
4. Tratamentos realizados: “Fluoxetina e Paroxetina.”
5. Plano terapêutico proposto: “20mg ao dia de paroxetina.”

Considere-se a Nota Técnica N° 48/2012 do Ministério da Saúde sobre paroxetina em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Out/31/paroxetina.pdf>

Segundo o Best Practice acessado em 22/11/2013, a utilização de inibidores seletivos de receptação da serotonina deve ser concomitante à psicoterapia. As opções de ISRS incluem paroxetina, fluoxetina e sertralina, esta última constante de nossa lista. Ressalte-se que a solicitação do fármaco não foi acompanhada de informações detalhadas que uma situação clínica desta natureza requer.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de paroxetina 20 mg comprimido e aguarda a manifestação da prescritora.”

BUPROPIONA

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cloridrato de bupropiona 150 mg comprimido, “2 cp ao dia, indeterminado” para [homem], 61 anos, 89 kg, 1,70 m.

Segundo Informações do prescritor:

História Clínica: “Paciente em tratamento para quadro depressivo de longa data, já fez uso de vários antidepressivos e outros psicotrópicos, sem resposta terapêutica satisfatória. Portador HAS.”

CID-10 incluindo os de comorbidades: “F32.10 – transtorno depressivo recorrente com sintomas somáticos; HAS.”[F33.2 Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos]

Exames de laboratório: “exames laboratoriais gerais sem alterações relevantes.”

Tratamentos realizados: “fluoxetina, sertralina, imipramina.”

Plano terapêutico proposto:

“Bupropiona 150 mg 2 cp ao dia, valproato 500 mg 1 cp ao dia, clonazepam 2 mg 1 cp ao dia.”

Outras informações: “Considero imprescindível uso de bupropiona neste caso.”

Considerações do British National Formulary 62 September 2011:

Bupropion

Bupropion has the following interaction information:

Amantadine	increased risk of side-effects when bupropion given with amantadine	

Antidepressants, Tricyclic	bupropion possibly increases plasma concentration of tricyclics (possible increased risk of convulsions)	
Atomoxetine	possible increased risk of convulsions when bupropion given with atomoxetine	
Carbamazepine	plasma concentration of bupropion reduced by carbamazepine	
Citalopram	bupropion possibly increases plasma concentration of citalopram	
Levodopa	increased risk of side- effects when bupropion given with levodopa	
MAOIs	manufacturer of bupropion advises avoid for 2 weeks after stopping MAOIs	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non- selective MAO inhibitor
Moclobemide	manufacturer of bupropion advises avoid concomitant use with moclobemide	
Phenytoin	plasma concentration of bupropion reduced by	

	phenytoin	
Ritonavir	plasma concentration of bupropion reduced by ritonavir	
Tamoxifen	bupropion possibly inhibits metabolism of tamoxifen to active metabolite (avoid concomitant use)	
Valproate	metabolism of bupropion inhibited by valproate	

Clonazepam

Clonazepam has the following interaction information:

Carbamazepine	plasma concentration of clonazepam often reduced by carbamazepine
Lithium	increased risk of neurotoxicity when clonazepam given with lithium
Phenobarbital	plasma concentration of clonazepam often reduced by phenobarbital
Phenytoin	plasma concentration of clonazepam often reduced by phenytoin
Valproate	increased risk of side-effects when clonazepam given with valproate

Bupropion

Bupropion has been used as an antidepressant. Its mode of action in smoking cessation is not clear and may involve an effect on noradrenaline and dopamine neurotransmission.

BUPROPION HYDROCHLORIDE**(Amfebutamone hydrochloride)**

Additional information interactions ([Bupropion](#)).

Indications

see notes above

Cautions

elderly; predisposition to seizures (prescribe only if benefit clearly outweighs risk) including concomitant use of drugs that lower seizure threshold, alcohol abuse, history of head trauma, and diabetes; measure blood pressure before and during treatment; **interactions**: Appendix 1 (bupropion)

Driving

May impair performance of skilled tasks (e.g. driving)

Contra-indications

acute alcohol or benzodiazepine withdrawal; severe hepatic cirrhosis; CNS tumour; history of seizures, eating disorders, or bipolar disorder

Hepatic impairment

reduce dose to 150 mg daily; avoid in severe hepatic cirrhosis

Renal impairment

reduce dose to 150 mg daily

Pregnancy

avoid—no information available

Breast-feeding

present in milk—avoid

Side-effects

dry mouth, gastro-intestinal disturbances, taste disturbance; agitation, anxiety, dizziness, depression, headache, impaired concentration, insomnia (reduced by

avoiding dose at bedtime), tremor; fever; pruritus, rash, sweating; *less commonly* chest pain, flushing, hypertension, tachycardia, anorexia, asthenia, confusion, tinnitus, and visual disturbances; *rarely* hepatitis, jaundice, palpitation, postural hypotension, vasodilatation, abnormal dreams, ataxia, dystonia, depersonalisation, hallucinations, hostility, incoordination, irritability, impaired memory, paraesthesia, seizures, twitching, blood-glucose changes, urinary frequency, urinary retention, exacerbation of psoriasis, and Stevens-Johnson syndrome; *very rarely* aggression, delusions, paranoid ideation, and restlessness; *also reported* suicidal ideation

Dose

adult over 18 years, start 1–2 weeks before target stop date, initially 150 mg daily for 6 days then 150 mg twice daily (max. single dose 150 mg, max. daily dose 300 mg; minimum 8 hours between doses); period of treatment 7–9 weeks; discontinue if abstinence not achieved at 7 weeks; consider max. 150 mg daily in patients with risk factors for seizures; elderly max. 150 mg daily

Segundo o BNF 62 a bupropiona não é mencionada para o tratamento do diagnóstico informado.

Para uma seleção farmacológica adequada, associada a tratamentos psicoterápicos, nos distúrbios depressivos, sugere-se a leitura de:

Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008 Jun;22(4):343-96. Epub 2008 Apr 15.

Senior Lecturer and Honorary Consultant Psychiatrist, Neuroscience and Psychiatry Unit, University of Manchester, UK. ian.anderson@manchester.ac.uk

Disponível em <http://www.bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>

Segundo o BNF 62, possíveis interações farmacológicas podem ocorrer entre a bupropiona e valproato: valproato inibe o metabolismo da bupropiona; e entre clonazepam e valproato: aumento do risco de efeitos adversos quando clonazepam é dado com valproato.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de bupropiona 150 mg comprimido e recomenda reavaliação da terapêutica.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cloridrato de bupropiona 150 mg comprimido, “2 comp. vo/dia, indeterminado” para [homem], 55 anos. Segundo Informações do prescritor:

História Clínica:

“paciente com quadro de F31 (CID 10) apresenta sintomas depressivos + sintoma de exaustação psíquica. Tem queixa importante de diminuição de libido c/ vários antidepressivos. Bupropiona é indicado no quadro do paciente por ser seguro (antidepressivos podem levar a virada maníaca) e por ter menos efeitos colaterais na esfera sexual!”

CID-10 incluindo os de comorbidades: F31 [transtorno afetivo bipolar].

Exames de laboratório: Sem alterações.

Tratamentos realizados: Já fez uso de vários antidepressivos, apresentam efeitos colaterais intoleráveis na esfera sexual.

Plano terapêutico proposto: Farmacológica por tempo indeterminado.”

[apresentou-se informações do BNF sobre bupropiona, conforme exemplo anterior, e as informações adicionais abaixo]

“4.2.3 Antimanic drugs

Antimanic drugs are used to control acute attacks and to prevent recurrence of episodes of mania or hypomania. Long-term treatment of bipolar disorder should

continue for at least two years from the last manic episode and up to five years if the patient has risk factors for relapse.

An antidepressant drug (section 4.3) may also be required for the treatment of co-existing depression, but should be avoided in patients with rapid-cycling bipolar disorder, a recent history of hypomania, or with rapid mood fluctuations.

Carbamazepine

Carbamazepine (section 4.8.1) may be used under specialist supervision for the prophylaxis of bipolar disorder (manic-depressive disorder) in patients unresponsive to a combination of other prophylactic drugs; it is used in patients with rapid-cycling manic-depressive illness (4 or more affective episodes per year). The dose of carbamazepine should not normally be increased if an acute episode of mania occurs.

When stopping treatment with carbamazepine, reduce the dose gradually over a period of at least 4 weeks.

LITHIUM CARBONATE

Additional information interactions ([Lithium](#)).

Indications

treatment and prophylaxis of mania, bipolar disorder, and recurrent depression (see also notes above); aggressive or self-mutilating behaviour

Cautions

see notes above; also measure serum-lithium concentration regularly (every 3 months on stabilised regimens), measure renal function and thyroid function every 6 months on stabilised regimens and advise patient to seek attention if symptoms of hypothyroidism develop (women at greater risk) e.g. lethargy, feeling cold; maintain adequate sodium and fluid intake; test renal function before initiating and if evidence of toxicity; cardiac disease; QT-interval prolongation; conditions with sodium imbalance such as Addison's disease; reduce dose or discontinue in diarrhoea, vomiting, and intercurrent infection (especially if sweating profusely);

psoriasis (risk of exacerbation); elderly (reduce dose); diuretic treatment; myasthenia gravis; surgery (section 15.1); avoid abrupt withdrawal (see notes above); **interactions:** Appendix 1 (lithium)

Counselling

Patients should maintain adequate fluid intake and avoid dietary changes which reduce or increase sodium intake; lithium treatment packs are available (see above)

Renal impairment

avoid if possible or reduce dose and monitor serum-lithium concentration carefully

Pregnancy

avoid if possible in the first trimester (risk of teratogenicity, including cardiac abnormalities); dose requirements increased during the second and third trimesters (but on delivery return abruptly to normal); close monitoring of serum-lithium concentration advised (risk of toxicity in neonate)

Breast-feeding

present in milk and risk of toxicity in infant—avoid

Side-effects

gastro-intestinal disturbances, fine tremor, renal impairment (particularly impaired urinary concentration and polyuria), polydipsia, leucocytosis; also weight gain and oedema (may respond to dose reduction); hyperparathyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia, hypermagnesaemia, and hypercalcaemia reported; signs of intoxication are blurred vision, increasing gastro-intestinal disturbances (anorexia, vomiting, diarrhoea), muscle weakness, increased CNS disturbances (mild drowsiness and sluggishness increasing to giddiness with ataxia, coarse tremor, lack of co-ordination, dysarthria), and require withdrawal of treatment; with severe **overdosage** (serum-lithium concentration above

2 mmol/litre) hyperreflexia and hyperextension of limbs, convulsions, toxic psychoses, syncope, renal failure, circulatory failure, coma, and occasionally, death; goitre, raised antidiuretic hormone concentration, hypothyroidism, hypokalaemia, ECG changes, and kidney changes may also occur; see also Emergency Treatment of Poisoning

Dose

See under preparations below, adjusted to achieve a serum-lithium concentration of 0.4–1 mmol/litre 12 hours after a dose on days 4–7 of treatment, then every week until dosage has remained constant for 4 weeks and every 3 months thereafter; doses are initially divided throughout the day, but once daily administration is preferred when serum-lithium concentration stabilised

Note

Preparations vary widely in bioavailability; changing the preparation requires the same precautions as initiation of treatment

GM Goodwin. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **J Psychopharmacol OnlineFirst, published on March 27, 2009.** Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology http://bap.org.uk/pdfs/Bipolar_guidelines.pdf

A bupropiona está contraindicada em transtorno afetivo bipolar conforme o BNF 61 acima e encaminha-se o texto de Goodwin, igualmente referido acima, com disponibilidade gratuita, para que o prescritor selecione a terapêutica farmacológica mais adequada neste caso, associada à psicoterapia adequada.

Ademais, é necessário que seja informado nas solicitações extra-REMUME a história clínica detalhada, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos realizados (observações do tipo “vários antidepressivos” utilizados não contribuem para uma seleção terapêutica, e, além disso, não se menciona comorbidades eventualmente existentes.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de bupropiona 100 mg comprimido.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cloridrato de bupropiona 150 mg comprimido, “300 mg/dia, cerca de 10-12 meses” para [homem], 57 anos. Segundo Informações do prescritor:

História Clínica:

“Estado de humor disfórico desde a pré-adolescência ($\pm$ 9 a de idade) com crises de pânico, irritabilidade e depressão. Apresenta desde então descontrole dos impulsos com episódios de agressão a terceiros, recorrentes, que lhe acarretaram encarceramento, no passado.”

CID-10 incluindo os de comorbidades:

F33.1 – Transtorno depressivo recorrente c/ sintomas de perseguição
[F33.1 Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado]

F34.1 – Distímia **[F34.1 Distímia]**

F40.1 Transtorno do pânico **[F40.1 Fobias sociais]**

F60.30 - Transtorno de personalidade borderline **[F60.3 Transtorno de personalidade com instabilidade emocional]**

Exames de laboratório: Não foram feitos.

Tratamentos realizados:

“Em tratamento neste serviço desde janeiro/01 com interrupções. Foi submetido a inúmeros esquemas medicamentosos ao longo do período incluindo ansiolíticos (diazepam, clonazepam, Buspar, lorazepam), antidepressivos (imipramina, clomipramina, amitriptilina, fluoxetina, sertralina), estabilizadores de humor (carbamazepina, valproato de sódio), antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, Neozine, Neuleptil) além de psicoterapias.”

Plano terapêutico proposto:

“Alprazolam 0,25 mg 1 cp vo 12/12 horas, bupropiona 150 mg 1 cp vo 12/12 horas, clorpromazina 100 mg 1 cp vo 8/8 horas, fluoxetina 20 mg 3 cps vo/dia, valproato de sódio 500 mg 2 cps vo/ dia.”

Outras informações: O paciente relata que o esquema medicamentoso acima é o único até agora que realmente melhorou os seus sintomas crônicos.”

[Apresentou-se informações do BNF sobre bupropiona, carbamazepina e carbonato de lítio, segundo exemplos anteriores, acrescido das informações abaixo.]

“PHENYTOIN

Additional information interactions (Phenytoin).

Indications

all forms of epilepsy except absence seizures; status epilepticus (section 4.8.2); trigeminal neuralgia if carbamazepine inappropriate (see also section 4.7.3)

Cautions

cross-sensitivity reported with carbamazepine; avoid abrupt withdrawal; HLA-B*1502 allele in individuals of Han Chinese or Thai origin—avoid unless essential (increased risk of Stevens-Johnson syndrome); manufacturer recommends blood counts (but evidence of practical value uncertain); consider vitamin D supplementation in patients who are immobilised for long periods or who have inadequate sun exposure or dietary intake of calcium; enteral feeding (interrupt feeding for 2 hours before and after dose; more frequent monitoring may be necessary); avoid in acute porphyria (section 9.8.2); **interactions:** see Interactions in section 4.8.1 and Appendix 1 (phenytoin)

Blood or skin disorders

Patients or their carers should be told how to recognise signs of blood or skin disorders, and advised to seek immediate medical attention if symptoms such as fever, rash, mouth ulcers, bruising, or bleeding develop. Leucopenia that is severe,

progressive, or associated with clinical symptoms requires withdrawal (if necessary under cover of a suitable alternative)

Hepatic impairment

reduce dose to avoid toxicity

Pregnancy

changes in plasma-protein binding make interpretation of plasma-phenytoin concentrations difficult—monitor unbound fraction; see also Pregnancy

Breast-feeding

small amount present in milk, but not known to be harmful; see also Breast-feeding

Side-effects

nausea, vomiting, constipation, drowsiness, insomnia, transient nervousness, tremor, paraesthesia, dizziness, headache, anorexia; gingival hypertrophy and tenderness (maintain good oral hygiene); rash (discontinue; if mild re-introduce cautiously but discontinue immediately if recurrence), acne, hirsutism, coarsening of facial appearance; *rarely* hepatotoxicity, peripheral neuropathy, dyskinesia, lymphadenopathy, osteomalacia (see Cautions); blood disorders (including megaloblastic anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, and aplastic anaemia), polyarteritis nodosa, lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis; *also reported* polyarthropathy, pneumonitis, and interstitial nephritis; suicidal ideation

Dose

By mouth, initially 3–4 mg/kg daily *or* 150–300 mg daily (as a single dose *or* in 2 divided doses) increased gradually as necessary (with plasma-phenytoin concentration monitoring); usual dose 200–500 mg daily (exceptionally, higher doses may be used); child initially 5 mg/kg daily in 2 divided doses, usual dose range 4–8 mg/kg daily (max. 300 mg daily)

Note

Plasma concentration for optimum response 10–20 mg/litre (40–80 micromol/litre)

Counselling

Take preferably with or after food

Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011 Feb;198:93-8.

Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN. jonesrm6@cf.ac.uk

Abstract

BACKGROUND:

Individuals with repetitive or impulsive aggression in the absence of other disorders may be diagnosed with intermittent explosive disorder according to DSM-IV, but no such diagnostic category exists in ICD-10. Mood stabilisers are often used off-license for the treatment of aggression associated with a variety of psychiatric conditions, but their efficacy in these and in idiopathic aggression is not known.

AIMS:

To summarise and evaluate the evidence for the efficacy of mood stabilisers (anticonvulsants/lithium) in the treatment of impulsive or repetitive aggression in adults.

METHOD:

A meta-analysis of randomised controlled trials that compared a mood stabiliser with placebo in adults without intellectual disability, organic brain disorder or psychotic illness, identified as exhibiting repetitive or impulsive aggression.

RESULTS:

Ten eligible trials (489 participants) were identified. A pooled analysis showed an overall significant reduction in the frequency/severity of aggressive behaviour (standardised mean difference (SMD) = -1.02, 95% CI -1.54 to -0.50), although heterogeneity was high ($I(2) = 84.7\%$). When analysed by drug type, significant effects were found in the pooled analysis of three phenytoin trials (SMD = -1.34, 95% CI -2.16 to -0.52), one lithium trial (SMD = -0.81, 95% CI -1.35 to -0.28), and two oxcarbazepine/carbamazepine trials (SMD = -1.20, 95% CI -1.83 to -0.56). However, when the results of only those studies that had a low risk of bias were pooled (347 participants), there was no significant reduction in aggression (SMD = -0.28, 95% CI -0.73 to 0.17, $I(2) = 71.4\%$).

CONCLUSIONS:

There is evidence that mood stabilisers as a group are significantly better than placebo in reducing aggressive behaviour, but not all mood stabilisers appear to share this effect. There is evidence of efficacy for carbamazepine/oxcarbazepine, phenytoin and lithium. Many studies, however, were at risk of bias and so further randomised controlled trials are recommended.

A CFT considera que os múltiplos diagnósticos mencionados dificultam, uma vez que não há história clínica detalhada, a compreensão do diagnóstico principal do paciente, e consequentemente proposta terapêutica coerente. O plano terapêutico proposto não parece adequado, pois reúne um ansiolítico, dois antidepressivos, um antipsicótico e um antiepiléptico/estabilizador do humor. A revisão sistemática e meta-análise de Jones e colaboradores indica que existe prova de eficácia para carbamazepina, fenitoína e lítio, utilizados como estabilizadores do humor no tratamento de condição agressiva impulsiva ou repetente em adultos. Todos esses fármacos estão disponíveis na rede municipal. Ademais, o uso múltiplo de fármacos que parece ser contínuo neste paciente pode ter contribuído para o desenvolvimento de falta de resposta terapêutica, além de contribuir para o surgimento de efeitos adversos imprevistos.

Assim, a CFT solicita ao prescritor que considere a literatura exposta acima (foi incluído também as informações básicas sobre os fármacos recomendados pela revisão sistemática. Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de bupropiona 150 mg e aguarda a manifestação do prescritor.”

[A CFT tomou a iniciativa abaixo depois de receber uma resposta do prescritor.]

“A CFT entrou em contato telefônico com o prescritor em razão de sua resposta às fls. 27, e argumentou que seria interessante examinar os artigos abaixo para melhor precisão diagnóstica e subsequente escolha terapêutica farmacológica e não farmacológica.

Uma vez que os artigos não têm disponibilidade gratuita, providenciou-se sua obtenção e foram enviados para o prescritor por e-mail.

Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2011 Feb;198(2):93-8.

Source

Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN. jonesrm6@cf.ac.uk

Abstract

BACKGROUND:

Individuals with repetitive or impulsive aggression in the absence of other disorders may be diagnosed with intermittent explosive disorder according to DSM-IV, but no such diagnostic category exists in ICD-10. Mood stabilisers are often used off-license for the treatment of aggression associated with a variety of psychiatric conditions, but their efficacy in these and in idiopathic aggression is not known.

AIMS:

To summarise and evaluate the evidence for the efficacy of mood stabilisers (anticonvulsants/lithium) in the treatment of impulsive or repetitive aggression in adults.

METHOD:

A meta-analysis of randomised controlled trials that compared a mood stabiliser with placebo in adults without intellectual disability, organic brain disorder or psychotic illness, identified as exhibiting repetitive or impulsive aggression.

RESULTS:

Ten eligible trials (489 participants) were identified. A pooled analysis showed an overall significant reduction in the frequency/severity of aggressive behaviour (standardised mean difference (SMD) = -1.02, 95% CI -1.54 to -0.50), although heterogeneity was high ($I(2) = 84.7\%$). When analysed by drug type, significant effects were found in the pooled analysis of three phenytoin trials (SMD = -1.34, 95% CI -2.16 to -0.52), one lithium trial (SMD = -0.81, 95% CI -1.35 to -0.28), and two oxcarbazepine/carbamazepine trials (SMD = -1.20, 95% CI -1.83 to -0.56). However, when the results of only those studies that had a low risk of bias were pooled (347 participants), there was no significant reduction in aggression (SMD = -0.28, 95% CI -0.73 to 0.17, $I(2) = 71.4\%$).

CONCLUSIONS:

There is evidence that mood stabilisers as a group are significantly better than placebo in reducing aggressive behaviour, but not all mood stabilisers appear to share this effect. There is evidence of efficacy for carbamazepine/oxcarbazepine, phenytoin and lithium. Many studies, however, were at risk of bias and so further randomised controlled trials are recommended.

Comment in [Br J Psychiatry. 2011 May;198\(5\):408; author reply 408.](#)

Foti ME, Geller J, Guy LS, Gunderson JG, Palmer BA, Smith LM. Borderline personality disorder: considerations for inclusion in the Massachusetts parity list of "biologically-based" disorders. *Psychiatr Q.* 2011 Jun;82(2):95-112.

Source

Massachusetts Department of Mental Health, Boston, MA, USA.

Abstract

Borderline Personality Disorder (BPD) is a common and severe mental illness that is infrequently included under state mental health parity statutes. This review considers BPD parity, using the Massachusetts mental health parity statute as a model. While BPD can co-occur with other disorders, studies of its heritability, diagnostic validity/reliability, and response to specific treatments indicate it is best considered an independent disorder, one that negatively impacts the patient's treatment response to comorbid disorders, particularly mood disorders. Persons with BPD are high utilizers of treatment, especially emergency departments and inpatient hospitalizations-the most expensive forms of psychiatric treatment. While some patients remain chronically symptomatic, the majority improve. The findings from psychopharmacologic and other biologic treatment data, coupled with associated brain functioning findings, indicate BPD is a biologically-based disorder. Clinical data indicate that accurately diagnosing and treating BPD conserves resources and improves outcomes. Based on this analysis, insuring BPD in the same manner as other serious mental illnesses is well-founded and recommended.

Aguarda-se resposta do prescriptor.

VENLAFAXINA

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 75 mg comprimido para [mulher], 74 anos, “150 mg/d. (2 cp1xd.)”, período de tratamento: “indeterminado”. Informações do prescritor;

História clínica:

“Paciente com diagnóstico de depressão recorrente refratária com manifestações somáticas acentuadas, há muitos anos vem em uso de drogas antidepressivas de dupla ação como a solicitada, baixa resposta ao uso de outros antidepressivos habituais.”

Diagnósticos (Cid 10):

“F33.2 [Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos]”

Exames de laboratório: nada consta

Tratamentos realizados:

“Pouca resposta com drogas antidepressivas tricíclicas e inibidores seletivos da recaptação de serotonina”

Plano terapêutico proposto:

“Uso contínuo da medicação se estiver em condições psicoterapia de grupo”

Outras informações:

“Resposta muito apropriada à medicação solicitada.”

Considerações do British National Formulary (BNF) 59 March 2010:

4.3.4 Other antidepressant drugs

Agomelatine is a melatonin receptor agonist and a selective serotonin-receptor antagonist; it does not affect the uptake of serotonin, noradrenaline, or dopamine.

Duloxetine inhibits the re-uptake of both serotonin and noradrenaline and is licensed to treat major depressive disorder.

The thioxanthene **flupentixol** (Fluanxol®) has antidepressant properties when given by mouth in low doses (1 to 3 mg daily). Flupentixol is also used for the treatment of psychoses (section 4.2.1 and section 4.2.2)

Mirtazapine, a presynaptic α_2 -adrenoreceptor antagonist, increases central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. It has few antimuscarinic effects, but causes sedation during initial treatment.

Reboxetine, a selective inhibitor of noradrenaline re-uptake, has been introduced for the treatment of depressive illness.

Tryptophan is licensed as adjunctive therapy for depression resistant to standard antidepressants; it has been associated with eosinophilia-myalgia syndrome. Tryptophan should be initiated under specialist supervision.

Venlafaxine is a serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI); it lacks the sedative and antimuscarinic effects of the tricyclic antidepressants. Treatment with venlafaxine is associated with a higher risk of withdrawal effects compared with other antidepressants.

VENLAFAXINE

Additional information interactions ([Venlafaxine](#)).

Indications

major depression, generalised anxiety disorder

Cautions

heart disease (monitor blood pressure); diabetes; history of epilepsy; history of mania; susceptibility to angle-closure glaucoma; concomitant use of drugs that increase risk of bleeding, history of bleeding disorders; **interactions:** Appendix 1 (venlafaxine)

Driving

May affect performance of skilled tasks (e.g. driving)

Withdrawal

Gastro-intestinal disturbances, headache, anxiety, dizziness, paraesthesia, tremor, sleep disturbances, and sweating are most common features of withdrawal if treatment stopped abruptly or if dose reduced markedly; dose should be reduced over several weeks

Contra-indications

conditions associated with high risk of cardiac arrhythmia, uncontrolled hypertension

Hepatic impairment

halve dose in moderate impairment; avoid if severe

Renal impairment

use half normal dose (immediate-release tablets may be given once daily) if eGFR 10–30 mL/minute/1.73 m²; avoid if eGFR less than 10 mL/minute/1.73 m²

Pregnancy

avoid unless potential benefit outweighs risk; risk of withdrawal effects in neonate

Breast-feeding

present in milk—avoid

Side-effects

constipation, nausea, anorexia, weight changes, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, abdominal pain; hypertension, palpitation, vasodilatation, changes in serum cholesterol; chills, pyrexia, dyspnoea, yawning; dizziness, dry mouth, insomnia, nervousness, drowsiness, asthenia, headache, abnormal dreams, agitation, anxiety, confusion, hypertonia, sensory disturbances, tremor; urinary frequency, sexual dysfunction, menstrual disturbances; arthralgia, myalgia; visual disturbances, mydriasis (*very rarely* angle-closure glaucoma); tinnitus; sweating, pruritus, rash; *less commonly* bruxism, taste disturbance, hypotension and postural hypotension, arrhythmias, syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (see Hyponatraemia and Antidepressant Therapy), apathy, hallucinations, myoclonus, urinary retention, bleeding disorders (including ecchymosis and rarely haemorrhage), alopecia, hypersensitivity reactions including angioedema, urticaria, photosensitivity; *rarely* hepatitis, ataxia, incoordination, speech disorder, mania and hypomania, seizures, and neuroleptic malignant syndrome, Stevens-Johnson syndrome; *very rarely* pancreatitis, QT interval prolongation, aggression, delirium, extrapyramidal symptoms including akathisia, hyperprolactinaemia,

blood dyscrasias, rhabdomyolysis; suicidal behaviour (doses over 300 mg under specialist supervision; see also Suicidal Behaviour and Antidepressant Therapy)

Dose

Depression, adult over 18 years, initially 75 mg daily in 2 divided doses increased if necessary after at least 3–4 weeks to 150 mg daily in 2 divided doses; severely depressed or hospitalised patients, increased further if necessary in steps of up to 75 mg every 2–3 days; max. 375 mg daily; child under 18 years not recommended (see Depressive Illness in Children and Adolescents)

Generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, see under preparations below

Drugdex Evaluations (acesso em 24/08/10):

4.6 Comparative Efficacy / Evaluation With Other Therapies

4.6.E Fluoxetine

Depression

4.6.E.1 Depression

a) Analysis of pooled data from 8 randomized, double-blind studies (n=2045) showed a remission rate of depression of 45% with **venlafaxine** treatment, 35% with serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and 25% with placebo. Remission was defined as a total score of 7 or less on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression. **Venlafaxine** was significantly (p less than 0.001) more effective than SSRIs from 2 weeks onward and from placebo from 3 weeks onward. The end-of-therapy remission rate with SSRIs was significantly better than that with placebo (p=0.001). The odds ratio for remission was 1.5, in favor of **venlafaxine** over SSRIs (Thase et al, 2001).

b) **Venlafaxine** and fluoxetine had similar efficacy in the treatment of major depression in an 8 week, double-blind study. One-hundred and ninety-six patients were randomized to receive **venlafaxine** 37.5 milligrams (mg) twice daily, and 186 patients were randomized to receive fluoxetine 20 mg daily. If patients did

not demonstrate an adequate response to therapy, **venlafaxine** was increased to 75 mg twice daily and fluoxetine to 20 mg twice daily. Primary outcome measures were scores on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Clinical Global Impressions Severity of Illness Score (CGI-S), and the Clinical Global Impressions Improvement Score (CGI-I). In both treatment groups, HAM-D and MADRS scores improved significantly after 8 weeks of therapy. CGI-I scores were also improved, 80.6% of patients scored 1 (very much improved) or 2 (much improved) with **venlafaxine** and 83.9% with fluoxetine. Remission rates were equivalent in both groups, 60.2%, as determined by scores of 8 or less on the HAM-D scale. The only significant difference between treatment groups was the number of patients that required a dosage increase, fluoxetine (n=54) and **venlafaxine** (n=43). After treatment with higher doses, the number of patients scoring 1 on the CGI-I were significantly greater in the **venlafaxine** group than the fluoxetine group. The frequency of adverse events associated with both medications were comparable. Overall, there were very few differences in efficacy and tolerability between **venlafaxine** and fluoxetine (Cost e Silva, 1998).

c) **Venlafaxine** was effective in the treatment of major depression in an 8-week, open-label, comparative trial with fluoxetine. At the initiation of the study, 55 patients received **venlafaxine** 37.5 milligrams (mg) twice daily; 55 received fluoxetine 20 mg daily. If after 15 days of treatment response was inadequate, doses were increased to **venlafaxine** 75 mg twice daily and fluoxetine 40 mg daily. Both medications were significantly effective in treating major depression, as determined by improvements in patient scores on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), and the Clinical Global Impressions Scale (CGI). There were no significant differences between the 2 medications. A trend towards greater improvement existed in patients requiring higher doses of **venlafaxine** than fluoxetine. Patients treated with **venlafaxine** were significantly more likely to experience constipation, dizziness, dry mouth, and vomiting (Diaz-Martinez et al, 1998).

d) Venlafaxine 200 mg/day for 4 weeks tended to be more effective than fluoxetine 40 mg/day in the treatment of 68 inpatients with major depression; however, the difference was not statistically significant by the end of the 6-week study period (Holliday & Benfield, 1995b). Patients were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, and the Clinical Global Impressions scale. The incidence of adverse effects was similar for both groups.

4.6.K Sertraline

4.6.K.3 Depression, Elderly

a) Treatment with **venlafaxine** had a lower tolerability, but was equally effective to sertraline therapy in elderly nursing home patients for the treatment of depression. In a randomized, double-blind study, fifty-two elderly patients (mean age, 82.5 years) with depression received either sertraline (initial, 25 milligrams (mg)/day, titrated to 100 mg/day) or immediate-release **venlafaxine** (initial, 18.75 mg/day, titrated to 150 mg/day) for 10 weeks. No significant differences were found in Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) scores from baseline to endpoint between the two treatment groups. However, early termination and withdrawal rates due to serious adverse events were higher in **venlafaxine**-treated patients. Serious adverse events in the **venlafaxine** group included urinary tract infection, cerebrovascular accident, hypertension, decreased renal function, rapid atrial fibrillation, anemia, and thrombocytopenia. Delirium, hyponatremia and worsened congestive heart failure were observed in both treatment groups. From baseline to endpoint, heart rate increased in the **venlafaxine** group (74.6 bpm to 76.7 bpm, respectively) and decreased in the sertraline group (78.4 bpm to 70.9 bpm, respectively). The authors suggest that the lowered tolerability of **venlafaxine** may be related to noradrenergic uptake inhibition by this medication (Oslin et al, 2003).

Embora não tenha sido informado a existência de comorbidades nem detalhes sobre os tratamentos realizados bem como o decurso da doença (antecedentes, remissões espontâneas ou não, etc.). Conforme boletim CIM Informa junho de 2009 O uso de antidepressivos na Atenção Básica, os antidepressivos tricíclicos e a venlafaxina devem ser evitados quando possível em pacientes com risco de

doença

cardiovascular.

http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/CIM_2009_junho.pdf

Considere-se a possibilidade de uso de sertralina, no caso de idosos, disponível no Programa Dose Certa e que tem efetividade semelhante a venlafaxina de acordo com Drugdex acima.

Até a manifestação do prescritor, a CFT não autoriza a aquisição de venlafaxina neste caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 150 mg comprimido para [homem], 62 anos. Segundo informações do prescritor:

“Paciente hipertenso há mais de 15 anos, em tratamento via PSF desde 2003. Em 2006, constatou-se neoplasia em rim e ureter esquerdos, sendo submetido à nefrectomia na ocasião, e iniciando quadro algico, digo mantendo quadro algico em flanco E. Em 2007, submetido a nova abordagem cirúrgica com piora do quadro e conseqüente encaminhamento para grupo especializado em dor da Sta Casa de Misericórdia. Lá foi iniciado o uso de antidepressivos tricíclicos os quais o paciente não tolerava em virtude da disfunção miccional por eles provocada. Em 29/03/10 passou por avaliação psiquiátrica pela 1ª vez comigo sendo constatados sintomas depressivos e ansiosos intensos comórbidos. Naquela ocasião, estava em uso de : 50 mg amitriptilina (dose máxima tolerada), 90 mg codeína além de amitriptilina tópica diariamente de acordo com prescrição feita na Santa Casa. Considerando a psicopatologia comórbida à dor crônica, encaminhei relatório aos colegas da Sta Casa sugerindo troca da amitriptilina por venlafaxina e eventual associação de gabapentina ou pregabalina. Foi então iniciada venlafaxina que o paciente com grande esforço e auxílio de familiares e amigos conseguiu comprar durante 3 meses. Nesse período exibiu melhora importante mas sem remissão. A dose não foi elevada pelas condições financeiras do paciente, que interrompeu o uso há cerca de 1 semana porque não teve dinheiro para adquirir a medicação. Face ao exposto, solicito fornecimento gratuito dessa medicação a fim de que o

paciente apresente melhora clínica suficiente pelo menos para retomar suas atividades laborativas.

Diagnósticos CID-10: G13.0 [Neuromiopia e neuropatia paraneoplásicas]

Neuromiopia:

- carcinomatosa (C00-C97†)
- paraneoplásica sensorial [Denny Brown] (C00-D48†)

F41.2 [Transtorno misto ansioso e depressivo]

I10 [Hipertensão essencial (primária)]

Exames de laboratório: controles feitos na Sta Casa sem relato de anormalidades.

Tratamentos realizados: amitriptilina até 50mg/dia, opióides, gabapentina (resposta insuficiente e paciente sem condições de comprar/ + de 1 mês).

Plano terapêutico proposto: venlafaxina 150 mg (com elevação até 225 mg se necessário) ao dia com eventual associação de pregalina.”

[Apresentou-se informações do BNF sobre venlafaxina, conforme exemplo anterior.]

“Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol. 2008 Jun;22(4):343-96. Epub 2008 Apr 15.

Senior Lecturer and Honorary Consultant Psychiatrist, Neuroscience and Psychiatry Unit, University of Manchester, UK. ian.anderson@manchester.ac.uk

Disponível em <http://www.bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>

A CFT analisou a solicitação e observa que não foi introduzido inicialmente inibidores seletivos de recaptação da serotonina convencionais disponíveis na REMUME, no caso em apreço a sertralina 50 mg comprimido que tem melhor

efetividade e menos efeitos adversos para este paciente, se empregada como antidepressivo e coadjuvante de tratamento de dor relacionada a câncer.

Assim, a CFT não autoriza a aquisição de venlafaxina e solicita ao prescritor considerar o emprego de sertralina. Caso seja necessário outro esquema terapêutico junto de opióide, observar que a associação de opióide com gabapentina tem prova de benefício conforme revisão abaixo.

Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med.* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]

International Observatory on End of Life Care, School of Health and Medicine, Lancaster University, UK.

Abstract

Neuropathic pain mechanisms are present in up to 40% of patients with cancer pain. In these situations, additional or adjuvant analgesic drugs (such as antidepressants or antiepileptics) are often required to optimize pain control alongside standard opioid therapy. This systematic review aimed to determine the effectiveness of antidepressants and antiepileptics when added to opioids, compared to opioids alone, for the management of pain caused directly by cancer. Prospective clinical studies, published in English that used a before-after design or randomized or non-randomized group comparisons were identified. Data were extracted on pain intensity, pain relief and adverse events. Eight studies were eligible (five randomized controlled trials) that recruited 465 patients in total, of whom 370 (79.5%) completed the study period. A narrative analysis was performed because clinical and methodological heterogeneity prevented meta-analysis. Included studies suggested that adjuvants improve pain control within 4-8 days when added to opioids for cancer pain; the strongest evidence supports gabapentin. However, a reduction in pain intensity of greater than 1 point on a 0-10 numerical rating scale is unlikely, but an increase in adverse events is likely. For all adjuvants, the effect size was much less than that seen in patients with non-

cancer neuropathic pain. Dosing strategies that can be examined in future clinical trials are suggested.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 75 mg cápsula e trazodona para [homem], 57 anos.

“Paciente em tratamento neste serviço, comigo desde 14/11/2002, portador de depressão (F.32) (CID X), não havia resposta satisfatória com as medicações fornecidas gratuitamente. Em 13/05/2009 – após passar no PS, o médico do PS lhe prescreveu venlafaxina 75 mg 12/12 h, resultados bem melhores que aqueles pois (... ilegível)” .

“Paciente em tratamento neste serviço, comigo desde 14/11/2002, portador de depressão (F.32) (CID X), não havia resposta satisfatória com as medicações fornecidas gratuitamente. Em 13/05/2009 – após passar no PS, o médico do PS lhe prescreveu trazodona 50 mg (...ilegível), com resultados bem melhores que aqueles pois (... ilegível)”

[informou-se excerto do BNF sobre venlafaxina, conforme primeiro exemplo, acrescentando-se as interações deste fármaco]

“Venlafaxine

Venlafaxine has the following interaction information:

Aspirin	increased risk of bleeding when venlafaxine given with aspirin	
Clozapine	venlafaxine increases plasma concentration of clozapine	Avoid concomitant use of clozapine with drugs that have a substantial potential for causing agranulocytosis
Duloxetine	possible increased serotonergic effects when	

	venlafaxine given with duloxetine	
Entacapone	caution with venlafaxine advised by manufacturer of entacapone	
Haloperidol	venlafaxine increases plasma concentration of haloperidol	
Lithium	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with lithium	
MAOIs	enhanced CNS effects and toxicity when venlafaxine given with MAOIs (venlafaxine should not be started until 2 weeks after stopping MAOIs, avoid MAOIs for 1 week after stopping venlafaxine)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
Mirtazapine	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with mirtazapine	
NSAIDs	increased risk of bleeding when venlafaxine given with NSAIDs	See also Aspirin. Interactions do not generally apply to topical NSAIDs
Selegiline	increased risk of hypertension and CNS excitation when venlafaxine given with selegiline (selegiline should not be started until 1 week after stopping venlafaxine, avoid	Selegiline is a MAO-B inhibitor

	venlafaxine for 2 weeks after stopping selegiline)	
St John's Wort	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with St John's wort	
Tramadol	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with tramadol	
Warfarin	venlafaxine possibly enhances anticoagulant effect of warfarin	

Venlafaxine belongs to **Antidepressants, SSRI (related)** and will have the following interactions:

Moclobemide	after stopping SSRI-related antidepressants do not start moclobemide for at least 1 week
Sibutramine	increased risk of CNS toxicity when SSRI-related antidepressants given with sibutramine (manufacturer of sibutramine advises avoid concomitant use)

Venlafaxine belongs to **Antidepressants** and will have the following interactions:

Artemether with Lumefantrine	avoidance of antidepressants advised by manufacturer of artemether/lumefantrine
Atomoxetine	possible increased risk of convulsions when antidepressants given with atomoxetine

TRAZODONE HYDROCHLORIDE

Indications

depressive illness, particularly where sedation is required; anxiety

Cautions

see notes above

Contra-indications

see notes above

Hepatic impairment

see notes above

Breast-feeding

see notes above

Side-effects

see notes above; *rarely* priapism (discontinue immediately)

Dose

Depression, initially 150 mg (elderly 100 mg) daily in divided doses after food *or* as a single dose at bedtime; may be increased to 300 mg daily; hospital patients up to max. 600 mg daily in divided doses; child not recommended

Anxiety, 75 mg daily, increasing if necessary to 300 mg daily; child not recommended

Trazodone

Trazodone has the following interaction information:

Ritonavir	side-effects possibly increased when trazodone given with ritonavir
Warfarin	trazodone may enhance or reduce anticoagulant effect of warfarin

Trazodone belongs to **Antidepressants, Tricyclic (related)** and will have the following interactions:

Alcohol	increased sedative effect when tricyclic-related antidepressants given with alcohol	

Antiepileptics	tricyclic-related antidepressants possibly antagonise anticonvulsant effect of antiepileptics (convulsive threshold lowered)	
Antihistamines	possible increased antimuscarinic and sedative effects when tricyclic-related antidepressants given with antihistamines	Sedative interactions apply to a lesser extent to the non-sedating antihistamines. Interactions do not generally apply to antihistamines used for topical action (including inhalation)
Antimuscarinics	possibly increased antimuscarinic side-effects when tricyclic-related antidepressants given with antimuscarinics	Many drugs have antimuscarinic effects; concomitant use of two or more such drugs can increase side-effects such as dry mouth, urine retention, and constipation; concomitant use can also lead to confusion in the elderly. Interactions do not generally apply to antimuscarinics used by inhalation
Anxiolytics and Hypnotics	increased sedative effect when tricyclic-related antidepressants given with anxiolytics and hypnotics	
Apraclonidine	avoidance of tricyclic-related antidepressants advised by manufacturer of apraclonidine	
Barbiturates	tricyclic-related antidepressants possibly antagonise anticonvulsant	

	effect of barbiturates (convulsive threshold lowered)	
Brimonidine	avoidance of tricyclic-related antidepressants advised by manufacturer of brimonidine	
Diazoxide	enhanced hypotensive effect when tricyclic-related antidepressants given with diazoxide	
Hydralazine	enhanced hypotensive effect when tricyclic-related antidepressants given with hydralazine	
MAOIs	tricyclic-related antidepressants should not be started until 2 weeks after stopping MAOIs , also MAOIs should not be started until at least 1–2 weeks after stopping tricyclic-related antidepressants	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
Moclobemide	after stopping tricyclic-related antidepressants do not start moclobemide for at least 1 week	
Nitrates	tricyclic-related antidepressants possibly reduce effects of sublingual tablets of nitrates (failure to dissolve under tongue owing to dry mouth)	

Sibutramine	increased risk of CNS toxicity when tricyclic-related antidepressants given with sibutramine (manufacturer of sibutramine advises avoid concomitant use)	
Sodium Nitroprusside	enhanced hypotensive effect when tricyclic-related antidepressants given with sodium nitroprusside	

Trazodone belongs to **Antidepressants** and will have the following interactions:

Artemether with Lumefantrine	avoidance of antidepressants advised by manufacturer of artemether/lumefantrine
Atomoxetine	possible increased risk of convulsions when antidepressants given with atomoxetine

Ambos os fármacos são antidepressivos com a mesma indicação de uso, ou seja, depressão maior. Uma vez que existe possibilidade de interação farmacológica entre inibidores seletivos e fármacos relacionados a tricíclicos, embora não documentada entre venlafaxina e trazodona, e considerando um princípio geral da terapêutica que é não utilizar princípios ativos distintos (ou relacionados) de forma combinada para o tratamento de uma mesma condição clínica, particularmente com psicofármacos, a CFT considera que deve ser revista esta terapêutica combinada. Favor enviar laudo médico detalhado, pois as informações clínicas dadas são muito escassas.

A CID-10 apontada F.32 (Episódios depressivos) é muito vaga, o que requer análise detalhada para o emprego de psicofármacos destinados a depressão maior.

Recomenda-se a leitura do boletim CIM informa. SMS SP, junho de 2009, O uso de antidepressivos na Atenção Básica, pois as intervenções farmacológicas, quando necessárias, sempre devem ser acompanhadas por intervenções não

farmacológicas descritas no documento. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/CIM_2009_junho.pdf

Desse modo, faz-se necessário a reavaliação clínica psiquiátrica do paciente. Se houver necessidade demonstrada de medicamento não constante da REMUME deve-se proceder o preenchimento da solicitação extra-REMUME à CFT/SMS devidamente explanada.”

Quarto exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 75 mg, nortriptilina 50 mg e lamotrigina 100 mg para [homem], 40 anos. Conforme as informações do prescritor:

“Pac com transtorno bipolar, metabolizador rápido. Já utilizou os seguintes antidepressivos: imipramina, amitriptilina, fluoxetina. Tem comorbidade com drogas (cocaína). Em 2008 introduziu-se venlafaxina 375 mg/ d com bons resultados. Pac para estabilizar seu quadro em uso também de clozapina 100 mg, clonazepam 4,0 mg, lamotrigina 300 mg/ d, cl. de nortriptilina 175 mg.”

“Paciente com transtorno afetivo bipolar + comorbidade com uso de cocaína ++. personalidade borderline, metabolizador rápido (Dx firmado pelo IPQ-HC-SP e de seu médico particular. Pac reclama de retirar nortriptilina 25 mg em Unidades de saúde estaduais por agravarem sua epigastria. Medicado também com clozapina 100 mg, lamotrigina 300 mg, clonazepam 4,0 mg e venlafaxina 375 mg.”

“Paciente apresenta transtorno afetivo bipolar + comorbidade c/ uso de cocaína + transtorno de personalidade borderline. É metabolizador rápido. A lamotrigina é um estabilizador de humor. Histórico anterior mal sucedido c/ lítio na listagem de LME (lamotrigina somente é distribuída como anticonvulsivante. Além de lamotrigina é medicado com clozapina 100 mg, venlafaxina 375 mg, clonazepam 4,0 mg, cl. de nortriptilina 175 mg.”

Abaixo informações do British National Formulary 57 March 2009, sobre as indicações de:

LAMOTRIGINE

Indications

monotherapy and adjunctive treatment of partial seizures and primary and secondarily generalised tonic-clonic seizures; seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome; trigeminal neuralgia [unlicensed indication] (section 4.7.3)

Cautions

closely monitor and consider withdrawal if rash, fever, or other signs of hypersensitivity syndrome develop; avoid abrupt withdrawal (taper off over 2 weeks or longer) unless serious skin reaction occurs; hepatic impairment (Appendix 2); renal impairment (Appendix 3); pregnancy (see section 4.8.1 and Appendix 4); breast-feeding (Appendix 5); **interactions:** see Interactions in section 4.8.1 and Appendix 1 (lamotrigine)

Blood disorders

The CSM has advised prescribers to be alert for symptoms and signs suggestive of bone-marrow failure such as anaemia, bruising, or infection. Aplastic anaemia, bone-marrow depression and pancytopenia have been associated rarely with lamotrigine.

Side-effects

rash (see Skin Reactions, below); hypersensitivity syndrome (possibly including rash, fever, lymphadenopathy, hepatic dysfunction, blood disorders, disseminated intravascular coagulation and multi-organ dysfunction); nausea, vomiting, diarrhoea, hepatic dysfunction; headache, fatigue, dizziness, sleep disturbances, tremor, movement disorders, agitation, confusion, hallucinations, occasional increase in seizure frequency; blood disorders (including leucopenia, thrombocytopenia, pancytopenia—see Blood Disorders, above); arthralgia; lupus erythematosus-like effect; photosensitivity; nystagmus, diplopia, blurred vision, conjunctivitis

Skin reactions

Serious skin reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (rarely with fatalities) have developed especially in children; most rashes occur in the first 8 weeks. Rash is sometimes associated with

hypersensitivity syndrome (see Side-effects, above) and is more common in patients with history of allergy or rash from other antiepileptic drugs. Consider withdrawal if rash or signs of hypersensitivity syndrome develop. The CSM has advised that factors associated with increased risk of serious skin reactions include concomitant use of valproate, initial lamotrigine dosing higher than recommended, and more rapid dose escalation than recommended.

Counselling

Warn patients to see their doctor immediately if rash or signs or symptoms of hypersensitivity syndrome develop

Dose

Important

Do not confuse the different combinations; see also notes above

Note

Dose titration should be repeated if restarting after an interval of more than 5 days

Monotherapy, adult and child over 12 years, initially 25 mg once daily for 14 days, increased to 50 mg once daily for further 14 days, then increased by max. 50–100 mg daily every 7–14 days; usual maintenance 100–200 mg daily in 1–2 divided doses (up to 500 mg daily has been required)

Adjunctive therapy *with valproate*, initially 25 mg on alternate days for 14 days then 25 mg once daily for further 14 days, thereafter increased by max. 25–50 mg daily every 7–14 days; usual maintenance, 100–200 mg daily in 1–2 divided doses; child 2–12 years initially 150 micrograms/kg once daily for 14 days (those weighing under 13 kg may receive 2 mg on alternate days for first 14 days) then 300 micrograms/kg once daily for further 14 days, thereafter increased by max. 300 micrograms/kg daily every 7–14 days; usual maintenance 1–5 mg/kg daily in 1–2 divided doses (max. single dose 100 mg)

Adjunctive therapy (with enzyme inducing drugs) *without valproate*, initially 50 mg once daily for 14 days then 50 mg twice daily for further 14 days, thereafter increased by max. 100 mg daily every 7–14 days; usual maintenance

200–400 mg daily in 2 divided doses (up to 700 mg daily has been required); child 2–12 years initially 600 micrograms/kg daily in 2 divided doses for 14 days then 1.2 mg/kg daily in 2 divided doses for further 14 days, thereafter increased by max. 1.2 mg/kg daily every 7–14 days; usual maintenance 5–15 mg/kg daily in 2 divided doses (max. single dose 200 mg)

Adjunctive therapy *with oxcarbazepine*, initially 25 mg once daily for 14 days, increased to 50 mg once daily for further 14 days, then increased by max. 50–100 mg daily every 7–14 days; usual maintenance 100–200 mg daily in 1–2 divided doses; child 2–12 years initially 300 micrograms/kg daily in 1–2 divided doses for 14 days then 600 micrograms/kg daily in 1–2 divided doses for further 14 days, thereafter increased by max. 600 micrograms/kg daily every 7–14 days; usual maintenance 1–10 mg/kg daily in 1–2 divided doses; max. 200 mg daily

Lamotrigine has the following interaction information:

Carbamazepine	plasma concentration of lamotrigine often reduced by carbamazepine, also plasma concentration of an active metabolite of carbamazepine sometimes raised (but evidence is conflicting)	
Oestrogens	plasma concentration of lamotrigine reduced by oestrogens	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches
Phenobarbital	plasma concentration of	

	lamotrigine reduced by phenobarbital	
Phenytoin	plasma concentration of lamotrigine reduced by phenytoin	
Primidone	plasma concentration of lamotrigine reduced by primidone	
Progestogens	plasma concentration of lamotrigine reduced by progestogens	Interactions of combined oral contraceptives may also apply to combined contraceptive patches
Rifampicin	plasma concentration of lamotrigine reduced by rifampicin	
Valproate	plasma concentration of lamotrigine increased by valproate	

Lamotrigine belongs to **Antiepileptics** and will have the following interactions:

Antidepressants, SSRI	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by SSRIs (convulsive threshold lowered)	
Antidepressants, Tricyclic	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by tricyclics (convulsive threshold lowered)	
Antidepressants, Tricyclic (related)	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by tricyclic-related antidepressants (convulsive threshold	

	lowered)	
Chloroquine and Hydroxychloroquine	possible increased risk of convulsions when antiepileptics given with chloroquine and hydroxychloroquine	
MAOIs	anticonvulsant effect of antiepileptics possibly antagonised by MAOIs (convulsive threshold lowered)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
Mefloquine	anticonvulsant effect of antiepileptics antagonised by mefloquine	
St John's Wort	avoid concomitant use of antiepileptics with St John's wort	

VENLAFAXINE

Indications

major depression, generalised anxiety disorder

Cautions

heart disease (monitor blood pressure); history of epilepsy; susceptibility to angle-closure glaucoma; concomitant use of drugs that increase risk of bleeding, history of bleeding disorders; hepatic impairment (avoid if severe—Appendix 2); renal impairment (avoid if severe—Appendix 3); breast-feeding (Appendix 5); **interactions:** Appendix 1 (venlafaxine)

Driving

May affect performance of skilled tasks (e.g. driving)

Withdrawal

Gastro-intestinal disturbances, headache, anxiety, dizziness, paraesthesia, tremor, sleep disturbances, and sweating are most common features of withdrawal if treatment stopped abruptly or if dose reduced markedly; dose should be reduced over several weeks

Contra-indications

conditions associated with high risk of cardiac arrhythmia, uncontrolled hypertension; pregnancy (Appendix 4)

Side-effects

constipation, nausea, anorexia, weight changes, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, abdominal pain; hypertension, palpitation, vasodilatation, changes in serum cholesterol; chills, pyrexia, dyspnoea, yawning; dizziness, dry mouth, insomnia, nervousness, drowsiness, asthenia, headache, abnormal dreams, agitation, anxiety, confusion, hypertonia, paraesthesia, tremor; urinary frequency, sexual dysfunction, menstrual disturbances; arthralgia, myalgia; visual disturbances, mydriasis (very rarely angle-closure glaucoma); tinnitus; sweating, pruritus, rash; *less commonly* bruxism, taste disturbance, hypotension and postural hypotension, arrhythmias, syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (see Hyponatraemia and Antidepressant Therapy), apathy, hallucinations, myoclonus, urinary retention, bleeding disorders (including ecchymosis and rarely haemorrhage), alopecia, hypersensitivity reactions including angioedema, urticaria, photosensitivity; *rarely* hepatitis, ataxia, incoordination, speech disorder, mania and hypomania, seizures, and neuroleptic malignant syndrome, Stevens-Johnson syndrome; *very rarely* pancreatitis, QT interval prolongation, aggression,

delirium, extrapyramidal symptoms including akathisia, hyperprolactinaemia, blood dyscrasias, rhabdomyolysis; suicidal behaviour (doses over 300 mg under specialist supervision; see also Suicidal Behaviour and Antidepressant Therapy)

Dose

Depression, adult over 18 years, initially 75 mg daily in 2 divided doses increased if necessary after at least 3–4 weeks to 150 mg daily in 2 divided doses; severely depressed or hospitalised patients, increased further if necessary in steps of up to 75 mg every 2–3 days; max. 375 mg daily; child under 18 years not recommended (see CSM advice)

Generalised anxiety disorder and social anxiety disorder, see under preparations below

Venlafaxine has the following interaction information:

Aspirin	increased risk of bleeding when venlafaxine given with aspirin	
Clozapine	venlafaxine increases plasma concentration of clozapine	Avoid concomitant use of clozapine with drugs that have a substantial potential for causing agranulocytosis
Duloxetine	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with duloxetine	
Entacapone	caution with venlafaxine advised by manufacturer of entacapone	
Haloperidol	venlafaxine increases plasma concentration of haloperidol	
Lithium	possible increased serotonergic effects when venlafaxine given with lithium	

MAOIs	enhanced CNS effects and toxicity when venlafaxine given with MAOIs (venlafaxine should not be started until 2 weeks after stopping MAOIs, avoid MAOIs for 1 week after stopping venlafaxine)	For interactions of reversible MAO-A inhibitors (RIMAs) see Moclobemide, and for interactions of MAO-B inhibitors see Rasagiline and Selegiline; the antibacterial Linezolid is a reversible, non-selective MAO inhibitor
NSAIDs	increased risk of bleeding when venlafaxine given with NSAIDs	See also Aspirin. Interactions do not generally apply to topical NSAIDs
Selegiline	increased risk of hypertension and CNS excitation when venlafaxine given with selegiline (selegiline should not be started until 1 week after stopping venlafaxine, avoid venlafaxine for 2 weeks after stopping selegiline)	Selegiline is a MAO-B inhibitor
Warfarin	venlafaxine possibly enhances anticoagulant effect of warfarin	

Venlafaxine belongs to **Antidepressants, SSRI (related)** and will have the following interactions:

Moclobemide	after stopping SSRI-related antidepressants do not start moclobemide for at least 1 week
Sibutramine	increased risk of CNS toxicity when SSRI-related antidepressants given with sibutramine (manufacturer of sibutramine advises avoid concomitant use)

Venlafaxine belongs to **Antidepressants** and will have the following interactions:

Artemether with Lumefantrine	avoidance of antidepressants advised by manufacturer of artemether/lumefantrine
Atomoxetine	possible increased risk of convulsions when antidepressants given with atomoxetine

Possíveis interações farmacológicas de lamotrigina com:

- Antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) – o efeito anticonvulsivante de antiepilépticos são antagonizados pelos ISRSs(podem reduzir o limiar convulsivo). (convulsive threshold lowered)
- Antidepressivos, tricíclicos - o efeito anticonvulsivante de antiepilépticos são antagonizados pelos ISRSs(podem reduzir o limiar convulsivo).

Possíveis interações de venlafaxina com:

- Clozapina – venlafaxina aumenta a concentração plasmática de clozapina.

Ford JD, Gelernter J, DeVoe JS, Zhang W, Weiss RD, Brady K, Farrer L, Kranzler HR. Association of psychiatric and substance use disorder comorbidity with cocaine dependence severity and treatment utilization in cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Jan 1;99(1-3):193-203.

The relations among psychiatric and substance dependence disorders and treatment utilization are of interest both for their clinical management and for health services. We examined these relations using six self-reported indices of cocaine dependence severity and three self-reported measures of treatment utilization and self-help group participation for cocaine dependence. The sample consisted of dyads: namely, a cocaine-dependent adult proband (N=449) and a cocaine-dependent sibling (N=449). Psychiatric and substance use disorders were assessed with the Semi-structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism. We controlled for the nesting within families of proband-sibling dyads and for demographic features using generalized estimating equation linear and logistic regression analyses. We found that psychiatric disorders were associated with an increased likelihood of cocaine dependence treatment or self-help group participation, but with only one of six indices of cocaine dependence

severity. Bipolar disorder and antisocial personality disorder were associated with greater past heavy cocaine use, and with utilizing self-help but not treatment. Major depressive disorder and posttraumatic stress disorder were associated with treatment utilization and overall services utilization, respectively. The presence of other substance use disorders (SUDs) was the strongest correlate of cocaine dependence severity. Results suggest that co-occurring substance dependence and psychiatric disorders warrant attention in cocaine dependence assessment, treatment, and self-help.

Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2007 Oct 1;2:29. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2094705&blobtype=pdf>

ABSTRACT: The aim of this paper is to provide a systematic review of the literature examining the epidemiology, outcome, and treatment of patients with bipolar disorder and co-occurring substance use disorders (SUDs). Articles for this review were initially selected via a comprehensive Medline search and further studies were obtained from the references in these articles. Given the lack of research in this field, all relevant studies except case reports were included. Prior epidemiological research has consistently shown that substance use disorders (SUDs) are extremely common in bipolar I and II disorders. The lifetime prevalence of SUDs is at least 40% in bipolar I patients. Alcohol and cannabis are the substances most often abused, followed by cocaine and then opioids. Research has consistently shown that co-occurring SUDs are correlated with negative effects on illness outcome including more frequent and prolonged affective episodes, decreased compliance with treatment, a lower quality of life, and increased suicidal behavior. Recent research on the causal relationship between the two disorders suggests that a subgroup of bipolar patients may develop a relatively milder form of affective illness that is expressed only after extended exposure to alcohol abuse. There has been very little treatment research specifically targeting this population. Three open label medication trials provide limited evidence that quetiapine, aripiprazole, and lamotrigine may be effective in treating affective and substance use symptoms in bipolar patients with cocaine

dependence and that aripiprazole may also be helpful in patients with alcohol use disorders. The two placebo controlled trials to date suggest that valproate given as an adjunct to lithium in bipolar patients with co-occurring alcohol dependence improves both mood and alcohol use symptoms and that lithium treatment in bipolar adolescents improves mood and SUD symptoms. Given the high rate of SUD co-occurrence, more research investigating treatments in this population is needed. Specifically, double blind placebo controlled trials are needed to establish the effectiveness of medications found to be efficacious in open label treatments. New research also needs to be conducted on medications found to treat either bipolar disorder or a SUD in isolation. In addition, it may be advisable to consider including patients with prior SUDs in clinical trials for new medications in bipolar disorder.

No Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional, de responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde (SES), lamotrigina é atendida para as doenças abaixo relacionadas, de acordo com a página da SES:

LAMOTRIGINA 100 MG - POR COMPRIMIDO	
Doença: Crise de grande mal NE	CID: G406
Doença: Epilep sind epil idiop def loc cris inic foc	CID: G400
Doença: Epilep sind epil sint def loc cris parc comp	CID: G402
Doença: Epilep sind epil sint def loc cris parc simp	CID: G401
Doença: Epilepsia e sindr epilepticas gener idiopat	CID: G403
Doença: Outr epilepsias	CID: G408
Doença: Outr epilepsias e sindr epilepticas gener	CID: G404
Doença: Pequeno mal NE s/crises de grande mal	CID: G407
Doença: Sindr epilepticas especiais	CID: G405

Nortriptilina 25 mg comprimido está disponível nas Farmácias Dose Certa da Secretaria de Estado da Saúde.

Encaminhamos a presente solicitação de psicofármacos para análise técnica e manifestação.”

[após de análise técnica com a área de Saúde Mental]

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 75 mg, nortriptilina 50 mg e lamotrigina 100 mg para [homem], 40 anos.

A CFT está de acordo com o parecer da Área Técnica de Saúde Mental, Álcool e Drogas às fls. nº 19, e não autoriza a aquisição dos fármacos solicitados neste caso. Ademais, alerta sobre as possíveis interações farmacológicas conforme fls. 10-18.”

[A prescritora encaminhou resposta e a CFT encaminhou a tréplica.]

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de venlafaxina 75 mg, nortriptilina 50 mg e lamotrigina 100 mg para [homem], 40 anos.

A manifestação da prescritora foi de que “Referente a solicitação acima, vimos acrescentar que a venlafaxina por ter um mecanismo dual poderia favorecer-lo mais, inclusive porque a sertralina foi utilizada pelo IPQ H.C. sem resultados animadores. Quanto a lamotrigina consta como arsenal terapêutico em algoritmos da APA e do protocolo GRUDA do Hospital das Clínicas e do PRODAF da UNIFESP.

A prescritora não faz referência sobre a continuidade de uso de nortriptilina 50 mg comprimido.

A CFT já havia se manifestado sobre o uso combinado de venlafaxina 75 mg, nortriptilina 50 mg e lamotrigina 100 mg para o caso em apreço (folhas 10 a 18), considerando também o uso de substância ilícita (cocaína), condição clínica sobre a qual não recebemos informação detalhada. A combinação de fármacos empregada parece não ter apoio na literatura. Até porque a lamotrigina tem seus efeitos anticonvulsivantes antagonizados por inibidores seletivos de recaptação da serotonina (venlafaxina) e por tricíclicos (nortriptilina), que está verificado com relação a diminuição dos efeitos anticonvulsivantes da lamotrigina, porém não há menção de outros efeitos. Ademais, parece estranho um uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina com tricíclicos.

No intuito de colaborar para o efetivo tratamento farmacológico deste paciente, conjugado naturalmente com tratamentos não farmacológicos, recomenda-se o exame de:

Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2009 Jun;23(4):346-88. Epub 2009 Mar 27. 43 pgs. Disponível em: http://bap.org.uk/pdfs/Bipolar_guidelines.pdf

Transcreve-se as páginas 2 e 3 para a leitura das páginas 9 e 10 em anexo.

Identification of relevant evidence

All the consensus points and the guideline recommendations can be linked to relevant evidence through the literature review. However, our methodology did not allow for a systematic review of all possible data from primary sources. Existing systematic reviews and RCTs were identified primarily from MEDLINE and EMBASE searches.

Strength of evidence and recommendations for guidelines Categories of evidence for causal relationships (including treatment) and grading of recommendations are taken from the methodology of the North of England Evidence-Based Guideline Development Project undertaken by the Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne and the Centre for Health Economics, University of York (Shekelle, et al., 1999b).

Evidence categories

Evidence categories are developed from Shekelle, et al. (1999a).

Categories of evidence for causal relationships and treatment

I evidence from meta-analysis of RCTs, a at least one large, good quality, RCTa or replicated, smaller RCTsa

II evidence from small, non-replicated RCTs,^a at least one controlled study without randomisation or evidence from at least one other type of quasi-experimental study

III evidence from non-experimental descriptive studies, such as uncontrolled, comparative, correlation and case-control studies

IV evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Proposed categories of evidence for non-causal relationships

I evidence from large representative population samples

II evidence from small, well designed but not necessarily representative samples

III evidence from non-representative surveys, case reports

IV evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Strength of recommendation Recommendations are graded A to D as shown below. While it is possible to have methodologically sound (category I) evidence about an area of practice that is clinically irrelevant or has such a small effect that it is of little practical importance, in practice, the volume of the available evidence has been limited and this has scarcely been an issue. More commonly, it has been necessary to extrapolate from the available evidence or opinion. This leads to weaker levels of recommendation (B, C or D), but such recommendations may still cover key areas of practice. Where recommendations are not strictly based on systematic evidence at all, but represent an important consensus (practical or ethical) we have indicated S (standard of care), but we do not review these points in depth.

A directly based on category I evidence

B directly based on category II evidence or extrapolated *b* recommendation from category I evidence a RCTs must have an appropriate control treatment arm; for

primary efficacy this should include a placebo condition although for psychological treatments this may not be met.

b Extrapolation may be necessary because of evidence that is only indirectly related, covers only a part of the area of practice under consideration, has methodological problems or is contradictory.

2 Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder

C directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence

D directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence S standard of good practice

As informações constantes das páginas 9 e 10 das Diretrizes da Associação Britânica de Psicofarmacologia, disponíveis no endereço acima, referem-se a esquemas de tratamento de longo prazo/tratamento de manutenção, e que considera as provas de efetividade terapêutica.

A CFT está à disposição para o fornecimento de fármacos não constantes das listas básicas, desde que os esquemas terapêuticos propostos tenham embasamento na melhor prova disponível.”

METILFENIDATO N06BA04

Das 7 solicitações de metilfenidato feitas no período de estudo, 6 (85,7%) não foram deferidas. Segue-se exemplos de esclarecimento de não autorização.

Primeiro exemplo

“Trata-se de retorno da solicitação extra-REMUME de cloridrato de metilfenidato (Concerta) 36 mg comprimido de liberação prolongada para [masculino], 7 anos. Abaixo, as informações do prescritor:

“O paciente apresenta dificuldades escolares com problemas na alfabetização e tbm no aprendizado em outras áreas. De acordo c/ avaliação médica, fonoaudiológica e psicológica, [masculino, 7 anos] apresenta HD F90 devendo ser tratado c/ medicação para melhora do quadro. Os principais sintomas são déficit de atenção e hiperatividade.

Diagnóstico CID-10 F90

[CID 10 - F90   Transtornos hipercinéticos

CID 10 - F90.0   Distúrbios da atividade e da atenção

CID 10 - F90.1   Transtorno hipercinético de conduta

CID 10 - F90.8   Outros transtornos hipercinéticos

CID 10 - F90.9   Transtorno hipercinético não especificado]

Já foi tratado c/ Ritalina (metilfenidato curta duração 10 mg) e apresentou baixa resposta e intolerância aos efeitos colaterais.

O plano terapêutico é composto de medicação: Concerta 18 mg 2 cps/ dia ou Concerta 36 mg 01 cp/ dia associado a psicopedagogia e fonoterapia.

Paciente foi avaliado para investigar se havia outra dificuldade inerente ao cognitivo que tbm estivesse atrapalhando o aprendizado e nada foi considerado além do F90.”

Considerações do British National Formulary 61 March 2011

METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

Additional information interactions (Methylphenidate).

Indications

attention deficit hyperactivity disorder (under specialist supervision); narcolepsy
[unlicensed indication]

Cautions

see notes above; also monitor for psychiatric disorders; anxiety or agitation; tics or a family history of Tourette syndrome; epilepsy (discontinue if increased

seizure frequency); susceptibility to angle-closure glaucoma; avoid abrupt withdrawal; **interactions:** Appendix 1 (sympathomimetics)

Contra-indications

severe depression, suicidal ideation; anorexia nervosa; drug or alcohol dependence; psychosis; uncontrolled bipolar disorder; hyperthyroidism; cardiovascular disease (including heart failure, cardiomyopathy, severe hypertension, and arrhythmias), structural cardiac abnormalities; pheochromocytoma; vasculitis; cerebrovascular disorders

Pregnancy

limited experience—avoid unless potential benefit outweighs risk

Breast-feeding

limited information available—avoid

Side-effects

abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea, dyspepsia, dry mouth, anorexia, reduced weight gain; tachycardia, palpitation, arrhythmias, changes in blood pressure; cough, nasopharyngitis; tics (*very rarely* Tourette syndrome), insomnia, nervousness, asthenia, depression, irritability, aggression, headache, drowsiness, dizziness, movement disorders; fever; arthralgia; rash, pruritus, alopecia; growth restriction; *less commonly* constipation, dyspnoea, abnormal dreams, confusion, suicidal ideation, urinary frequency, haematuria, muscle cramps, epistaxis; *rarely* angina, sweating, and visual disturbances; *very rarely* hepatic dysfunction, myocardial infarction, cerebral arteritis, psychosis, neuroleptic malignant syndrome, tolerance and dependence, blood disorders including leucopenia and thrombocytopenia, angle-closure glaucoma, exfoliative dermatitis, and erythema multiforme; supraventricular tachycardia, bradycardia, and convulsions *also reported*

Dose

Attention deficit hyperactivity disorder, adult over 18 years [unlicensed use], 5 mg 2–3 times daily increased if necessary at weekly intervals according to response, max. 100 mg daily in 2–3 divided doses; **child 6–18 years**, initially

5 mg 1–2 times daily, increased if necessary at weekly intervals by 5–10 mg daily; usual max. 60 mg daily in 2–3 divided doses but may be increased to 2.1 mg/kg daily in 2–3 divided doses (max. 90 mg daily) under the direction of a specialist; **discontinue if no response after 1 month**; child 4–6 years see *BNF for Children*

Evening dose

If effect wears off in evening (with rebound hyperactivity) a dose at bedtime may be appropriate (establish need with trial bedtime dose)

Note

Treatment may be started using a modified-release preparation

Narcolepsy [unlicensed indication], 10–60 mg (usually 20–30 mg) daily in divided doses before meals

Sub-sections

Methylphenidate Hydrochloride

Ritalin®

Modified release

Concerta® XL (Janssen-Cilag)

Tablets, m/r, methylphenidate hydrochloride 18 mg (yellow), net price 30-tab pack = £31.19; 27 mg (grey), 30-tab pack = £36.81; 36 mg (white), 30-tab pack = £42.45. Label: 25

Note

Concerta® XL tablets consist of an immediate-release component (22% of the dose) and a modified-release component (78% of the dose)

Counselling

Tablet membrane may pass through gastro-intestinal tract unchanged

Cautions

dose form not appropriate for use in dysphagia or if gastro-intestinal lumen restricted

Dose

attention deficit hyperactivity disorder, adult over 18 years [unlicensed use], initially 18 mg once daily in the morning, adjusted at weekly intervals according to response, max. 108 mg daily; child 6–18 years, initially 18 mg once daily (in the morning), increased if necessary at weekly intervals by 18 mg according to response, usual max. 54 mg once daily, but may be increased to 2.1 mg/kg daily (max. 108 mg daily) [unlicensed] under the direction of a specialist; discontinue if no response after 1 month

Note

Total daily dose of 15 mg of standard-release formulation is equivalent to Concerta® XL 18 mg once daily

A CFT considera que a solicitação não está acompanhada de laudos e pareceres de especialistas médicos, de fonoaudiologia e de psicologia. A CID informada tem apenas 2 dígitos e não há informação sobre o decurso do problema do menor nem quando iniciou o tratamento (lugar, se prescrição inicial foi de especialista, etc). Ademais, não há informação sobre o que é (baixa resposta) ao metilfenidato comprimido simples, nem tampouco o que significa “intolerância aos efeitos colaterais”. Não se informa também o teor do formulário específico com 18 itens, condição necessária para a prescrição inicial ou continuidade de tratamento com metilfenidato.

Não é a mudança da forma farmacêutica (para liberação prolongada) que vai aumentar a resposta terapêutica e muito menos reduzir os efeitos adversos (designados como efeitos colaterais, e que não foram descritos).

Por fim, ficamos em dúvida se o prescritor de metilfenidato de liberação prolongada é realmente o médico assistente da criança.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de metilfenidato de liberação prolongada, e aguarda a manifestação do prescritor, particularmente as solicitações acima.”

Segundo exemplo

“Trata-se de retorno da solicitação extra-REMUME de metilfenidato 10 mg comprimido para [homem], 35 anos, 82 kg.”

[informou-se excerto do BNF sobre metilfenidato, conforme exemplo anterior]

“Ademais, a CFT considera com base no documento abaixo que o diagnóstico de TDAH pode ser controvertido em adultos, especialmente quando não há antecedentes de sintomas e sinais na infância e na juventude, o que não é informado neste caso.

Excerto de NPS. Radar Rational Assessment of Drugs and Research. Methylphenidate (Ritalin) for attention deficit hyperactivity disorder. 2005

http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0006/14694/methylphenidate.pdf

ADHD in adults

Diagnosis of adult ADHD is controversial; a history of ADHD in childhood is generally agreed to be essential.^{5,14,15} There is a wide range of presentations, comorbidities, severities and outcomes. Psychostimulants are effective and prescribing is increasing^{16–18}, with other managements being used concurrently.¹⁵

5. National Health and Medical Research Council. Attention deficit hyperactivity disorder. Canberra: Commonwealth of Australia, 1997. (accessed 14 July 2005). <http://www7.health.gov.au/nhmrc/publications/adhd/contents.htm>

14. Adler LA. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl.3):8–11.

15. NSW Department of Health. Criteria for the diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Sydney: NSW Department of Health, 2004. (accessed 14 July 2005). http://www.health.nsw.gov.au/public-health/psb/publications/pdf/adhd_criteria_adult.pdf

16. Faraone SV, et al. J Clin Psychopharmacol 2004;24:24–9.

17. Paterson R, et al. Aust N Z J Psychiatry 1999;33:494–502.

18. Salmelainen P. NSW Public Health Bulletin 2004;15(S-3). (accessed 14 July 2005). <http://www.health.nsw.gov.au/public-health/phb/phb.html>

Conforme o parecer da Área Técnica de Saúde Mental, Álcool e Drogas, a dose total máxima deve ser 60mg/dia.

A CFT solicita informações acerca do acima exposto (precauções e contraindicações), laudo clínico e psiquiátrico completo e também indaga se o prescritor solicitante é o médico que acompanha o paciente; em caso contrário, informar onde o paciente faz tratamento.

Ademais, pede-se plano terapêutico detalhado (farmacológico e não farmacológico), uma vez que a duração de tratamento com metilfenidato não pode ser “indeterminado”.

Aguarda-se, portanto, a manifestação do prescritor e não se autoriza a aquisição de metilfenidato até o envio dos relatórios solicitados.

[em resposta às informações enviadas pelo prescritor, a CFT ponderou]

“Trata-se de retorno do parecer relativo à solicitação extra-REMUME de metilfenidato 10 mg comprimido, “80 mg/dia” para [homem], 35 anos, 82 kg.

Em fls. 24, a Coordenadora Técnica da UBS Jd. Vera Cruz, respondeu que: “o paciente [homem], apresenta quadro de F91 (CID 10), conforme citado na folha 1 (descrição da história clínica) + questionário ASRS-18 (páginas 6 e 7) – O mesmo faz tratamento com Dra. [...], médica psiquiatra lotada na UBS Jd. Vera Cruz. O tratamento medicamentoso previsto é de pelo menos 2 anos e será reavaliado após este prazo.”

A CID mencionada “F91” não corresponde à indicação terapêutica de uso de metilfenidato, pois:

[F91 Distúrbios de conduta

Os transtornos de conduta são caracterizados por padrões persistentes de conduta dissocial, agressiva ou desafiante. Tal comportamento deve comportar grandes violações das expectativas sociais próprias à idade da criança; deve haver mais do que as travessuras infantis ou a rebeldia do adolescente e se trata de um padrão duradouro de comportamento (seis meses ou mais). Quando as características de

um transtorno de conduta são sintomáticos de uma outra afecção psiquiátrica, é este último diagnóstico o que deve ser codificado.

O diagnóstico se baseia na presença de condutas do seguinte tipo: manifestações excessivas de agressividade e de tirania; crueldade com relação a outras pessoas ou a animais; destruição dos bens de outrem; condutas incendiárias; roubos; mentiras repetidas; cabular aulas e fugir de casa; crises de birra e de desobediência anormalmente freqüentes e graves. A presença de manifestações nítidas de um dos grupos de conduta precedentes é suficiente para o diagnóstico, mas atos dissociais isolados não o são.

Exclui:

esquizofrenia (F20.-)

transtorno(s) (do):

- ☐ globais do desenvolvimento (F84.-)
- ☐ humor [afetivos] (F30-F39)

quando associado com transtornos:

- ☐ emocionais (F92.-)
- ☐ hiperkinéticos (F90.1)]

Provavelmente o prescritor quis dizer F90.1 Transtorno hiperkinético de conduta

F90.1 Transtorno hiperkinético associado a transtorno de conduta

Em fls. 28, a psiquiatra Dra [...] informou que: “o paciente Emerson Luiz Gomes de Oliveira, não apresenta outras patologias e não faz uso de outros medicamentos. Neste processo não foi citado plano terapêutico não farmacológico.”

Rösler M, Casas M, Konofal E, Buitelaar J. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. World J Biol Psychiatry. 2010 Aug;11(5):684-98.

Source

Neurozentrum, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany.
Michael.Roesler@uniklinikum-saarland.de

Abstract

OBJECTIVE:

To examine available literature regarding attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.

METHODS:

An electronic literature search of peer-reviewed English language articles using MEDLINE (without time limits) was undertaken.

RESULTS:

Symptoms of ADHD in adults exert a substantial negative impact on daily life, including work, social life and relationships. Co-morbidities are common, further impairing quality of life. Diagnosis of adult ADHD can be difficult, as current criteria require evidence of symptom onset before the age of 7 years and impact on activities typically undertaken by children. Drug therapy is the first-line treatment for adult ADHD, particularly stimulant medication. However, methylphenidate (MPH) immediate-release tablets require three or more times daily dosing, which can impact on compliance, while demonstrating a loss of symptomatic benefit later in the day. Extended-release preparations of MPH, mixed amphetamine salts and dexamphetamine can provide symptom control for 6-12 h and the non-stimulant atomoxetine has demonstrated benefit in reducing ADHD symptoms. These therapies are generally well tolerated, but may be associated with adverse effects on the cardiovascular system, which need to be further assessed in controlled clinical trials. Psychological therapy may be beneficial in adults who continue to experience clinically significant symptoms while receiving pharmacotherapy.

CONCLUSION:

Further research in all areas of adult ADHD is urgently needed.

Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jun 15;6:CD007813.

Source

Unit of Clinical Pharmacology, Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universitat de Girona, Girona, Catalonia, Spain.

Abstract**BACKGROUND:**

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a childhood onset disorder that can persist into adulthood. Amphetamines are used to treat adult ADHD, but uncertainties persist about their efficacy and safety.

OBJECTIVES:

To examine the efficacy and safety of amphetamines for adults with ADHD, as well as the influence of dose, drug type and release formulation type.

SEARCH STRATEGY:

We searched CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, clinicaltrials.gov, UK Clinical Trials Gateway and references obtained from articles and experts in the field. We conducted the electronic searches on 25 February 2010.

SELECTION CRITERIA:

Randomized controlled trials comparing the efficacy of amphetamine derivatives against placebo or an active intervention.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

Two authors extracted data from each included study. We used the standardized mean difference (SMD) and the risk ratio (RR) to assess continuous and dichotomous outcomes, respectively. We conducted a stratified analysis to determine the influence of moderating variables. We assessed the trials for risk of bias and drew a funnel plot to investigate the possibility of publication bias.

MAIN RESULTS:

We included seven studies, which enrolled 1091 participants. All studies were placebo-controlled and three included an active comparator: guanfacine, modafinil and paroxetine. Most studies had short-term follow-up, with a mean study length of 8.1 weeks. Amphetamines improved ADHD symptom severity (SMD = -0.72; 95% CI -0.87 to -0.57) but did not improve retention in treatment overall and were associated with increased dropout due to adverse events (RR 3.03; 95% CI 1.52 to 6.05). The three amphetamine derivatives investigated (dextroamphetamine, lisdexamphetamine and mixed amphetamine salts (MAS)) were all efficacious for reducing ADHD symptoms, but MAS also increased retention in treatment. Different doses did not appear associated with differences in efficacy. We investigated immediate and sustained drug release formulations but found no difference between them on any outcome. When amphetamines were compared to other drug interventions, no differences were found. We did not find any study to be at low risk of bias overall, mainly because amphetamines have powerful subjective effects that may reveal the assigned treatment.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

Amphetamines improved short-term ADHD symptom severity. MAS also increased retention in treatment. Amphetamines were associated with higher attrition due to adverse events. The short study length and the restrictive inclusion criteria limit the external validity of these findings. Furthermore, the possibility that the results of the included studies were biased was high, which could have led to an overestimation of amphetamine efficacy.

As solicitações da CFT feitas no parecer das fls. 19-21, só foram parcialmente respondidas. Não se encaminhou laudo médico e psiquiátrico completo, considerando-se que o diagnóstico de TDAH no adulto é controvertido, pois no caso em exame o paciente apresenta sintomas há dois anos, com início aos 33 anos. Frisou-se, apresentando-se referências bibliográficas, que psicoestimulantes são efetivos e a prescrição é crescente, com outros tratamentos sendo usados de modo concomitante conforme as referências 15 a 18 (fl.21).

Observe-se nos resumos acima apresentados que doses diferentes parecem não estar associadas na diferença da eficácia e que quando as anfetaminas foram comparadas com outras intervenções farmacológicas não foram encontradas diferenças. Ademais, as anfetaminas estão associadas com efeitos no sistema cardiovascular que necessitam avaliação adicional em ensaios clínicos controlados e que terapia psicológica pode ser benéfica em adultos que continuam a ter sintomas clínicos significantes enquanto recebem farmacoterapia. Isto é importante porque não se pode cogitar de período de tratamento “previsto de pelo menos 2 anos”, e ainda mais que “será reavaliado após este prazo”.

Desse modo, aguarda-se manifestação do prescritor quanto às questões apresentadas, particularmente o diagnóstico psiquiátrico mais provável, um plano terapêutico nítido, para que se possa avaliar a real necessidade do emprego de metilfenidato.”

[Depois de nova resposta do prescritor, a CFT emitiu o seguinte parecer adicional.]

“Trata-se de retorno do parecer relativo à solicitação extra-REMUME de metilfenidato 10 mg comprimido, “80 mg/dia” para [homem], 35 anos, 82 kg.

De acordo com as fls. 37, a prescritora informou que o diagnóstico CID F90.1 (depois de a CFT chamar a atenção para a imprecisão do diagnóstico inicial de F91) foi realizado há 2 anos por neurologista (não se encaminhou história clínica detalhada do diagnóstico neste momento), e que o paciente “apresenta sintomas compatíveis com déficit de atenção e, após introdução de metilfenidato, houve melhora significativa dos sintomas”.

Não há dúvida de que metilfenidato é o tratamento farmacológico de escolha em adultos, com diagnóstico de déficit de atenção e hiperatividade, desde que o diagnóstico e o tratamento farmacológico e não farmacológico obedecem por exemplo as diretrizes abaixo apresentadas:

National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 72 Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults, (UK) 2008.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG72NiceGuidelinev3.pdf>

1.7 Treatment of adults with ADHD

Drug treatment is the first-line treatment for adults with ADHD with either moderate or severe levels of impairment. Methylphenidate is the first-line drug. Psychological interventions without medication may be effective for some adults with moderate impairment, but there are insufficient data to support this recommendation. If methylphenidate is ineffective or unacceptable, atomoxetine or dexamfetamine can be tried. If there is residual impairment despite some benefit from drug treatment, or there is no response to drug treatment, CBT may be considered. There is the potential for drug misuse and diversion in adults with ADHD, especially in some settings, such as prison, although there is no strong evidence that this is a significant problem.

1.7.1.1 For adults with ADHD, drug treatment¹⁴ should be the first-line treatment unless the person would prefer a psychological approach.

1.7.1.2 Drug treatment for adults with ADHD should be started only under the guidance of a psychiatrist, nurse prescriber specialising in ADHD, or other clinical prescriber with training in the diagnosis and management of ADHD.

1.7.1.3 Before starting drug treatment for adults with ADHD a full assessment should be completed, which should include:

- full mental health and social assessment
- full history and physical examination, including:
assessment of history of exercise syncope, undue breathlessness and other cardiovascular symptoms
heart rate and blood pressure (plotted on a centile chart)
weight
family history of cardiac disease and examination of the cardiovascular system
- an ECG if there is past medical or family history of serious cardiac disease, a history of sudden death in young family members or abnormal findings on cardiac examination
- risk assessment for substance misuse and drug diversion.

1.7.1.4 Drug treatment for adults with ADHD should always form part of a comprehensive treatment programme that addresses psychological, behavioural and educational or occupational needs.

14 At the time of publication (September 2008), methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine did not have UK marketing authorisation for use in adults with ADHD. However atomoxetine is licensed for adults with ADHD when the drug has been started in childhood. Informed consent should be obtained and documented.

1.7.1.5 Following a decision to start drug treatment in adults with ADHD, methylphenidate should normally be tried first.

1.7.1.6 Atomoxetine or dexamfetamine should be considered in adults unresponsive or intolerant to an adequate trial of methylphenidate (this should usually be about 6 weeks)¹⁵. Caution should be exercised when prescribing dexamfetamine to those likely to be at risk of stimulant misuse or diversion.

1.7.1.7 When starting drug treatment, adults should be monitored for side effects. In particular, people treated with atomoxetine should be observed for agitation, irritability, suicidal thinking and self-harming behaviour, and unusual changes in behaviour, particularly during the initial months of treatment, or after a change in

dose. They should also be warned of potential liver damage in rare cases (usually presenting as abdominal pain, unexplained nausea, malaise, darkening of the urine or jaundice). Younger adults aged 30 years or younger should also be warned of the potential of atomoxetine to increase agitation, anxiety, suicidal thinking and self-harming behaviour in some people, especially during the first few weeks of treatment.

1.7.1.8 For adults with ADHD stabilised on medication but with persisting functional impairment associated with the disorder, or where there has been no response to drug treatment, a course of either group or individual CBT to address the person's functional impairment should be considered. Group therapy is recommended as the first-line psychological treatment because it is the most cost effective.

1.7.1.9 For adults with ADHD, CBT may be considered when:

the person has made an informed choice not to have drug treatment

drug treatment has proved to be only partially effective or ineffective or the person is intolerant to it

people have difficulty accepting the diagnosis of ADHD and accepting and adhering to drug treatment

symptoms are remitting and psychological treatment is considered sufficient to target residual (mild to moderate) functional impairment.

1.7.1.10 Where there may be concern about the potential for drug misuse and diversion (for example, in prison services), atomoxetine may be considered as the first-line drug treatment for ADHD in adults¹⁶.

1.7.1.11 Drug treatment for adults with ADHD who also misuse substances should only be prescribed by an appropriately qualified healthcare professional with expertise in managing both ADHD and substance misuse. For adults with ADHD and drug or alcohol addiction disorders there should be close liaison between the professional treating the person's ADHD and an addiction specialist.

1.7.1.12 Antipsychotics are not recommended for the treatment of ADHD in adults.

O trabalho abaixo, com disponibilidade gratuita, ressalta que existe efetividade de terapias de comportamento cognitivas e que estes tratamentos não farmacológicos podem ser adicionados às intervenções farmacológicas para melhorá-los. Assim, uma vez que ainda não se cogitou desta possibilidade, a CFT solicita que seja feito.

Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H, Young S.

Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent Symptoms: A randomized controlled trial. BMC Psychiatry. 2011 Jul 25;11:116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155481/pdf/1471-244X-11-116.pdf>

King's College London, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, UK.
susan.young@kcl.ac.uk.

Abstract

BACKGROUND:

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood is not fully treated by psychopharmacological treatment alone. The main aim of the current study was to evaluate a newly developed cognitive behaviour therapy (CBT) based group programme, the Reasoning and Rehabilitation for ADHD Youths and Adults (R&R2ADHD), using a randomized controlled trial.

METHODS:

54 adults with ADHD already receiving psychopharmacological treatment were randomly allocated to an experimental (CBT/MED) treatment condition (n = 27) and a 'treatment as usual' (TAU/MED) control condition (n = 27) that did not receive the CBT intervention. The outcome measures were obtained before treatment (baseline), after treatment and at three month follow-up and included

ADHD symptoms and impairments rated by independent assessors, self-reported current ADHD symptoms, and comorbid problems.

RESULTS:

The findings suggested medium to large treatment effects for ADHD symptoms, which increased further at three month follow-up. Additionally, comorbid problems also improved at follow-up with large effect sizes.

CONCLUSIONS:

The findings give support for the effectiveness of R&R2ADHD in reducing ADHD symptoms and comorbid problems, an improving functions associated with impairment. The implications are that the benefits of R&R2ADHD are multifaceted and that combined psychopharmacological and CBT based treatments may add to and improve pharmacological interventions.

Mao AR, Babcock T, Brams M. ADHD in adults: current treatment trends with consideration of abuse potential of medications. J Psychiatr Pract. 2011 Jul;17(4):241-50.

Source

*Baylor College of Medicine, Houston, TX †Shire Pharmaceuticals, Wayne, PA.

Abstract

OBJECTIVE:

To review the literature describing impairments in educational, occupational, and social functioning in adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD), current treatment trends, and factors that may influence the abuse potential of long-acting medications used to treat ADHD in adults.

METHODS:

A MEDLINE search was conducted to identify articles relating to functional impairments and treatment options for adults with ADHD, as well as the abuse potential of ADHD medications.

RESULTS:

ADHD is one of the most common psychiatric behavioral disorders in children, and its symptoms have been shown to persist into adulthood. Symptoms of ADHD may occur at home, school, work, or in social situations, and symptom occurrence in these different settings can have a profound negative impact for adults with ADHD. Impairments in educational, occupational, and social functioning in adults with ADHD have been described and are summarized in this review article. Although long-acting medications are more frequently prescribed for children with ADHD than short-acting medications, adults with ADHD are equally likely to be treated with short- and long-acting medications. While all medications used to treat ADHD in adults have potential for abuse, there are a number of factors that may contribute to a lower potential for abuse for long-acting agents compared with immediate-release medications.

CONCLUSION:

Impairments from ADHD can be chronic and persistent and they can affect daily educational, occupational, and personal functioning. Adults, in particular, have responsibilities that can extend into the late evening hours so that clinicians need to consider medication duration of action when selecting a pharmacotherapy intervention for adults with ADHD. (Journal of Psychiatric Practice 2011;17:241-250).

Ademais, o segundo artigo chama atenção para a possibilidade de abuso de metilfenidato nos tratamentos prolongados no caso de adultos.

A CFT insiste que deve ser enviada história clínica e psiquiátrica completa, além de um plano terapêutico, particularmente não farmacológico com base na recomendação NICE 1.7.1.4 acima mencionado.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de metilfenidato até o envio das informações solicitadas.”

Terceiro exemplo

“Trata-se de retorno do parecer relativo à solicitação extra-REMUME de metilfenidato 10 mg comprimido, “90 mg/dia” para [mulher], 42 anos, 81 kg, 1,67m.

Segundo o prescritor, “Paciente com quadro de Deficit de Atenção desde a 1ª Infância com grave comprometimento de ajuizado em geral. Apresenta comorbidades transtorno de ansiedade.”

Diagnóstico CID-10: “F90.0 [Distúrbios da atividade e da atenção], F41.1 ”.

F90.0 Distúrbios da atividade e da atenção

Síndrome de déficit da atenção com hiperatividade

Transtorno de déficit da atenção com hiperatividade

Transtorno de hiperatividade e déficit da atenção

Exclui:

transtorno hipercinético associado a transtorno de conduta (F90.1)

F41.1 Ansiedade generalizada

Ansiedade generalizada e persistente que não ocorre exclusivamente nem mesmo de modo preferencial numa situação determinada (a ansiedade é “flutuante”). Os sintomas essenciais são variáveis, mas compreendem nervosismo persistente, tremores, tensão muscular, transpiração, sensação de vazio na cabeça, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico. Medos de que o paciente ou um de seus próximos irá brevemente ficar doente ou sofrer um acidente são freqüentemente expressos.

Estado ☐ ansiosa(o)

Neurose ☐

Reação de angústia

Exclui:

neurastenia (F48.0)

Exames de laboratório: nada consta.

Tratamentos realizados: “Encaminhado pelo HC-USP com metilfenidato 90 mg/dia.”

Plano terapêutico proposto: “Acerto de medicação e psicoterapia”.

Outras informações: “Paciente não iniciou tratamento nesta unidade, e sim em consultório particular, (... ilegível) não (... ilegível) recebendo para transtorno de ansiedade, não para TDHA. Aguardo regularização do receituário para o metilfenidato para o devido tratamento para o transtorno de ansiedade (F41.1).”

[Apresentaram-se as considerações de Rösler et al e de Castells et al, mencionadas no segundo exemplo.]

“Não há dúvida de que metilfenidato é o tratamento farmacológico de escolha em adultos, com diagnóstico de déficit de atenção e hiperatividade, desde que o diagnóstico e o tratamento farmacológico e não farmacológico obedeçam, por exemplo, as diretrizes abaixo apresentadas:”

[Indicou-se a diretriz terapêutica do NICE, conforme exemplo anterior.]

“O trabalho abaixo, com disponibilidade gratuita, ressalta que existe efetividade de terapias de comportamento cognitivas e que estes tratamentos não farmacológicos podem ser adicionados às intervenções farmacológicas para melhorá-los.”

[Apresentaram-se ainda os estudos de Emilsson et al e de Mao et al, citados no segundo exemplo.]

“O prescriptor informou que a “Paciente não iniciou tratamento nesta unidade, e sim em consultório particular,...” e aguarda “regularização de receituário...”. Por falta de informações clínicas e tratamentos realizados, e ainda conforme assinalado pelo médico, a paciente é assistida desde 07/02/2012 e o formulário foi preenchido em 27/02/2012.

Neste processo não foi citado plano terapêutico não farmacológico.

Não se encaminhou laudo médico e psiquiátrico completo, pois a paciente iniciou tratamento em consultório particular e encaminhado pelo HC.

Observe-se nos resumos acima apresentados que doses diferentes parecem não estar associadas na diferença da eficácia e que quando as anfetaminas foram comparadas com outras intervenções farmacológicas não foram encontradas diferenças. Ademais, as anfetaminas estão associadas com efeitos no sistema cardiovascular que necessitam avaliação adicional em ensaios clínicos controlados e que terapia psicológica pode ser benéfica em adultos que continuam a ter sintomas clínicos significantes enquanto recebem farmacoterapia. Isto é importante porque não se pode cogitar de período de tratamento “indeterminado”.

Desse modo, aguarda-se manifestação do prescritor quanto às questões apresentadas, particularmente o diagnóstico psiquiátrico, um plano terapêutico nítido, para que se possa avaliar a real necessidade do emprego de metilfenidato. Ademais, o segundo artigo chama atenção para a possibilidade de abuso de metilfenidato nos tratamentos prolongados no caso de adultos.

A CFT aguarda o envio de história clínica e psiquiátrica completa, além de um plano terapêutico, particularmente não farmacológico com base na recomendação NICE 1.7.1.4 acima mencionado; e também esclarecimentos em relação à comorbidade “transtorno de ansiedade”.

[Em resposta à manifestação do prescritor sobre o parecer inicial da CFT, comentou-se.]

“Trata-se de retorno do prescritor quanto ao parecer feito pela CFT em 20/04/12 relativo à solicitação extra-REMUME de metilfenidato 10 mg comprimido, “90 mg/dia” para [mulher], 42 anos, 81 kg, 1,67m. [IMC= 29,04 sobrepeso]

O prescritor informou em 06/09/2012:

“Paciente avaliada por mim em 07/01/2012 e com história e quadro clínico atual com TDAH (Transtorno de Deficit de Atenção/ hiperatividade – F90.0 de CID-10) Paciente iniciou tratamento com médico particular que deu o mesmo diagnóstico e medicou com metilfenidato (Ritalina) 90 mg/dia. Em 11/01/2012 foi avaliada no IPQ-FMUSP, foi dado o mesmo diagnóstico, mantido a conduta e

encaminhada para UBS V. Gomes onde presto atendimento. Reitero o diagnóstico e conduta (metilfenidato + psicoterapia) e no decorrer do tratamento avaliação e conduta para comorbidade (transtorno de ansiedade generalizada F41.1 da CID-10).”

Diagnóstico CID-10: “F90.0 [Distúrbios da atividade e da atenção], F41.1 ”.

F90.0 Distúrbios da atividade e da atenção

Síndrome de déficit da atenção com hiperatividade

Transtorno de déficit da atenção com hiperatividade

Transtorno de hiperatividade e déficit da atenção

Exclui:

transtorno hipercinético associado a transtorno de conduta (F90.1)

F41.1 Ansiedade generalizada

Ansiedade generalizada e persistente que não ocorre exclusivamente nem mesmo de modo preferencial numa situação determinada (a ansiedade é “flutuante”). Os sintomas essenciais são variáveis, mas compreendem nervosismo persistente, tremores, tensão muscular, transpiração, sensação de vazio na cabeça, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico. Medos de que o paciente ou um de seus próximos irá brevemente ficar doente ou sofrer um acidente são freqüentemente expressos.

Estado ☐ ansiosa(o)

Neurose ☐

Reação de angústia

Exclui:

neurastenia (F48.0)

Em aditamento há um comunicado de um médico particular, datado de 29/08/12: “Relato que [a paciente] seguiu acompanhamento psiquiátrico no período de 10/11/10 a 20/04/11 para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (F90.0 - CID-10) inicialmente foi-lhe prescrito Ritalina, em 20/04/11 tendo sido trocado para Concerta 54 mg/dia devido queda importante do efeito terapêutico de Ritalina nos “vales” de concentração entre as doses.”

Em contato com o prescritor, uma vez que o arrazoadado apresentado às fls. 09-17, especialmente na fl. 17 não tinha sido atendido, soubemos que a paciente há muito tempo não recebe metilfenidato e que o prescritor não a examina e que não poderá mais fazê-lo porque se aposentou; ademais na Unidade há dois psiquiatras sem experiência com metilfenidato.

Assim, diante da falta de informação clínica e psiquiátrica, a CFT recomenda que a paciente seja examinada em um CAPS Adulto da região e que tenha médicos com experiência em uso de metilfenidato. Se necessário, o CAPS deve se relacionar com o Instituto de Psiquiatria da FMUSP para conhecer a história clínica da paciente.”

MEMANTINA N06DX01

6 (75%) das 8 solicitações de memantina não foram autorizadas. Apresentam-se dois exemplos que esclarecem a natureza do indeferimento.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-remume de “memantina Alois ou Ebix 10 mg comprimido 1 cp 2x dia, período de tratamento indeterminado para [mulher], 76 anos” com as seguintes razões terapêuticas descritas pela prescritora:

“Paciente com Alzheimer com demência grave (CDR=3) com indicação p/ esta medicação. Não há equivalente na Remume. Sem indicação para inibidores da acetilcolinesterase”.

Segundo relatório médico datado de 9 de novembro de 2007:

“A [paciente] está sob atendimento nesta unidade de Saúde por CID-G.30.1 [Doença de Alzheimer de início tardio] em fase avançada da doença (CDR=3,0) [Escala clínica de demência 3,0= grave]. Nesta fase NÃO há mais indicação de uso de medicações inibidoras de acetilcolinesterase, que são fornecidas pelo SUS como medicação de alto custo. Nesta fase da doença há indicação de memantina (Alois®, Ebix®) na dose de 20 mg por dia”.

Conforme British National Formulary 55 March 2008:

MEMANTINE HYDROCHLORIDE

Indications

moderate to severe dementia in Alzheimer's disease

Cautions

history of convulsions; renal impairment (avoid if creatinine clearance less than 5 mL/minute; Appendix 3); pregnancy (Appendix 4); **interactions:** Appendix 1 (memantine)

Contra-indications

breast-feeding

Side-effects

constipation; hypertension; headache, dizziness, drowsiness; *less commonly* vomiting, thrombosis, confusion, fatigue, hallucinations, and abnormal gait; *very rarely* seizures; pancreatitis, psychosis, depression, and suicidal ideation also reported

Dose

Initially 5 mg in the morning, increased in steps of 5 mg at weekly intervals, up to max. 10 mg twice daily; doses over 5 mg given in 2 divided doses

Memantine has the following interaction information:

Amantadine	increased risk of CNS toxicity when memantine given with amantadine (manufacturer of memantine advises avoid concomitant use)	
Antimuscarinics	memantine possibly enhances effects of antimuscarinics	Many drugs have antimuscarinic effects; concomitant use of two or more such drugs can increase

		side-effects such as dry mouth, urine retention, and constipation; concomitant use can also lead to confusion in the elderly. Interactions do not generally apply to antimuscarinics used by inhalation
Antipsychotics	memantine possibly reduces effects of antipsychotics	Increased risk of toxicity with myelosuppressive drugs
Baclofen	memantine possibly modifies effects of baclofen	
Barbiturates	memantine possibly reduces effects of barbiturates	
Dantrolene	memantine possibly modifies effects of dantrolene	
Dextromethorphan	increased risk of CNS toxicity when memantine given with dextromethorphan (manufacturer of memantine advises avoid concomitant use)	
Dopaminergics	memantine possibly enhances effects of dopaminergics	
Ketamine	increased risk of CNS toxicity when	

	memantine given with ketamine (manufacturer of memantine advises avoid concomitant use)	
Primidone	memantine possibly reduces effects of primidone	
Selegiline	memantine possibly enhances effects of selegiline	Selegiline is a MAO-B inhibitor
Warfarin	memantine possibly enhances anticoagulant effect of warfarin	

Conforme edição do National Health Service. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) November 2006 (amended September 2007). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf>

A conclusão geral exposta no tópico 4.3.25, foi a de que o Comitê concluiu, com base na prova atual sobre efetividade clínica, que a memantina não pode, de modo razoável, ser considerada uma terapêutica custo-efetiva para a doença de Alzheimer moderadamente grave a grave.

O boletim MeRec, do Sistema Nacional de Saúde britânico informa disponível em: http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2008Volumes/Vol18No1.pdf

The treatment of dementia

VOLUME 18 NUMBER 1

This publication was correct at the time of preparation: November 2007

Summary

- Dementia is a distressing and disabling condition affecting about 700,000 people in the UK. It is associated with high health and social care costs. The most common cause of dementia is Alzheimer's disease.

- A guideline issued by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the Social Care Institute for Excellence (SCIE) provides the framework on which the delivery of health and social care services should be based for the support of patients with dementia and their carers in England and Wales. In this *Bulletin*, only the recommendations for the treatment of symptoms of dementia (both cognitive and noncognitive) are reviewed in detail.

- Although there is only limited evidence to support the use of non-drug interventions, the NICE-SCIE guideline recommends that people with any type of mild-to-moderate dementia should be given the opportunity to participate in a structured group cognitive stimulation programme, irrespective of any drug prescribed for the treatment of their cognitive symptoms.

- Evidence for the use of drugs in dementia comes mainly from industry-sponsored, randomised, placebo-controlled trials in Alzheimer's disease; there are few studies comparing one drug with another.

- On a population basis, acetylcholinesterase inhibitors (AChIs: donepezil, galantamine and rivastigmine) and memantine demonstrate a modest, statistically significant effect to improve/delay the deterioration in cognitive decline. However, the drugs are associated with adverse effects, and it is not possible at present to predict which individual people with dementia will gain any meaningful benefit from them with regard to their day-to-day functioning and quality of life.

- Based on a detailed cost-effectiveness analysis, NICE guidance recommends that AChIs are restricted to the subgroup of people with moderate Alzheimer's disease (Mini Mental State Examination [MMSE] score of 10–20 points), and that

memantine is only used in moderate-to-severe Alzheimer's disease within well designed clinical trials.

- People with dementia who develop non-cognitive symptoms or behaviours that challenge should only be offered drug treatment ahead of non-drug interventions if they are severely distressed or there is immediate risk to themselves or others.

- Benefits of antipsychotics are offset by an increased risk of cerebrovascular events and death, but can be used after full discussion of the risks/benefits with the person with dementia and/or their carers, and with frequent reviews.

- AChIs are an option for people with Alzheimer's disease or dementia with Lewy

bodies (any severity) with non-cognitive symptoms causing significant distress, where non-drug treatments or antipsychotics are inappropriate or ineffective.

However, they should only be used in vascular dementia as part of a clinical trial.

Em consonância com o Comitê de avaliação do NICE, o boletim MeRec, destinado aos clínicos britânicos, não recomenda o uso de memantina nos casos de doença de Alzheimer moderados a graves até que ensaios clínicos bem planejados demonstrem custo-efetividade.

De acordo com Raina P et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. March 2008 vol. 148 (5): 379-397. Disponível em: <http://www.annals.org/cgi/content/full/148/5/379>

a comparação de memantina versus placebo “com base em seis estudos distintos (de nove comunicações) prova consistente indica que a memantina melhora a cognição e a avaliação global, mas a magnitude do tamanho do efeito da subescala de cognição da escala de avaliação da doença de Alzheimer não se aproxima daqueles considerados clinicamente significantes. Resultados de benefícios em outros domínios são limitados mas sugerem melhoria na qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave. Efeitos adversos incluem sintomas gastrintestinais, tonturas e cefaléia; na maioria dos estudos, agitação foi menos frequentemente notificada no grupo de tratamento do

que no grupo placebo. A memantina foi bem tolerada como monoterapia e em associação com donepezil. Os ensaios com memantina avaliaram populações com demência vascular leve a moderada e doença de Alzheimer moderada a grave. Ainda que haja diferenças na cognição, avaliação global e qualidade de vida foram mantidas em todo o estudo, a curta duração do estudo não pode informar o uso mais do que 28 semanas. Outras revisões com memantina (referências 83 e 84) estão de acordo com as análises desta revisão sistemática”.

A revisão sistemática de Raina et al tem correspondência com os estudos britânicos, tanto que os primeiros autores concluem que “o tratamento da demência com inibidores da colinesterase e de memantina podem resultar em melhoria estatisticamente significativa mas clinicamente marginal nas medidas de cognição e avaliação global da demência”.

Assim, a CFT não considera que exista benefício demonstrado, em ensaios clínicos controlados ao acaso, para autorizar o uso de memantina na doença de Alzheimer grave.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de cloridrato de memantina 10 mg comprimido [mulher], 81 anos. Informações do prescritor:

“Há 4 anos, quadro de esquecimento exagerado e déficit cognitivo progressivo e de severa intensidade atualmente.

CID-10: “G30 [Doença de Alzheimer]”

Exames de laboratório: TC crânio: alargamento dos sulcos corticais e dilatação de cavidades ventriculares. Exames laboratório sem alterações significativas.

Tratamentos realizados: Efetuado tratamento c/ rivastigmina sem sucesso e c/ piora gradativa do déficit cognitivo”.

Plano terapêutico proposto: iniciar memantina 10 mg c/ doses inicialmente ½ cp/dia, e com aumento semanal gradativo até atingir dose de 1 comp. de 12/12 horas.”

Considerações do British National Formulary BNF 60 September 2010 sobre memantina:

4.11 Drugs for dementia

Acetylcholinesterase inhibiting drugs are used in the treatment of Alzheimer's disease, specifically for mild to moderate disease. Rivastigmine is also licensed for mild to moderate dementia associated with Parkinson's disease. The evidence to support the use of these drugs relates to their cognitive enhancement.

Treatment with drugs for dementia should be initiated and supervised only by a specialist experienced in the management of dementia.

Benefit is assessed by repeating the cognitive assessment at around 3 months. Such assessment cannot demonstrate how the disease may have progressed in the absence of treatment but it can give a good guide to response. Up to half the patients given these drugs will show a slower rate of cognitive decline. Drugs for dementia should be discontinued in those thought not to be responding. Many specialists repeat the cognitive assessment 4 to 6 weeks after discontinuation to assess deterioration; if significant deterioration occurs during this short period, consideration should be given to restarting therapy.

Donepezil is a reversible inhibitor of acetylcholinesterase. **Galantamine** is a reversible inhibitor of acetylcholinesterase and it also has nicotinic receptor agonist properties. **Rivastigmine** is a reversible non-competitive inhibitor of acetylcholinesterases; it is also licensed for treating mild to moderate dementia in Parkinson's disease.

Acetylcholinesterase inhibitors can cause unwanted dose-related cholinergic effects and should be started at a low dose and the dose increased according to response and tolerability.

Memantine is a NMDA-receptor antagonist that affects glutamate transmission; it is licensed for treating moderate to severe Alzheimer's disease.

NICE guidance

Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for Alzheimer's disease (August 2009)

Donepezil, galantamine, and rivastigmine can be used for the treatment of moderate Alzheimer's disease in patients whose mini mental-state examination (MMSE) score is 10–20 points under the following conditions:

Alzheimer's disease must be diagnosed in a specialist clinic; cognitive, global, and behavioural functioning, activities of daily living, and the likelihood of compliance with treatment must be assessed;

treatment should be initiated by specialists but can be continued by general practitioners under a shared-care protocol;

the carers' views of the condition should be sought before and during treatment;

the patient should be assessed every 6 months and drug treatment should continue only if the MMSE score remains at or above 10 points and if treatment is considered to have a worthwhile effect on the global, functional, and behavioural condition.

Healthcare professionals should not rely solely on the MMSE score to assess the severity of Alzheimer's disease when the patient has learning or other disabilities, or other communication difficulties.

NICE does not recommend initiation of memantine for Alzheimer's disease except as part of clinical studies.

[Apresentou-se as considerações do BNF sobre memantina, citadas no primeiro exemplo.]

“Segundo Patient UK, disponível em: <http://www.patient.co.uk/health/Memory-Loss-and-Dementia.htm>

Memantine

This medicine is also licensed for the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. It works by reducing the amount of calcium that gets into certain brain and nerve cells. It is thought that this may help to slow down the damage to cells affected by Alzheimer's disease. Like the medicines above, this is not a cure. Some research studies have shown that it seems to slow down the progression of the symptoms in some cases.

In 2005, NICE also issued guidance for the prescribing of memantine. The guidance stated that "memantine is only recommended as part of clinical studies for people with moderately severe to severe Alzheimer's disease". However, in the same draft review of guidance in October 2010, NICE has also suggested that memantine should now be available for the treatment of people with severe Alzheimer's disease and for some people with moderate Alzheimer's disease. But again, this guidance has not yet been officially issued.

Segundo o boletim Infac 2010; 18(6): 29-32. Disponível em: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20337/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_18_06_nuevo.pdf

Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos

• Memantina

La memantina es un antagonista del receptor N-metil-Daspartato (NMDA) del glutamato. Tiene la indicación aprobada para la EA moderada a grave. Ha mostrado que puede ser ligeramente más eficaz que placebo, mejorando las escalas de función cognitiva y de función global. En cuanto a la mejora de las AVD, se ha mostrado ligeramente más eficaz que placebo en pacientes con EA moderada a grave, pero no en pacientes con EA leve a moderada. A pesar de que los resultados son estadísticamente significativos, el tamaño del efecto es pequeño y en el mejor de los casos tiene una relevancia clínica incierta¹⁴.

El NICE no recomienda el uso de memantina en pacientes con EA moderadamente grave o grave. Otros autores La recomiendan como alternativa para pacientes que no toleran los inhibidores de la ACH16.

CONCLUSIONES

No hay ningún tratamiento preventivo de la demencia, ni que disminuya la progresión de la enfermedad.

El deterioro cognitivo ligero no se debe tratar con fármacos. Las medidas no farmacológicas son el primer escalón del tratamiento de la EA y deben mantenerse aun en el caso de que se indique un tratamiento farmacológico, que nunca debe sustituir a aquéllas. El tratamiento farmacológico de la EA tiene una utilidad y eficacia muy limitada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa cuando no hay beneficio. Para algunos síntomas no cognitivos pueden ser útiles los antipsicóticos pero deben valorarse sus posibles efectos adversos.

14. Warner J, Butler R, Gupta S. Dementia. Clinical Evidence. 2010; 04:1001.

Ademais, a memantina não está incluída na PORTARIA Nº 491, de 23 de setembro de 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE ALZHEIMER, disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_alzheimer.pdf

Diante do exposto, considerando a duração (4 anos) e a intensidade da doença demonstrada neste caso pelo diagnóstico de imagem; que no Reino Unido a memantina só é empregada em pesquisa clínica nos casos de doença de Alzheimer avançada; e ainda que o tratamento com este fármaco avaliado por revisão sistemática pelo Clinical Evidence assinala efeitos com relevância clínica incerta, a CFT não autoriza a aquisição de memantina e recomenda as orientações do boletim Infac acima.”

DISSULFIRAM N07BB01

Nenhuma das 7 solicitações de dissulfiram feitas no período foram aprovadas, e a CFT fez justificações semelhantes aos exemplos abaixo, sempre levando em conta os distintos característicos de doença dos pacientes.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de dissulfiram 250 mg comprimido para [homem], 36 anos. O prescritor informou que:

1. História clínica: “O paciente iniciou o uso de bebida alcoólica aos 14 anos. Refere que perdeu o controle há 13 anos. Apresentou vários episódios de crises de abstinência com quadro alucinatório importante.”
2. Diagnósticos: F10.2 [Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência].
3. Exames de laboratório: “Em 04/05/10: He: 4,85; Hb: 17,0; Ht: 48,9%; leucócitos: 3.100; plaquetas: 206.000; glicemia: 64; TGO: 45; TGP: 22; GGT: 169”
4. Tratamentos realizados: “carbamazepina 200 mg/dia, naltrexona 100 mg/dia, tiamina 600 mg/dia, prometazina 25 mg/dia, haloperidol 5 mg/dia”
5. Plano terapêutico proposto: “Farmacológico: dissulfiram 250 mg/dia, não farmacológico: DA (desintoxicação aguda) com grupos psicoterápicos e terapia ocupacional.”

Não está claro se o paciente usa fármacos atualmente. O uso de dissulfiram deve ser realizado observando-se as seguintes literaturas:

Considerações do British National Formulary (BNF) 59, March 2010:

Alcohol dependence

Disulfiram is used as an adjunct to the treatment of alcohol dependence. It gives rise to extremely unpleasant systemic reactions after the ingestion of even a small amount of alcohol because it leads to accumulation of acetaldehyde in the body. Reactions include flushing of the face, throbbing headache, palpitation,

tachycardia, nausea, vomiting, and, with large doses of alcohol, arrhythmias, hypotension, and collapse. Small amounts of alcohol included in many oral medicines may be sufficient to precipitate a reaction (even toiletries and mouthwashes that contain alcohol should be avoided). It may be advisable for patients to carry a card warning of the danger of administration of alcohol.

Long-acting **benzodiazepines** (section 4.1) are used to attenuate withdrawal symptoms but they also have a dependence potential. To minimise the risk of dependence, administration should be for a limited period only (e.g. **chlordiazepoxide** 10–50 mg 4 times daily, gradually reducing over 7–14 days). Benzodiazepines should not be prescribed if the patient is likely to continue drinking alcohol.

Clomethiazole (chlormethiazole) (section 4.1.1) should be used for the management of withdrawal in an **in-patient setting only**. It is associated with a risk of dependence and should not be prescribed if the patient is likely to continue drinking alcohol.

Acamprosate, in combination with counselling, may be helpful in maintaining abstinence in alcohol-dependent patients. It should be initiated as soon as possible *after* abstinence has been achieved and should be maintained if the patient relapses. Continued alcohol abuse, however, negates the therapeutic benefit of acamprosate.

DISULFIRAM

Additional information interactions (Disulfiram).

Indications

adjunct in the treatment of chronic alcohol dependence (under specialist supervision)

Cautions

ensure that alcohol not consumed for at least 24 hours before initiating treatment; see also notes above; alcohol challenge **not** recommended on routine basis (if considered essential—specialist units only with resuscitation facilities);

respiratory disease, diabetes mellitus, epilepsy; **interactions:** Appendix 1 (disulfiram)

Alcohol reaction

Patients should be warned of unpredictable and occasionally severe nature of disulfiram-alcohol interactions. Reactions can occur within 10 minutes and last several hours (may require intensive supportive therapy—oxygen should be available). Patients should not ingest alcohol at all and should be warned of possible presence of alcohol in liquid medicines, remedies, tonics, foods and even in toiletries (alcohol should also be avoided for at least 1 week after stopping)

Contra-indications

cardiac failure, coronary artery disease, history of cerebrovascular accident, hypertension, psychosis, severe personality disorder, suicide risk

Hepatic impairment

use with caution

Renal impairment

use with caution

Pregnancy

high concentrations of acetaldehyde which occur in presence of alcohol may be teratogenic; avoid in first trimester

Breast-feeding

avoid—no information available

Side-effects

initially drowsiness and fatigue; nausea, vomiting, halitosis, reduced libido; rarely psychotic reactions (depression, paranoia, schizophrenia, mania), allergic dermatitis, peripheral neuritis, hepatic cell damage

Dose

800 mg as a single dose on first day, reducing over 5 days to 100–200 mg daily; should not be continued for longer than 6 months without review; child not recommended

Disulfiram has the following interaction information:

Alcohol	disulfiram reaction when disulfiram given with alcohol (see section 4.10)	
Amitriptyline	increased disulfiram reaction with alcohol reported with concomitant amitriptyline	
Antidepressants, Tricyclic	disulfiram inhibits metabolism of tricyclics (increased plasma concentration)	
Benzodiazepines	disulfiram inhibits metabolism of benzodiazepines (increased sedative effects)	
Coumarins	disulfiram enhances anticoagulant effect of coumarins	Change in patient's clinical condition, particularly associated with liver disease, intercurrent illness, or drug administration, necessitates more frequent testing. Major changes in diet (especially involving salads and vegetables) and in alcohol consumption may also affect anticoagulant control
Isoniazid	CNS effects of disulfiram possibly	

	increased by isoniazid	
Metronidazole	psychotic reaction reported when disulfiram given with metronidazole	Interactions do not apply to topical metronidazole preparations
Paraldehyde	risk of toxicity when disulfiram given with paraldehyde	
Phenytoin	disulfiram inhibits metabolism of phenytoin (increased risk of toxicity)	
Temazepam	disulfiram increases risk of temazepam toxicity	
Theophylline	disulfiram inhibits metabolism of theophylline (increased risk of toxicity)	

Alcoholism: Treatment & Medication

Author: Warren Thompson, MD, FACP, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Mayo Medical School

Coauthor(s): R Gregory Lande, DO, FACN, Clinical Consultant, Army Substance Abuse Program, Department of Psychiatry, Walter Reed Army Medical Center; Raj K Kalapatapu, MD, Fellow, Addiction Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons

Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/285913-treatment>

Medication

Treatment of alcohol withdrawal is best accomplished with benzodiazepines. Avoid fixed-dose therapy, and treat patients for symptoms. This results in use of lower doses of benzodiazepines, less patient sedation, and earlier patient discharge. Lorazepam and oxazepam are preferred for patients with significant liver disease because the half-lives of other benzodiazepines can be significantly prolonged. These shorter-acting benzodiazepines require more frequent patient monitoring. Use longer-acting drugs (eg, chlordiazepoxide) when monitoring is not reliable.

Other agents that have been used with some success in the treatment of withdrawal include beta-blockers, clonidine, phenothiazines, and anticonvulsants. All can be used with benzodiazepines, but none has been proven to be adequate as monotherapy. A number of medications have been tried in the treatment of alcoholism. **Disulfiram (Antabuse) has been used as an adjunct to counseling and AA with motivated patients to reduce the risk of relapse. Patients are reminded of the risks of adverse effects when tempted to drink. Disulfiram causes nausea, vomiting, and dysphoria with coincident alcohol use. In a large trial, disulfiram did not increase abstinence. If a patient asks for disulfiram and thinks it will help, it might be worth considering.**

Naltrexone blocks opiate receptors and works by decreasing the craving for alcohol, resulting in fewer relapses. A recent positron emission tomography study demonstrated that persons with alcoholism have increased opiate receptors in the nucleus accumbens of the brain and that the number of receptors correlates with craving.

Most, but not all, studies found that naltrexone decreases relapses but the effect is modest (12-20%). Combining naltrexone therapy with cognitive behavioral therapy enhanced benefit. One study showed benefit with an intensive primary care intervention. Studies suggest that virtually all placebo patients who sampled alcohol relapsed, while only half the naltrexone patients who sampled alcohol relapsed.

Most studies are of short duration, and more long-term trials are needed. In short-term studies when naltrexone was stopped, patients relapsed. Naltrexone has a greater effect on reducing relapse to heavy drinking than it does on maintaining abstinence. Extended-release intramuscular naltrexone resulted in reduced relapse to heavy drinking in a large, randomized trial. Its effects on complete abstinence were more modest. The main adverse effects are nausea and/or vomiting, abdominal pain, sleepiness, and nasal congestion.

In 2001, Sinclair reviewed 8 studies and suggested that naltrexone is safe to administer in patients who are still drinking and that it will gradually result in the patient consuming less alcohol (this is the case in laboratory animals).³⁵ Patients should take the naltrexone daily initially and then only when they have a strong urge to drink. Patients should carry naltrexone with them indefinitely. Patients should agree to always take the naltrexone prior to drinking alcohol. Daily naltrexone may be counterproductive in patients who remain abstinent. It is most helpful in those who sample alcohol after stopping (lower chance of a relapse). More data are needed before this approach can be adapted because it challenges the conventional wisdom that complete abstinence is always the goal of treatment.

Nalmefene is another opioid antagonist, and it blocks delta, kappa, and mu receptors; naltrexone acts primarily on mu receptors. One randomized trial with 100 patients using 10 mg PO bid has been completed, and nalmefene appears to have efficacy similar to naltrexone (reduces relapse to heavy drinking in patients who sample alcohol). At present, the drug is approved only for intravenous use for opiate addiction.

A number of studies have focused on antidepressants. Early studies with the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been disappointing. Two fairly good studies used tricyclic antidepressants (ie, desipramine, imipramine), which showed some short-term benefit. More data are needed. SSRIs probably do not benefit patients who are not depressed but might benefit those who are depressed. Topiramate facilitates GABA function and antagonizes glutamate, which should decrease mesocorticolimbic dopamine after alcohol and reduce cravings. One double-blinded trial with 150 subjects for 12 weeks suggests this is

the case (decreased drinking, decreased craving, and greater abstinence). Topiramate is not approved for this use by the US Food and Drug Administration.

The largest and longest studies on the treatment of alcohol abuse have been performed in Europe with acamprosate (Campral). At 1 year, the continuous abstinence rates were 18% in the acamprosate group and 7% in the placebo group. At 2 years, the continuous abstinence rates were 12% in the acamprosate group and 5% in the placebo group. Most patients returned to drinking while still using the drug. The drug was recently approved in the United States. It stimulates GABA transmission, inhibits glutamate, and decreases alcohol consumption in alcohol-dependent rats. The main adverse effect is diarrhea.

Two short-term trials have compared acamprosate and naltrexone. Both found naltrexone to be superior. One of these studies compared the combination with either drug alone and with placebo. The combination was statistically superior to placebo and acamprosate alone and superior (but not statistically) to naltrexone alone. Larger and longer trials of the combination therapy are needed.

Aldehyde dehydrogenase inhibitors

Disulfiram inhibits aldehyde dehydrogenase, and, as a result, acetaldehyde accumulates. This leads to nausea, hypotension, and flushing if a person drinks alcohol while taking disulfiram.

Disulfiram (Antabuse)

Decreases number of drinking days but does not increase abstinence. Directly observed therapy might be more beneficial but has not been studied in a good randomized trial.

Dosing

Interactions

Contraindications

Precautions

Adult

250 mg PO qd

Pediatric

Not established

Why is Disulfiram Superior to Acamprosate in the Routine Clinical Setting? A Retrospective Long-term Study in 353 Alcohol-dependent Patients

Alexander Diehl; Lisa Ulmer; Jochen Mutschler; Hans Herre; Bertram Krumm;
Bernhard Croissant; Karl Mann; Falk Kiefer

Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/720693>

Conclusion

This study adds to the evidence that supervised DSF is an important item in the menu of alcoholism treatments, is accepted by many patients and may be more effective than a treatment with ACP. Supervised DSF treatment might be particularly appropriate in patients with a long duration of alcohol dependence.

This evidence is contrary to the current underuse of DSF. US substance abuse specialist physicians prescribed DSF to +AH4-9% of the alcoholic patients in the study of Mark *et al.* (2003) and German substance abuse specialist physicians probably utilize it even less (Diehl and Mann, 2007; Mutschler *et al.*, 2008). The fear of DSF hepatotoxicity and other side effects is commonly exaggerated. Death from DSF alcohol reaction also seems to be extremely rare (Chick, 1999, 2004).

In our opinion, there is no reason to keep supervised DSF treatment from suitable patients. Therefore, the notion that supervised DSF is a 'last choice treatment' should be reconsidered.

Ademais, o estudo de Elbreder MF *et al.* The use of dissulfiram for alcohol-dependent patients and duration of outpatient treatment. Eur. Arch. Psychiatry

Clin Neurosci (2010) 260: 191-195, que é um estudo transversal de 810 pacientes atendidos na Unidade de investigação de álcool e drogas (UNIAD) da Universidade de São Paulo durante o período de 2000 a 2006, que assinala o valor do emprego de dissulfiram como parte da terapêutica ao invés de considerá-lo como terapêutica principal. Em razão da não disponibilidade gratuita deste artigo, envia-se cópia para capsadsocorro@casadesaude.org.br

Examine-se também as seguintes literaturas:

http://www.adicciones.es/list_pclaves_new.php?searchpclaves=disulfiram&submitsearchpclaves=enviar

JUAN VALDÉS-STAUBER

Estrategias en el tratamiento de desintoxicación alcohólica. (*Alcohol-withdrawal syndrome: treatment strategies.*)

Dependencia al alcohol. Síndrome de abstinencia. Motivación. Prevención recaídas. Tratamiento desintoxicación. Modelos alcoholismo.

[\[2003 - Volumen 15 - Número 4\]](#) - [\[Resumen/Abstract \]](#) - [\[Texto completo PDF\]](#)

Balcells, M.; Gual, A.

Farmacoterapia de la deshabitación alcohólica. nuevos fármacos, nuevos conceptos

(*Pharmacological treatment during rehabilitation. New drugs and new concepts*)

alcohol, dependencia, deshabitación, síndrome de abstinencia, craving, disulfiram, ácido γ -hidroxibutírico, naltrexona, acamprosato, nalmefene, bromocriptina, iapride, flupentixol, ISRS, Buspirona, ondansetron

[\[2002 - Volumen 14 - Número Supl. Nº 1 Alcohol\]](#) - [\[Resumen/Abstract \]](#) - [\[Texto completo PDF\]](#)

González, R.; Donaire, I.; Goicolea, S.; T.S. Norma Martínez, N.

Seguimiento al año y 8 años de cohortes de alcohólicos tratados con disulfiram oral e implantable.

(*Follow up at 1 year and 8 years of alcoholic cohorts treated with oral and implantable disulphiram*)

alcoholismo, tratamiento , disulfiram oral, disulfiram implantable

[\[2001 - Volumen 13 - Número 3\]](#) - [\[Resumen/Abstract \]](#) - [\[Texto completo PDF\]](#)

Colin Brewer

El disulfiram supervisado es más eficaz en alcoholismo que la naltrexona o el acamprosato e incluso la psicoterapia: cómo funciona y por qué es importante
(*Supervised disulfiram is more effective in alcoholism than naltrexone or camprosate - or even psychotherapy: how it works and why it matters*)

disulfiram, naltrexona, acamprosato, psicoterapia, aldehído deshidrogenasa, ALDH, alcoholismo, tratamiento

[\[2005 - Volumen 17 - Número 4\]](#) - [\[Resumen/Abstract \]](#) - [\[Texto completo PDF\]](#)

Gual A (ed.) Monografía Alcohol 1. Adicciones. vol 14, suplemento 1. Ver págs, 21, 35, 216, 221 (numeração eletrônica)

<http://www.psiquiatria.com.es/socidrogalcohol/alcohol1.pdf>

Gual A (ed.) Monografía Alcohol 2. Adicciones. vol 14, suplemento 1. Ver págs. 187, 196-7, 199, 219-220 (numeração eletrônica)

<http://www.psiquiatria.com.es/socidrogalcohol/alcohol2.pdf>

Assim, o uso diário de dissulfiram é terapêutica adjuvante, e deve ser sempre acompanhado por psicoterapia individual ou em grupo, e também se recomenda que o paciente frequente um grupo de Alcoólicos Anônimos (AA). O paciente, além disso, deve estar plenamente consciente dos efeitos adversos de dissulfiram, incluindo as reações alcoólicas ao haver ingestão de bebidas alcoólicas. Os especialistas da UNIFESP alertam sobre alguns aspectos que podem influir na decisão de tomar ou não dissulfiram: existência de comorbidades psiquiátricas; motivos do paciente durante a prescrição; empatia entre o terapeuta e o paciente; confiança no plano de tratamento proposto e compreensão adequada das metas terapêuticas por parte do paciente.

Aparentemente, neste caso em razão de valores três vezes maiores do que o limite superior do valor de referência para a gamaglutamiltransferase (masculino: 11U/L a 49U/L), ou seja, 169U/L, o paciente tem provável hepatopatia aguda ou crônica. É necessário estender testes de laboratório clínico e outros para melhor avaliar o comprometimento do fígado e outros órgãos. Ademais, as crises de abstinência

foram seguidas de quadros de alucinação, e assim, é possível a caracterização de comorbidade psiquiátrica, condição restritiva para uso de dissulfiram.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de dissulfiram 250 mg comprimido para este caso.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de dissulfiram 250 mg comprimido para [homem], 43 anos, posologia: “2 cps vo ao dia”, período de tratamento: “1 ano”. O prescritor informou que:

1. História clínica: “Paciente iniciou o uso de álcool aos 19 anos. Bebia 1 litro de vinho e cachaça diariamente. Iniciava o uso às 4 horas da manhã. Apresenta crises de abstinência e crises de auto e heteroagressividade. Refere perda de memória recente. Já vendeu vários objetos da casa para comprar bebida e drogas. Faz uso de crack e maconha frequentemente.”

2. Diagnósticos:

F10.2 [Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência],

F12.2 [Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - síndrome de dependência]

F14.2 [Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - síndrome de dependência]

F41.2 [Transtorno misto ansioso e depressivo]

3. Exames de laboratório: “Em 10/12/10: He: 5,20; Hb: 15,5; Ht: 45,0; leucócitos: 10.100; plaquetas: 251.000; glicemia: 70; TGO: 49; TGP: 29; GGT: 20; FA: 54”

4. Tratamentos realizados:

“Sertralina 100 mg/dia, tiamina 900 mg/dia, ácido fólico 5 mg/dia, haloperidol 5 mg/dia, naltrexona 50 mg/dia”

5. Plano terapêutico proposto: “Farmacológico: dissulfiram 500 mg/dia, não farmacológico: DA (desintoxicação aguda) com grupos psicoterápicos e terapia ocupacional.”

Não está claro se o paciente usa fármacos atualmente. O uso de dissulfiram deve ser realizado observando-se as seguintes literaturas:”

[Apresentou-se as considerações do BNF sobre dependência alcoólica e sobre dissulfiram, de Warren et al, de Diehl et al, de Elbreder et al, assim como as literaturas da revista Adicciones, todos mencionados no exemplo anterior]

“Assim, o uso diário de dissulfiram é terapêutica adjuvante, e deve ser sempre acompanhado por psicoterapia individual ou em grupo, e também se recomenda que o paciente frequente um grupo de Alcoólicos Anônimos (AA). O paciente, além disso, deve estar plenamente consciente dos efeitos adversos de dissulfiram, incluindo as reações alcoólicas ao haver ingestão de bebidas alcoólicas. Os especialistas da UNIFESP alertam sobre alguns aspectos que podem influir na decisão de tomar ou não dissulfiram: existência de comorbidades psiquiátricas; motivos do paciente durante a prescrição; empatia entre o terapeuta e o paciente; confiança no plano de tratamento proposto e compreensão adequada das metas terapêuticas por parte do paciente.

Aparentemente, neste caso em razão de valores de transaminases e de gamaglutamiltransferase nos limites de valor de referência normais, mas discretamente aumentado quanto a fosfatase alcalina não é possível avaliar a situação hepática pois a gamaglutamiltransferase que é mais específica não está alterada. Assim, é necessário a realização de testes de laboratório clínico e outros para melhor avaliar o comprometimento do fígado e outros órgãos, pois em razão do uso intensivo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas é provável que o paciente tenha danos em outros sistemas.

Embora o dissulfiram também seja empregado na dependência por cocaína, associado à metadona e buprenorfina, conforme informação abaixo, é indispensável examinar a literatura apresentada, pois parece elevada a dose prescrita de 1 comprimido de dissulfiram 250 mg 2 vezes ao dia, por 1 ano, conforme o BNF acima.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD, COMISIÓN CLÍNICA DE LA DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. INFORME SOBRE ALCOHOL; Madrid; Febrero de 2007. Ver págs. 135-137.

<http://www.pnsd.msps.es/Categoria2/publica/pdf/InformeAlcohol.pdf>

También

<http://www.pnsd.msps.es/Categoria2/publica/pdf/Informecocaina.pdf>

Fármacos que modifican el sistema dopaminérgico

Como ya se ha comentado en el apartado de farmacología, la cocaína aumenta los niveles de dopamina extracelular inhibiendo el transportador (DAT), y es este aumento de dopamina en el sistema mesocorticolímbico y específicamente en el núcleo acumbens, el responsable del efecto reforzador de la cocaína. Los dos tipos de receptores dopaminérgicos (D1-D2) son responsables de los efectos agudos y crónicos de la cocaína.

El uso crónico de cocaína produce una deplección de dopamina en el SNC. Así pues los fármacos que actúan sobre el sistema dopaminérgico han sido ampliamente estudiados como posibles dianas terapéuticas (Tabla 20).

TABLA 20. Fármacos dopaminérgicos para el tratamiento de la dependencia de cocaína.

Agonistas directos e indirectos	Agonistas parciales	Inhibidores de recaptación DA	Inhibidores de metabolismo DA	Antagonistas
Bromocriptina	Tergurida*	Amantadina	Selegilina	Haloperidol
Pergolida*		Mazindol*	Disulfiram	Flufenazina
Dextroanfetamina		Metilfenidato		Flupentixol*

Vanorexina*	Ritanserina*
Desipramina*	Risperidona
Bupropion	Ecopipam*

Fuente: Elaboración Comisión Clínica Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

* No disponibles en España (retirados del mercado, no comercializados, fármacos en investigación o comercializados en otros países).

Se han publicado diversas revisiones, algunas de ellas sistemáticas y analizadas con técnicas de metaanálisis sobre la eficacia de los distintos fármacos en el tratamiento de la dependencia de cocaína^{99, 100, 101, 102, 103, 104} por lo que en esta monografía sólo destacaremos los principales resultados y las ultimas investigaciones con nuevos fármacos.

De todos los fármacos dopaminérgicos estudiados, en la actualidad sólo parece confirmarse la eficacia del disulfiram. El disulfiram es un fármaco muy conocido en el tratamiento de la dependencia del alcohol por su acción inhibitoria de la aldehído deshidrogenasa, responsable de la acumulación de acetaldehído cuando se consume alcohol, y que provoca la llamada “reacción aversiva del disulfiram” (con aparición de sofocación, taquicardia, hipertensión etc,.. muy desagradable para el individuo).

Además, en los últimos años se ha observado que el disulfiram actúa en el SNC como un inhibidor de la dopamina beta-hidroxilasa, que es el enzima que convierte la dopamina en noradrenalina, por lo que aumenta la concentración de dopamina. Este efecto dopaminérgico es el que justifica su acción en el tratamiento de la dependencia de cocaína. En la actualidad ya disponemos de diversos estudios clínicos controlados que van confirmando la eficacia del disulfiram en el tratamiento de la dependencia de cocaína^{105, 106, 107}.

105 Carroll KM, Nich C, Ball SA, McCance E, Rounsavile BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*. 1998;93:713-27.

106 Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, Gordon LT, McCance-Katz EF, Frankforter T, Rounsaville BJ. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone maintained opioid addicts. *Addiction*. 2000; 95:219-28.

107 George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:1080-6.

Desse modo, a CFT não autoriza a aquisição de dissulfiram 250 mg comprimido para este caso, até que seja realizada avaliação clínica e de laboratório mais completa e exame da literatura acima referida. Aparentemente, o paciente também tem comorbidade psiquiátrica, que tem que ser levada em conta, pois é uma das condições que restringe o uso de dissulfiram.”

MONTELUCASTE R03DC03

Apenas 2 (16,7%) solicitações de montelukaste foram aprovadas, entre as 12 feitas no período de estudo (recusa de 10 [83,3%]). Os argumentos básicos de recusa estão expostos nos exemplos abaixo.

Primeiro exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de montelukaste (Singulair baby) 4 mg (grânulos orais), sachê para [sexo feminino], 1 ano. Conforme informações do prescritor:

“Broncopneumonia c/ broncoespasmo de repetição. Medicamento não existente na farmácia da UBS”.

Preliminarmente, embora se saiba ser difícil o diagnóstico de asma em crianças pequenas, deve-se, no entanto, tentar fazê-lo, aplicando, por exemplo, os critérios disponíveis em British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines

Network.May 2008. Revised 2009. Disponível em:

<http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>

Desse modo, com base em anamnese e exames completos, a criança pode ser frequentemente classificada em um dos 3 grupos: A- alta probabilidade - diagnóstico de asma provável; B- Baixa probabilidade - diagnóstico outro que asma provável; C- probabilidade média - diagnóstico incerto.

A solicitação não foi acompanhada de referência aos tratamentos já realizados, especialmente corticóides inalados, que são o tratamento básico de asma persistente, leve a moderada em menores de 2 anos.

Considere-se as seguintes observações extraídas da literatura recente sobre o montelucaste, cujo emprego não tem consenso para menores de 2 anos.

1º. BMJ Clinical Evidence, “o montelucaste oral para crianças com mais de 2 anos é provável ser benéfico”, mas as International Primary Care Respiratory Group Guidelines: Management of Asthma. Primary Care Respiratory Journal (2006) 15, 35-47, disponível gratuitamente em <http://www.thepcrj.org>, consideram que com base em dois estudos apenas não há prova suficiente para recomendar montelucaste como monoterapia em crianças entre 2 a 5 anos de idade e, ainda, o BMJ Clinical Evidence classifica o montelucaste como tratamento de efetividade desconhecida na asma não controlada por doses padrão de corticosteróides inalados.

2º. Wannmacher L. Tratamento medicamentoso da asma em crianças. Uso racional de medicamentos: Temas selecionados. Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde. Brasília: agosto de 2006; vol. 3, nº 9. p. 1-6,

Categorização de resultados de antiasmáticos de uso corrente em crianças

Profilaxia:

Benefício definido: Corticóides por inalação (beclometasona)

Benefício provável: Leucotrienos (montelucast oral em crianças acima de 2 anos de idade).

3°. AZPARREN ANDÍA A. **Lugar de los antileucotrienos en la terapéutica Infantil.** BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE NAVARRA 2009 enero febrero; 17 (1): 1-12. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/BIT+17+1.htm#comienzoContenido

“Montelukast 4 mg

Está indicado en el tratamiento del asma como **terapia adicional desde los 6 meses**, en pacientes con **asma persistente leve a moderada** no controlada suficientemente con corticoides inhalados y en quienes los agonistas beta 2 de acción corta “a demanda” proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

También puede ser una **opción de tratamiento alternativa** a los corticoides inhalados a dosis bajas para **pacientes a partir de 2 años de edad con asma persistente leve**, que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que haya requerido el uso de corticoides orales, y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar los corticoides inhalados.

También está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio, **a partir de los 2 años**.

Montelukast se puede administrar en pacientes pediátricos desde los 6 meses de edad. La experiencia en el uso en pacientes pediátricos de 6 a 12 meses de edad es limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia por debajo de los 6 meses de edad.

En el procedimiento de arbitraje, para justificar La indicación de **terapia combinada en niños de 6 meses a 2 años**, el laboratorio presentó datos de farmacocinética, de seguridad y la extrapolación a este grupo de edad de la eficacia demostrada en niños de más edad (2 a 5 años y 6 a 14 años). Se consideró que el efecto del montelukast sobre el asma fue modesto, pero constante en todo El espectro de variables y coherente con los resultados obtenidos en los estudios realizados con adultos y niños de más edad.

El *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) consideró que estos datos no eran muy sólidos y por ello, solicitó al laboratorio que en la ficha técnica del producto incluyera que:

Los datos de eficacia procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos de **6 meses a 2 años de edad** con asma persistente son limitados. Se debe evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento con montelukast después de 2 a 4 semanas. El tratamiento se debe suspender si no se observa respuesta.

En niños de 2 a 5 años, los datos aportados por El laboratorio no hicieron necesaria la inclusión en La ficha técnica de la advertencia anterior.

Para el uso de montelukast en monoterapia a partir de los 2 años, el CHMP consideró que esta indicación estaba suficientemente avalada por ensayos clínicos y estuvo de acuerdo en mantener la indicación.

En el caso del **asma inducida por el ejercicio**, resulta difícil evaluar la limitación de la actividad en niños muy pequeños (de menos de 2 años), por lo que el CHMP consideró que la indicación en este caso fuera para niños de 2 o más años.

Además, el CHMP sugirió al laboratorio que añadiera un párrafo en la ficha técnica:

En los pacientes de 2 a 5 años, la **broncoconstricción inducida por el ejercicio** puede ser la manifestación predominante del asma persistente que requiere el tratamiento con CI. Los pacientes deberán ser examinados al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento con montelukast. Si no se lograra una respuesta satisfactoria, habría que considerar la posibilidad de una terapia adicional o diferente.”

Assim, a CFT não autoriza o uso de montelucaste neste caso, uma vez que além de não existir estudos de efetividade deste antileucotrieno no tratamento da asma em menores de 2 anos como monoterapia, a situação clínica apresentada na solicitação não tem informação necessária. Aguarda-se a manifestação do prescriptor.”

Segundo exemplo

“Trata-se de solicitação extra-REMUME de Montelukaste 4 mg sachê baby para [sexo masculino], 2 a. 4m., 14,7 kg, 0,98 m.

1.História clínica: “Desde o 1º mês de vida com seguidas 9 internações posteriores. 1º mês de vida, 11 dias na UTI com ventilações mecânica, seguidos de tratamentos. Número de 9 vezes do ano. Uso de antibióticos. Tentativas de tratamento com inalação com B2, salbutamol, beclometasona 50mg, prednisolona. Hoje em uso de seretide 125/250mg – 2 jatos de 12/12 h, sem melhora satisfatória.”

2.Diagnóstico CID-10: “J45 [J45.9 – Asma não especificada]”

3.Exames de laboratório: “RX tórax com consolidação em H3 de HTX direito e consulta permanente.”

4.Tratamentos realizados: “Inalação com B2, prednisolona, beclometasona 50mg e salbutamol 100mg – spray oral, seretide 125/250mg.”

5.Plano terapêutico proposto: “Montelukaste 4mg – sachê – baby – por 1 ano.”

MONTELUKAST

Indications

prophylaxis of asthma, see notes above and Management of Chronic Asthma table;
symptomatic relief of seasonal allergic rhinitis in patients with asthma

Cautions

interactions: Appendix 1 (leukotriene receptor antagonists)

Side-effects

abdominal pain, thirst, headache, hyperkinesia (in young children); *less commonly* dry mouth, dyspepsia, oedema, dizziness, malaise, sleep disturbances, sleep-walking, abnormal dreams, anxiety, aggression, depression, paraesthesia, hypoaesthesia, seizures, arthralgia, myalgia, epistaxis, bruising, pruritus; *rarely* palpitation, tremor, bleeding; *very rarely* hepatic disorders, hallucinations, suicidal thoughts and behaviour, disorientation, Churg-Strauss syndrome (see notes above), erythema nodosum, erythema multiforme

Dose

Prophylaxis of asthma, adult and child over 15 years, 10 mg once daily in the evening; child 6 months–6 years 4 mg once daily in the evening, 6–15 years 5 mg once daily in the evening

Seasonal allergic rhinitis, adult and child over 15 years, 10 mg once daily in the evening

Management of chronic asthma

Important

Start at **step most appropriate** to initial severity; before initiating a new drug consider whether diagnosis is correct, check compliance and inhaler technique, and eliminate trigger factors for acute exacerbations

Advice on the management of chronic asthma is based on the recommendations of the British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (updated January 2012); updates available at www.brit-thoracic.org.uk

Child under 5 years(1)

Step 1: occasional relief bronchodilator

Short-acting beta₂ agonist as required (not more than once daily)

Note

Preferably by inhalation (less effective and more side-effects when given by mouth)

Move to step 2 if needed more than twice a week, or if night-time symptoms at least once a week, or if exacerbation in the last 2 years

Step 2: regular preventer therapy

Inhaled short-acting beta₂ agonist as required

plus

Either regular standard-dose(2) inhaled corticosteroid

Or (if inhaled corticosteroid cannot be used) leukotriene receptor antagonist

Step 3: add-on therapy**Child under 2 years:**

Refer to respiratory paediatrician

Child 2–5 years:

Inhaled short-acting beta₂ agonist as required

plus

Regular inhaled corticosteroid in standard dose(2)

plus

Leukotriene receptor antagonist

Step 4: persistent poor control

Refer to respiratory paediatrician

Stepping down

Regularly review need for treatment

Lung-function measurements cannot be used to guide management in those under 5 years

Standard-dose inhaled corticosteroids

Beclometasone dipropionate or **budesonide** 100–400 micrograms twice daily; child under 12 years 100–200 micrograms twice daily

Fluticasone propionate 50–200 micrograms twice daily; child 4–12 years 50–100 micrograms twice daily

Mometasone furoate 400 micrograms as a single dose in the evening or in 2 divided doses; child under 12 years not recommended

Note Dose adjustments may be required for some inhaler devices, see under individual preparations, section 3.2

Aparentemente o decurso clínico desta criança assinala que está na etapa 3 (ver BNF acima), embora não se informou qual a terapêutica em uso neste momento. Montelukaste na situação deste paciente pode ser terapêutica adicional a beta-agonista de ação curta inalável quando necessário e o uso de dose padrão de corticosteroide inalável porque a criança está em torno de 2 anos.

Solicita-se à prescritora entrar em contato com a Dra. [...], pediatra pneumologista, da Saúde da Criança, e-mail [...], tel. [...].

Desse modo, a CFT não autoriza, no momento, a aquisição de montelukaste 4 mg comprimido mastigável.”

LATANOPROST S01EE01 E TRAVOPROST S01EE04

As solicitações de fármacos para o tratamento de glaucoma foram feitas somente em 2008, e a maioria não foi aprovada pela CFT (5 [71,4%] de 7 solicitações de latanoprost, e 20 [95,2%] de 21 solicitações de travoprost), tendo em vista que a dispensa desses produtos era feita por meio de protocolo estabelecido pela SES-SP, que seguia, à época, os mesmos fluxos do Programa de Medicamentos Excepcionais (alto custo).

Apresenta-se exemplo relacionado a estas prostaglandinas análogas.

Exemplo

“**Assunto:** Solicitação Extra-Remume de latanoprost/Xalatan para [homem, sem menção de idade, peso e altura]

A responsabilidade de fornecimento de medicamentos de alto custo para glaucoma, como este caso, ainda carece de definição pelo SUS. Estamos empenhados em colocar essa discussão sempre na pauta junto aos gestores estadual e federal. Portanto, enquanto não temos melhor solução, estamos avaliando as solicitações exclusivas dos pacientes tratados e acompanhados em nossa rede, de acordo com a Portaria SMS.G 071/2004. Solicita-se o preenchimento do número do prontuário.

A Comissão Farmacoterapêutica em conjunto com a Área Técnica de Saúde Ocular entendem que é necessário maiores informações a respeito da condição clínica da paciente:

TIPO DE GLAUCOMA?

OD=   OE=

O paciente já faz uso de maleato de timolol 0,5%

OD=   S   N   OE=   S   N

Qual é a pressão ocular com o uso do maleato de timolol 0,5%

OD=   mmhg   OE=   mmhg

Qual é a pressão ocular após associação de maleato de timolol 0,5% com tartarato de brimonidina?

OD=   OE=

Qual é a pressão alvo desejada?

OD=   mmhg   OE=   mmhg

O paciente é cardiopata?

S   N

O paciente tem asma?

S   N

Escavação papilar.

OD=   OE=

Campimetria

OD=   OE=

Ass. do médico e CRM

8.2.5 Lista dos fármacos menos solicitados (abaixo de 6 vezes no período 2008 - 2013)

Optou-se por não apresentar os argumentos de indeferimento de 288 solicitações (24,5%) de um total de 1.174, em razão da enorme variedade de fármacos solicitados e porque tiveram pouco interesse dos prescritores.

Do total de 288 solicitações, foram aprovadas 73 (25,3%) e indeferidas 215 (74,7%), porcentagens distintas dos fármacos solicitados seis vezes ou mais, que foram, respectivamente, 46% e 54%.

**Fármacos solicitados, cinco vezes ou menos (N = 288 solicitações; 24,5%),
segundo ATC e resultado de autorização para aquisição,
de um total de 1.174 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2008 - 2013**

ATC / FÁRMACO	NÚMERO DE SOLICITAÇÕES NO PERÍODO	RESULTADO DE AUTORIZAÇÃO	
		A (%)	NA (%)
A02BA02 ranitidina	2		2
A02BC01 omeprazol	2		2
A02BC02 pantoprazol	1		1
A02BC03 lansoprazol	1	1	
A02BC04 rabeprazol	1		1
A02BC05 esomeprazol	2	1	1
A03AA04 mebeverina	1		1
A03AX04 pinavério	1		1
A03FA03 domperidona	4	1	3
A03FA04 bromoprida	2		2
A04AA01 ondansetrona	1		1
A05BA aspartato de ornitina	1	1	
A05BA03 silimarina	1		1
A06AD16 manitol	1	1	
A08AA10 sibutramina	2		2

A08AB01 orlistate	5		5
A10AB01 insulina NPH	1		1
A10AB05 insulina aspart	5	2	3
A10AE04 insulina lispro + A10AD04 insulina lispro protamina	1	1	
A10BB12 glimepirida	2		2
A10BF01 acarbose	1		1
A10BG02 rosiglitazona	2		2
A10BH01 sitagliptina	5		5
A10BX04 exenatida	1		1
A10BX07 liraglutida	2		2
A11A luteína zeaxantina	1	1	
A11A polivitamínico	2	2	
A11DA03 benfotiamina	1		1
A11DB tiamina + piridoxina + cianocobalamina	1		1
A11HA03 alfatocoferol	1	1	
A11JB carbonato de cálcio + colecalfiferol	2	1	1
A12BA02 citrato de potássio	1	1	
A12CA01 cloreto de sódio	1	1	
B01AA04 femprocumona	1	1	
B01AB01 heparina	2		2
B01AB05 enoxaparina	5	1	4
B01AC05 ticlopidina	1		1
B01AE07 dabigatrana	2		2
B01AF01 rivaroxabana	2		2
B03AA05 cloreto férrico	1		1
B03AB04 hidróxido de ferro	3		3
B03AC hidróxido de ferro III	1		1
B03BA03 hidroxocobalamina	3	1	2
B03BA53 citidina + uridina +	1		1

hidroxocobalamina			
B03XA01 eritropoetina	2	1	1
B06AA03 hialuronidase	1	1	
C01DA07 propatilnitrato	3		3
C01EB09 ubidecarenona	1		1
C02DB01 hidralazina	1	1	
C04AD03 pentoxifilina	5		5
C04AX aminaftona	3		3
C05CA51 Rutósido + extrato seco de castanha da índia + extrato seco de miroton	1		1
C05CA54 cumarina + troxerrutina	2	1	1
C07AG02 carvedilol	1	1	
C08DB01 diltiazem	1		1
C09CA03 valsartana	1		1
C09DA08 olmesartana medoxomila	1		1
C09DB01 valsartana + anlodipino	1		1
C09XA02 alisquireno	1		1
C10AA07 rosuvastatina	3		3
C10AC01 colestiramina	2	1	1
C10AX09 ezetimiba	4	1	3
C10BA06 ezetimiba + rosuvastatina	1		1
D01AC08 cetoconazol	2	2	
D01AE14 ciclopirox	1		1
D02AX ureia	1	1	
D03BA52 colagenase + cloranfenicol	2		2
D05BB02 acitretina	1	1	
D06AX04 neomicina	1	1	

D06AX09 mupirocina	1	1	
D06BB03 aciclovir	1		1
D07AC01 betametasona + B06AA03 hialuronidase	1		1
D07AC21 halobetasol	1		1
D07AD01 clobetasol	1	1	
D11AH01 tacrolimo	5		5
D11AX ácido glicólico	1		1
D11AX ácido nítrico	1		1
D11AX protetor solar	2	1	1
D11AX01 minoxidil	1		1
D11AX22 aminobenzoato de potássio	1		1
G03AA05 estradiol + noretisterona	1		1
G03AC09 desogestrel	1		1
G03CA04 estriol	2	2	
G03CX01 tibolona	2		2
G03DA04 progesterona	2		2
G03GB02 clomifeno	1		1
G03HA01 ciproterona	1		1
G04BD08 solifenacina	3	3	
G04CA01 alfuzosina	1	1	
G04CA52 tansulosina + dutasterida	3		3
G04CB02 dutasterida	1		1
H02AB08 triancinolona	2		2
H05BX02 paricalcitol	1	1	
<i>Harpagophytum procumbens</i>	3		3
J01CA04 amoxicilina	1		1
J01CE02 fenoximetilpenicilina	1		1
J01DD04 ceftriaxona	2		2
J01DH51 imipenem	1		1

J01GB03 gentamicina	1		1
J01GB06 amicacina	1	1	
J01XA02 teicoplanina	1	1	
J04AB02 rifampicina	1		1
J04AC01 isoniazida	1		1
J04BA02 dapsona	3	3	
J07X imunoterápico	1		1
L01XC02 rituximabe	1	1	
L01XX35 anagrelida	1	1	
L02BB01 flutamida	1		1
L02BG03 anastrozol	2		2
L04AA06 micofenolato de sódio	1		1
L04AC07 tocilizumabe	3		3
IS01ED51 latanoprost + timolol	1	1	
M01AC06 meloxicam	1		1
M01AC56 diacereína + meloxicam	1		1
M03AX01 toxina botulínica	1		1
M03BX08 ciclobenzaprina	2		2
M04AC01 colchicina	1		1
M05BA06 ibandronato de sódio	1		1
M09AX01 ácido hialurônico	5		5
Melilotus officinalis	1		1
N02AA01 morfina	1		1
N02AA05 oxicodona	1		1
N03AA03 primidona	1	1	
N03AF01 carbamazepina	2	2	
N03AG01 divalproato de sódio	3		3
N03AX09 lamotrigina	1	1	
N03AX11 topiramato	1	1	

N03AX14 levetiracetam	1	1	
N05AF05 zuclopentixol	1		1
N05AH03 olanzapina	1	1	
N05AH04 quetiapina	1		1
N05AL01 sulpirida	1		1
N05AL05 amisulprida	1		1
N05AX08 risperidona	3	3	
N05AX12 aripiprazol	1		1
N05AX13 paliperidona	1		1
N05BA06 lorazepam	1	1	
N05BA09 clobazam	3	1	2
N05CF02 zolpidem	4		4
N06AA02 imipramina	1		1
N06AB08 fluvoxamina	2		2
N06AB10 escitalopram	3		3
N06AX05 trazodona	1		1
N06AX11 mirtazapina	5		5
N06AX18 reboxetina	2		2
N06AX21 duloxetina	3	1	2
N06DA03 rivastigmina	3		3
N07AB02 betanecol	2		2
N07BA03 vareniclina	1		1
N07CA01 betaistina	2	1	1
N07CA02 cinarizina	1	1	
<i>Oryza sativa</i> fermentado por <i>Monascus purpureus</i>	1		1
P01BA02 hidroxiclороquina	2		2
<i>Psyllium plantago</i>	1		1
R01AD08 fluticasona	1		1
R01AD53 dexametasona + cobalamina	1		1
R03AC18 indacaterol	2	1	1
R03AK06	2		2

fluticasona + salmeterol			
R03AK06 salmeterol + fluticasona	5		5
R03BA01 beclometasona	1	1	
R03BA02 budesonida	2	1	1
R03BB04 tiotrópio	1		1
R06AX17 cetotifeno	1		1
S01EC01 acetazolamida	2	2	
S01EC03 dorzolamida	1	1	
S01EE03 bimatoprost	2	1	1
S01XA18 ciclosporina	2	1	1
S03D carboximetilcelulose	1	1	
Timomodulina	1		1
V03AE01 poliestirenosulfonato de cálcio	2		2
V06DB ácido gamalinoleico	1		1
V07AB água destilada	1	1	
TOTAL	288	73 (25,3%)	215 (74,7%)

8.2.6 Apresentação dos fármacos solicitados de 2008 a 2013, ano a ano.

Produziu-se dois tipos de informação:

- Tabela contendo os principais fármacos solicitados, três vezes ou mais, segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização;
- Gráfico que mostra os fármacos não autorizados segundo motivo, e porcentagem, de acordo com as categorias da pesquisa;

8.2.6.1 Dados de 2008

Principais fármacos solicitados, três vezes ou mais (N=71 solicitações; 57,2%), segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização, de um total de 124 solicitações

NOME / ATC	CID-10	RESULTADO	MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO

baclofeno M03BX01	G80	NA	1 – Não há prova suficiente na literatura
baclofeno	G80	NA	1
baclofeno	G80;F72	NA	1
clopidogrel B01AC04	I77.9	NA	1
clopidogrel	I77.9	A	
clopidogrel	I70;K25.0;K26.0	NA	1
gabapentina N03AX12	B24;G64	A	
gabapentina	G62.9	A	
gabapentina	I10;E10;G63.2	NA	4 – Informação clínica insuficiente
insulina detemir A10AE05; insulina aspart A10AB05	E10	NA	4
insulina detemir; insulina aspart	E10	NA	4
insulina glargina A10AE04	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10;I10;G99.0	NA	4
latanoprost S01EE01	H40	NA	4
latanoprost	H40	A	
latanoprost	H40	A	
latanoprost	H40	NA	3 – Disponível na SES
latanoprost	H40	NA	3
latanoprost	H40	NA	3
latanoprost	H40	NA	3
montelucaste R03DC03	J45.9	NA	9 – Paciente não acompanhado na SMS
montelucaste	J45.9	NA	9
montelucaste	J40	NA	1
oxcarbazepina N03AF02	G40	A	
oxcarbazepina	G40	NA	10 – Erro de prescrição
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxibutinina G04BD04	Q06.9;N31.9	NA	1

[illegible]

travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
travoprost	H40	NA	3
Total	71 solicitações		

Descrição das CID referidas:

B24; G64 – B24 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada / G64 Outros transtornos do sistema nervoso periférico;
E10 – Diabetes mellitus insulino dependente;
E10; I10; G99.0 – E10 Diabetes mellitus insulino dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / G99.0*Neuropatia autonômica em doenças endócrinas e metabólicas;
F33.9 – Transtorno depressivo recorrente sem especificação;
F41.0 – Transtorno de pânico [ansiedade paroxística episódica];
G40 – Epilepsia;
G40.9 – Epilepsia, não especificada;
G62.0; Y41.1 – G62.0 Polineuropatia induzida por drogas / Y41.1 Drogas antimicobacterianas;
G62.9 – Polineuropatia não especificada;
G80 – Paralisia cerebral;
G80; F72 – G80 Paralisia cerebral / F72 Retardo mental grave;
H40 – Glaucoma;
I10; E10; G63.2 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E10 Diabetes mellitus insulino dependente / G63.2 *Polineuropatia diabética (E10E14+ com quarto caractere comum .4);
I70; K25.0; K26.0 – I70 Aterosclerose / K25.0 Úlcera gástrica – aguda com hemorragia / K26.0 Úlcera duodenal –aguda com hemorragia;
I77.9 – Afecções de artérias e arteríolas, não especificadas;
J40 – Bronquite não especificada como aguda ou crônica;
J45.9 – Asma, não especificada;
Q06.9; G91; N31.9 – Q06.9 Malformação congênita não especificada da medula espinal / G91 Hidrocefalia / N31.9 Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga;

brimonidina	H40	A	
diosmina + hesperidina C05CA53;	I87.2;H40.2	NA	1 – Não há prova suficiente na literatura
diosmina; hesperidina	I83	NA	1
diosmina; hesperidina	I87.2	NA	1
doxazosina C02CA04; finasterida G04CB01	N40	NA	4 - Informação clínica insuficiente
doxazosina C02CA04	N40	NA	4
doxazosina	R35	NA	4
doxazosina	N42.0;I10;E11	A	
doxazosina	N40	NA	4
doxazosina	N40	NA	4
enoxaparina B01AB05	I74.3	NA	7 - Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)
enoxaparina	O26.9	A	
enoxaparina	I74.3	NA	6 - Fármaco desnecessário
gabapentina N03AX12	G99.0	A	
gabapentina	I10;E10;G63.2	A	
gabapentina	B23.8	NA	3 - Disponível na SES
insulina aspart A10AB05	E10	NA	4
insulina detemir A10AE05; insulina aspart A10AB05	E10	NA	4
insulina detemir	E10	NA	1
insulina glargina; insulina lispro A10AB04	E10	NA	4
insulina glargina A10AE04	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	6
insulina glargina	E10	NA	1
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	1
insulina glargina	E10	NA	1
losartana C09CA01	I10	A	

losartana	I10;E78;E66; R73.9	A	
losartana	I10;I25.9	A	
oxcarbazepina N03AF02	G40.9	NA	4
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxibutinina G04BD04	Q43.1;N39.4	A	
oxibutinina	Q06.9;Q03	A	
oxibutinina	R32	NA	11 - Não há prova suficiente na literatura e informação clínica insuficiente
piridoxina A11HA02	A16.9;G62.0; Y41.1	A	
piridoxina	G62.0;Y41.1	A	
piridoxina	G62.0;Y41.1	A	
piridoxina	G62.0;Y41.1	A	
piridoxina	G62.0;Y41.1	A	
piridoxina	G62.0;Y41.1	A	
Total	47 solicitações		

Descrição das CID referidas:

A16.9; G62.0; Y41.1 – A16.9 Tuberculose respiratória, não especificada, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica / G62.0 Polineuropatia induzida por drogas / Y41.1 Drogas antimicobacterianas
 B23.8 – Doença pelo HIV resultando em outras afecções especificadas
 E10 – Diabetes mellitus insulino dependente
 G40.9 – Epilepsia, não especificada
 G62.0; Y41.1 – G62.0 Polineuropatia induzida por drogas / Y41.1 Drogas antimicobacterianas
 G99.0* – Neuropatia autonômica em doenças endócrinas e metabólicas
 H40 – Glaucoma
 I10 – Hipertensão essencial (primária)
 I10; E10; G63.2 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E10 Diabetes mellitus insulino dependente / G63.2* Polineuropatia diabética (E10E14+ com quarto caractere comum .4)
 I10; E78; E66; R73.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / E66 Obesidade / R73.9 Hiperglicemia não especificada
 I10; I25.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.9 Doença isquêmica crônica do coração não especificada

I74.3 – Embolia e trombose de artérias dos membros inferiores
 I83 – Varizes dos membros inferiores
 I87.2 – Insuficiência venosa (crônica) (periférica)
 I87.2; H40.2 – I87.2 Insuficiência venosa (crônica) (periférica) / H40.2 Glaucoma primário de ângulo fechado
 N40 – Hiperplasia da próstata
 N42.0; I10; E11 – N42.0 Cálculo da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária) / E11 Diabetes mellitus não insulino dependente
 O26.9 – Afecções ligadas a gravidez, não especificadas
 Q06.9; Q03 – Q06.9 Malformação congênita não especificada da medula espinal / Q03 Hidrocefalia congênita
 Q43.1; N39.4 – Q43.1 Doença de Hirschsprung / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas
 R32 – Incontinência urinária não especificada
 R35 – Poliúria

Gráfico 5. Fármacos não autorizados para aquisição (N=52;56,52%), segundo motivo, de um total de 92 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2009

8.2.6.3 Dados de 2010

Principais fármacos solicitados, três vezes ou mais (N=89 solicitações; 55,3%), segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização, de um total de 161 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2010

NOME / ATC	CID-10	RESULTADO	MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO
baclofeno M03BX01	G82	A	
baclofeno	G82.4;G95.0; E66;Q07.0	A	
baclofeno	S06;G81	NA	4 – Informação clínica insuficiente
baclofeno	I64	NA	1 – Não há prova suficiente na literatura
clopidogrel B01AC04	I10;I20;I25.1; I64;Z95.5	A	
clopidogrel	G46	NA	6 - Fármaco desnecessário
clopidogrel	Z95.5	A	
clopidogrel	Z95.5	NA	4
clopidogrel	I20.9	A	
clopidogrel	Z95.5	NA	10 - Erro de prescrição
clopidogrel	G46;I10;E14; E78;F20.9	NA	1
dissulfiram N07BB01	F10.2	NA	10
dissulfiram	F10.2	NA	10
dissulfiram	F10.2	NA	10
dissulfiram	F10.2	NA	10
dissulfiram	F10.2;F60.4; F70	NA	10
dissulfiram	F10.2;F12.2; F14.2;F41.2	NA	10
dissulfiram	F10.2;F33.2; F60.3	NA	10
doxazosina C02CA04; finasterida G04CB01	N40;I10	A	
doxazosina; finasterida	N40;I10	A	

doxazosina C02CA04	N40;N41.1	A	
doxazosina	N40;I10;E11	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	C61;I10	NA	5 - Fornecimento CACON
glicosamina M01AX05; condroitina M01AX25	M17.9	NA	1
glicosamina; condroitina	M17.0	NA	1
glicosamina; condroitina	M15	NA	1
glicosamina; condroitina	M15	NA	1
glicosamina; condroitina	M15	NA	1
glicosamina; condroitina	M15	NA	1
glicosamina; condroitina	M17.0	NA	1
glicosamina; condroitina	F32.2;M54.2; M54.3;M54.5	NA	1
glicosamina; condroitina	M15	NA	1
hilano M01AX	M17.9	NA	7 - Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)
hilano	M17.1	NA	7
hilano	M17.9	NA	7
hilano	M17.1	NA	7
insulina detemir A10AE05; insulina lispro A10AB04	E10	NA	7
insulina detemir A10AE05	E10;E10.3; E78;I10	NA	7
insulina detemir	E10	NA	8 - Solicitação de Parecer de Área Técnica
insulina glargina A10AE04; insulina lispro A10AB04	E10	NA	8
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4

insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10;K72; K73.2	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4
insulina glargina A10AE04	E11;I10; E01.8;G11.2	NA	7
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	7
insulina glargina	E10	NA	7
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	7
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	7
insulina glargina	E10;I10	NA	4
insulina lispro A10AB04	E10	NA	4
insulina lispro	E10	NA	1
insulina lispro	E10	NA	7
losartana C09CA01	I10	NA	4
losartana	I10;E11;E66; E78;K20	A	
losartana	I10;I50;E78	NA	2 - Consta da REMUME
oxcarbazepina N03AF02	G80;G40	A	
oxcarbazepina	G40.3	A	
oxcarbazepina	O94;G80.9; G40.9	NA	7
oxibutinina G04BD04; sorbitol A06AG07; laurilsulfato de sódio A06AG11	G82	A	
oxibutinina G04BD04	Y24.9;N39.0; N31	A	
oxibutinina	N39.4	A	
oxibutinina	G82;N31;	A	

	M41;N39.0		
tramadol N02AX02	M80;J44.0	NA	7
tramadol	E10.6;G99.0	NA	7
tramadol	M19.9	A	
venlafaxina N06AX16; nortriptilina N06AA10; lamotrigina N03AX09	B23.8;F14.9	NA	1
venlafaxina N06AX16; trazodona N06AX05	F32	NA	4
venlafaxina N06AX16	F33.9	A	
venlafaxina	F33.9	A	
venlafaxina	F33.2	NA	7
venlafaxina	G13.0;F41.2	NA	7
venlafaxina	F33.9	NA	6
venlafaxina	F33.9	NA	6
venlafaxina	B23.8;F14.9	NA	1
zolpidem N05CF02; fibra alimentícia A06AC; metformina A10BA02	I10;E11;F32; F51.9	NA	5
zolpidem N05CF02	F51.9;F13.2	NA	4
zolpidem	F51.0	NA	4
Total	89 solicitações		

Descrição das CID referidas:

B23.8; F14.9 – B23.8 Doença pelo HIV resultando em outras afecções especificadas / F14.9 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína – transtorno mental ou comportamental não especificado

C61; I10 – C61 Neoplasia maligna da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente

E10.6; G99.0 – E10.6 Diabetes mellitus insulino-dependente – com outras complicações especificadas / G99.0* Neuropatia autonômica em doenças endócrinas e metabólicas

E10; E10.3; E78; I10 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / E10.3+ Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10; I10 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10; K72; K73.2 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / K72 Insuficiência hepática não classificada em outra parte / K73.2 Hepatite crônica ativa, não classificada em outra parte

E11; I10; E01.8; G11.2 – E11 Diabetes mellitus não-insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E01.8 Outros transtornos tireoidianos e afecções associadas, relacionados com a deficiência de iodo / G11.2 Ataxia cerebelar de início tardio

F10.2 – Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool – síndrome de dependência

F10.2; F12.2; F14.2; F41.2 – F10.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool – síndrome de dependência / F12.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinoides – síndrome de dependência / F14.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína – síndrome de dependência / F41.2 Transtorno misto ansioso e depressivo

F10.2; F33.2; F60.3 – F10.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência / F33.2 Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos / F60.3 Transtorno de personalidade com instabilidade emocional

F10.2; F60.4; F70 – F10.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência / F60.4 Personalidade histriônica / F70 Retardo mental leve

F32 – Episódios depressivos

F32.2; M54.2; M54.3; M54.5 – F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / M54.2 Cervicalgia / M54.3 Ciática / M54.5 Dor lombar baixa

F33.2 – Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

F33.9 – Transtorno depressivo recorrente sem especificação

F51.0 – Insônia não orgânica

F51.9; F13.2 – F51.9 Transtorno do sono devido a fatores não-orgânicos não especificados / F13.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos - síndrome de dependência

G13.0; F41.2 – G13.0* Neuromiopia e neuropatia paraneoplásicas / F41.2 Transtorno misto ansioso e depressivo

G40.3 – Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

G46 – Síndromes vasculares cerebrais que ocorrem em doenças cerebrovasculares

G46; I10; E14; E78; F20.9 – G46 Síndromes vasculares cerebrais que ocorrem em doenças cerebrovasculares / I10 Hipertensão essencial (primária) / E14 Diabetes mellitus não especificado / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / F20.9 Esquizofrenia não especificada

G80; G40 – G80 Paralisia cerebral / G40 Epilepsia

G82 – Paraplegia e tetraplegia

G82.4; G95.0; E66; Q07.0 – G82.4 Tetraplegia espástica / G95.0 Siringomielia e siringobulbia / E66 Obesidade / Q07.0 Síndrome de Arnold-Chiari

G82; N31; M41; N39.0 – G82 Paraplegia e tetraplegia / N31 Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte / M41 Escoliose / N39.0 Infecção do trato urinário de localização não especificada

I10 – Hipertensão essencial (primária)

I10; E11; E66; E78; K20 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E11 Diabetes mellitus não-insulino-dependente / E66 Obesidade / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / K20 Esofagite

I10; E11; F32; F51.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E11 Diabetes mellitus não-insulino-dependente / F32 Episódios depressivos / F51.9 Transtorno do sono devido a fatores não-orgânicos não especificados

I10; I20; I25.1; I64; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20 Angina pectoris / I25.1 Doença aterosclerótica do coração / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; I50; E78 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I50 Insuficiência cardíaca / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

I20.9 – Angina pectoris, não especificada

I64 – Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

M15 – Poliartrose

M17.0 – Gonartrose primária bilateral

M17.1 - Outras gonartroses primárias

M17.9 – Gonartrose não especificada

M19.9 – Artrose não especificada

M80; J44.0 – M80 Osteoporose com fratura patológica / J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior

N39.4 – Outras incontinências urinárias especificadas

N40 – Hiperplasia da próstata

N40; I10 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária)

N40; I10; E11 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária) / E11 Diabetes mellitus não-insulino-dependente

N40; N41.1 – N40 Hiperplasia da próstata / N41.1 Prostatite crônica

O94; G80.9; G40.9 – O94 Sequelas de complicações da gravidez, parto e puerpério / G80.9 Paralisia cerebral infantil não especificada / G40.9 Epilepsia, não especificada

S06; G81 – S06 Traumatismo intracraniano / G81 Hemiplegia

Y24.9; N39.0; N31 – Y24.9 Disparo de outra arma de fogo e de arma de fogo não especificada, intenção não determinada – local não especificado / N39.0 Infecção do trato urinário de localização não especificada / N31 Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte

Z95.5 – Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

Gráfico 6. Fármacos não autorizados para aquisição (N=119;73,91%), segundo motivo, de um total de 161 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2010

8.2.6.4 Dados de 2011

Principais fármacos solicitados, três vezes ou mais (N= 195 solicitações; 71,7%), segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização, de um total de 272 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2011

NOME / ATC	CID-10	RESULTADO	MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO
baclofeno M03BX01	S12.2;G81.9	A	
baclofeno	G11.4	A	
baclofeno	G80.0;J45.9; Z93.1	NA	4 - Informação clínica insuficiente
bupropiona N06AX12	F33.2	NA	1 - Não há prova suficiente na literatura
bupropiona	F31.9	NA	10 - Erro de prescrição
bupropiona	F32.9;F41.9	NA	10
bupropiona	F32.2	NA	10

bupropiona	F33.9;F34.1; F41.0;F60.3	NA	7 - Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)
cilostazol B01AC23	I70.9	NA	11 - Não há prova suficiente na literatura e informação clínica insuficiente
cilostazol	E14.5;I70.2	NA	1
cilostazol	E10.4;E10.5	NA	7
cilostazol	I73.1;I73.0	NA	10
cilostazol	E10.4;E10.5	NA	10
cilostazol	E10.4;E10.5; I70.2	NA	10
cilostazol	I70.2;I83.2	NA	11
cilostazol	E14.4;I70.2; I69.4	NA	11
cilostazol	E14;R63.5	A	
cilostazol	V09.9;S85.9	NA	7
cilostazol	E10.5;I70.2	NA	10
cilostazol	I70.2;I10; E78.5	A	
cilostazol	E11.5;I70.2; E78.5	NA	10
cilostazol	E10.4;E10.5	NA	1
cilostazol	E10.4;E10.5; R63.5	NA	7
cilostazol	E10.5;I70.2	NA	1
cilostazol	I10;E10.4; E10.5	A	
cilostazol	I10;E10.4; E10.5	NA	1
cilostazol	I10;E10.5; E78.5	NA	10
cilostazol	E10.4;E10.5; I70.2	NA	10

cilostazol	I70.2;I10	NA	1
cilostazol	I70.2;I83.2	NA	1
cilostazol	E10.4;E10.5	NA	10
clopidogrel B01AC04; glimepirida A10BB12; sitagliptina A10BH01	E11	NA	7
clopidogrel B01AC04	I10;E11;I25.2; I64;E78.5	A	
clopidogrel	I64	NA	1
clopidogrel	R56;G81;A15; E43;R52.2;I64	NA	11
clopidogrel	E66.0;I20.9; I10;Z95.5	NA	1
clopidogrel	I20.9;I25.2; Z95.5	A	
clopidogrel	I10;E78;I25; I73.8	A	
clopidogrel	I64;G45;G40	A	
clopidogrel	I10;I25;Z95.5; K57;C46.7	A	
clopidogrel	I10;I67	NA	7
clopidogrel	I10;E78;I20; I21.9;Z95.5	NA	6 - Fármaco desnecessário
clopidogrel	I64;G46	NA	1
clopidogrel	I10;I20.9; I50.9;I21.9	NA	1
darifenacina G04BD10	N31	NA	7
darifenacina	N31R32	NA	7
darifenacina	N32.8	NA	7
darifenacina	N31;N41.1	NA	7
diacereina G04BD10; meloxicam M01AC56	M17.0;M47	NA	1
diacereina M01AX21	M17.0;M23.8	NA	1
diacereina	M47	NA	1
diacereina	M16.0;M17.0	NA	1
diacereina	M15.9	NA	1

diacereina	M19.0	NA	1
diacereina	M51.0;M54.5; G55.1	NA	1
doxazosina C02CA04; oxibutinina G04BD04	N40;N35	A	
doxazosina C02CA04	N40;I10	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;I10;E11.9	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;R52	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;R52	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40;K40	A	
doxazosina	N32	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
ezetimiba C10AX09	E78.0;I10; I25.2	A	

ezetimiba	E11	NA	9 - Paciente não acompanhado na SMS
ezetimiba + rosuvastatina C10BA06	I25.2;I35.0; Z95.5	NA	11
finasterida G04CB01; doxazosina C02CA04; oxibutinina G04BD04	N40;I10	A	
finasterida G04CB01; doxazosina C02CA04	N40	A	
finasterida G04CB01	N40	NA	4
finasterida	N40	A	
finasterida	S32.0;M54.4	NA	4
finasterida	N40;I10;E78.5	NA	7
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
glicosamina M01AX05; condroitina M01AX25	M17.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M17.1	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.9;M17.0; I10;E78.5; I51.9	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.8	NA	7
glicosamina; condroitina	E66.0;M17.0; M19.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M17.0	NA	7
glicosamina; condroitina	E10;I10;E66; M17.4	NA	7
glicosamina; condroitina	M19.9	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M15	NA	7
glicosamina; condroitina	M17.9	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.8	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.1;M15.2; M15.8	NA	7

glicosamina; condroitina	M19.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M17.0	NA	7
glicosamina M01AX05	M17.0	NA	7
<i>Harpagophytum procumbens</i>	M15.9	NA	8 - Solicitação de Parecer de Área Técnica
<i>Harpagophytum procumbens</i>	M15.9	NA	8
<i>Harpagophytum procumbens</i>	M15.9	NA	8
insulina aspart A10AB05	E10	NA	7
insulina detemir A10AE05; insulina lispro A10AB04; vildagliptina A10BH02	E10	NA	8
insulina detemir A10AE05; insulina lispro A10AB04	E10	A	
insulina detemir + insulina lispro	E10	NA	8
insulina detemir A10AE05	E10	A	
insulina glargina A10AE04; insulina lispro A10AB04	E10	NA	8
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	8
insulina glargina; insulina lispro	E10	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10;K74;Z94.4	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	9
insulina glargina A10AE04	E10	NA	8

insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	9
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	6
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	A	
insulina glargina	E10	NA	4
insulina glargina	E10	NA	8
insulina glargina	E10	NA	8
insulina lispro A10AB04; insulina glargina A10AE04	E10	NA	4
insulina lispro; insulina glargina	E10	NA	8
insulina lispro; insulina glargina	E10	NA	8
insulina lispro; insulina glargina	E10.3;E78.0	A	
insulina lispro; insulina glargina	E10.9	NA	4
insulina lispro; insulina glargina	E10.9	NA	4
insulina lispro A10AB04	E10	NA	8
insulina NPH A10AB01	E10	NA	7
oxcarbazepina N03AF02	G40.8	A	
oxcarbazepina	G40;F42.9	A	
oxcarbazepina	G40.8	A	

oxcarbazepina	G40.8	NA	4
oxcarbazepina	G40.8	A	
oxcarbazepina	G40.8	NA	4
oxcarbazepina	G40.4	A	
oxibutinina G04BD04; baclofeno M03BX01	T09.3;G82.4; N31.9	A	
oxibutinina G04BD04; doxazosina C02CA04	N40;N39	A	
oxibutinina G04BD04	N40R31	A	
oxibutinina	N39.4	A	
oxibutinina	R32;R39.8; E14	A	
oxibutinina	N31;R32	A	
oxibutinina	N31	A	
oxibutinina	N31	A	
sildenafil G04BE03	I27.0	A	
sildenafil	E66.0;E11; I10;F52	NA	4
sildenafil	I27.0;Q20; P07;I50;J96.1	NA	3 - Disponível na SES
tansulosina G04CA02	N40	NA	7
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	NA	7
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	NA	7
tansulosina	N40	NA	7
tansulosina	N40	NA	7
tansulosina + dutasterida G04CA52	N40	NA	7
tansulosina + dutasterida	N40	NA	7
tolterodina G04BD07	N31;R32	A	
tolterodina	N31;R32	A	
tolterodina	N32.8	A	
tolterodina	N32	A	
tolterodina	R32;G20	A	

tolterodina	N32	NA	4
tolterodina	N39.4	A	
tolterodina	N31	A	
venlafaxina N06AX16	F33	A	
venlafaxina	F33.1	NA	7
venlafaxina	F41.2	NA	4
Total	195 solicitações		

Descrição das CID referidas:

E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente

E10.3; E78.0 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / E78.0 Hipercolesterolemia pura

E10.4; E10.5 – E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas

E10.4; E10.5; I70.2 – E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações neurológicas / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades

E10.4; E10.5; R63.5 – E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações neurológicas / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / R63.5 Ganho de peso anormal

E10.5; I70.2 – E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades

E10.9 – Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações

E10; I10; E66; M17.4 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E66 Obesidade / M17.4 Outras gonartroses secundárias bilaterais

E10; K74; Z94.4 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / K74 Fibrose e cirrose hepáticas / Z94.4 Fígado transplantado

E11 – Diabetes mellitus não-insulino-dependente

E11.5; I70.2; E78.5 – E11.5 Diabetes mellitus não-insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E14.4; I70.2; I69.4 – E14.4 Diabetes mellitus não especificado – com complicações neurológicas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico

E14.5; I70.2 – E14.5 Diabetes mellitus não especificado – com complicações circulatórias periféricas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades

E14; R63.5 – E14 Diabetes mellitus não especificado / R63.5 Ganho de peso anormal

E66.0; E11; I10; F52 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / E11 Diabetes mellitus não-insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / F52 Disfunção sexual, não causada por transtorno ou doença orgânica

E66.0; I20.9; I10; Z95.5 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I10 Hipertensão essencial (primária) / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E66.0; M17.0; M19.0 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / M17.0 Gonartrose primária bilateral / M19.0 Artrose primária de outras articulações

E78.0; I10; I25.2 – E78.0 Hipercolesterolemia pura / I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio

F31.9 – Transtorno afetivo bipolar não especificado

F32.2 – Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

F32.9; F41.9 – F32.9 Episódio depressivo não especificado / F41.9 Transtorno ansioso não especificado

F33 – Transtorno depressivo recorrente

F33.1 – Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado

F33.2 – Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

F33.9; F34.1; F41.0; F60.3 – F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação / F34.1 Distímia / F41.0 Transtorno de pânico [ansiedade paroxística episódica] / F60.3 Transtorno de personalidade com instabilidade emocional

F41.2 – Transtorno misto ansioso e depressivo

G11.4 – Paraplegia espástica hereditária

G40.4 – Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

G40.8 – Outras epilepsias

G40; F42.9 – G40 Epilepsia / F42.9 Transtorno obsessivo compulsivo não especificado

G80.0; J45.9; Z93.1 – G80.0 Paralisia cerebral espástica / J45.9 Asma não especificada / Z93.1 Gastrostomia

I10; E10.4; E10.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações neurológicas / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas

I10; E10.5; E78.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

I10; E11; I25.2; I64; E78.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E11 Diabetes mellitus não insulino-dependente / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

I10; E78; I20; I21.9; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / I20 Angina pectoris / I21.9 Infarto agudo do miocárdio não especificado / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; E78; I25; I73.8 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78 Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias / I20 Angina pectoris / I21.9 Infarto agudo do miocárdio não especificado / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / I25 Doença isquêmica crônica do coração / I73.8 Outras doenças vasculares periféricas especificadas

I10; I20.9; I50.9; I21.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / I21.9 Infarto agudo do miocárdio não especificado

I10; I25; Z95.5; K57; C46.7 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25 Doença isquêmica crônica do coração / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / K57 Doença diverticular do intestino / C46.7 Sarcoma de Kaposi de outras localizações

I10; I67 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I67 Outras doenças cerebrovasculares

I20.9; I25.2; Z95.5 – I20.9 Angina pectoris, não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I25.2; I35.0; Z95.5 – I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I35.0 Estenose (da valva) aórtica / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I27.0 – Hipertensão pulmonar primária

I27.0; Q20; P07; I50; J96.1 – I27.0 Hipertensão pulmonar primária / Q20 Malformações congênitas das câmaras e das comunicações cardíacas / P07 Transtornos relacionados com a gestação de curta duração e peso baixo ao nascer não classificados em outra parte / I50 Insuficiência cardíaca / J96.1 Insuficiência respiratória crônica

I64 – Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

I64; G45; G40 – I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / G45 Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos transitórios e síndromes correlatas / G40 Epilepsia

I64; G46 – I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / G45 Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos transitórios e síndromes correlatas / G46 Síndromes vasculares cerebrais que ocorrem em doenças cerebrovasculares

I70.2; I10 – I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I10 Hipertensão essencial (primária)

I70.2; I10; E78.5 – I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

I70.2; I83.2 – I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I83.2 Varizes dos membros inferiores com úlcera e inflamação

I70.9 – Aterosclerose generalizada e a não especificada

I73.1; I73.0 – I73.1 Tromboangeíte obliterante [doença de Buerger] / I73.0 Síndrome de Raynaud

M15 – Poliartrrose

M15.0 – (Osteo)artrose primária generalizada

M15.1; M15.2; M15.8 – M15.1 Nódulos de Heberden (com artropatia) / M15.2 Nódulos de Bouchard (com artropatia) / M15.8 Outras poliartroses

M15.8 – Outras poliartroses

M15.9 – Poliartrose não especificada

M15.9; M17.0; I10; E78.5; I51.9 – M15.9 Poliartrose não especificada / M17.0 Gonartrose primária bilateral / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I51.9 Doença não especificada do coração

M16.0; M17.0 – M16.0 Coxartrose primária bilateral / M17.0 Gonartrose primária bilateral

M17.0 – Gonartrose primária bilateral

M17.0; M23.8 – M17.0 Gonartrose primária bilateral / M23.8 Outros transtornos internos do joelho

M17.0; M47 – M17.0 Gonartrose primária bilateral / M47 Espondilose

M17.1 – Outras gonartroses primárias

M17.9 – Gonartrose não especificada

M19.0 – Artrose primária de outras articulações

M19.9 – Artrose não especificada

M47 – Espondilose

M51.0; M54.5; G55.1 vM51.0 Transtornos de discos lombares e de outros discos intervertebrais com mielopatia (G99.2*) / M54.5 Dor lombar baixa / G55.1* Compressões das raízes e dos plexos nervosos em transtornos dos discos intervertebrais (M50M51+)

N31 – Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte

N31; N41.1 – N31 Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte / N41.1 Prostatite crônica

N31; R32 – N31 Disfunções neuromusculares da bexiga não classificados em outra parte / R32 Incontinência urinária não especificada

N32 – Outros transtornos da bexiga

N32.8 – Outros transtornos especificados da bexiga

N39.4 – Outras incontinências urinárias especificadas

N40 – Hiperplasia da próstata

N40; I10 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária)

N40; I10; E11.9 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária) / E11.9 Diabetes mellitus não-insulino-dependente – sem complicações

N40; I10; E78.5 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

N40; K40 – N40 Hiperplasia da próstata / K40 Hérnia inguinal

N40; N35 – N40 Hiperplasia da próstata / N35 Estenose da uretra

N40; N39 – N40 Hiperplasia da próstata / N39 Outros transtornos do trato urinário

N40; R31 – N40 Hiperplasia da próstata / R31 Hematúria não especificada

N40; R52 – N40 Hiperplasia da próstata / R52 Dor não classificada em outra parte
 R32; G20 – R32 Incontinência urinária não especificada / G20 Doença de Parkinson
 R32; R39.8; E14 – R32 Incontinência urinária não especificada / R39.8 Outros sintomas e sinais relativos ao aparelho urinário e os não especificados / E14 Diabetes mellitus não especificado
 R56; G81; A15; E43; R52.2; I64 – R56 Convulsões, não classificadas em outra parte / G81 Hemiplegia / A15 Tuberculose respiratória, com confirmação bacteriológica e histológica / E43 Desnutrição protéicocalórica grave não especificada / R52.2 Outra dor crônica / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico
 S12.2; G81.9 – S12.2 Fratura de outras vértebras cervicais especificadas / G81.9 Hemiplegia não especificada
 S32.0; M54.4 – S32.0 Fratura de vértebra lombar / M54.4 Lumbago com ciática
 T09.3; G82.4; N31.9 – T09.3 Traumatismo de medula espinhal, nível não especificado / G82.4 Tetraplegia espástica / N31.9 Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga
 V09.9; S85.9 – V09.9 Pedestre traumatizado em um acidente de transporte não especificado / S85.9 Traumatismo de vasos sanguíneos não especificados ao nível da perna

Gráfico 7. Fármacos não autorizados para aquisição (N=173;63,60%), segundo motivo, de um total de 272 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2011

8.2.6.5 Dados de 2012

Principais fármacos solicitados, três vezes ou mais (N= 202 solicitações; 73,7%), segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização, de um total de 274 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2012

NOME / ATC	CID-10	RESULTADO	MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO
ácido zoledrônico M05BA08	M81	NA	7 - Indicação de outro fármaco, ou outra concentração do fármaco solicitado, ou outro acessório, ou ainda outro tratamento (cirúrgico, por exemplo)
ácido zoledrônico	M80.0;K25.0	NA	3 - Disponível na SES
ácido zoledrônico	M80.0;K29.7;K20;M54.5	NA	3
cilostazol B01AC23; diosmina + hesperidina C05CA53	E66.8;I70.2;I83.2;I10;E14.5;E14.4	NA	11 - Não há prova suficiente na literatura e informação clínica insuficiente
cilostazol B01AC23; pentoxifilina C04AD03	I10;E14;I70.2;M17.0	NA	10 - Erro de prescrição
cilostazol B01AC23	I10;E10.5;I70.2;G30	NA	1 - Não há prova suficiente na literatura
cilostazol	I70.2;I83.9;I10	NA	1
cilostazol	I83.9;I73.9	NA	10
cilostazol	I70.2	NA	1
cilostazol	I73.9;E78.5	NA	1
cilostazol	I73.9;E78.5	NA	1
clopidogrel B01AC04	I10;I49.9;I64;I69.3	A	

clopidogrel	E14;I10;I64;I69;G81.1	A	
clopidogrel	E10;I78.5;I25.2;I25.9;Z95.5	A	
clopidogrel	I10;E14;I25.2;I25.5;I50.0;J91; R06.0;R51	NA	1
clopidogrel	E10;I10;I25.1;I42.0;I50.1;I25.2	NA	6 - Fármaco desnecessário
clopidogrel	I10;E14.9;I20.9;E78.0;G40.9;F03	NA	6
clopidogrel	Z72.0;I25.2;Z95.5	A	
clopidogrel	I10;E78.5;I25.1;K57.9;Z95.5	A	
clopidogrel	I10;I25.2;Z95.5;I20.9;I25.1;E78.5	NA	6
clopidogrel	I10;E78.0;I24.0;Z95.5	A	
clopidogrel	I10;E78.5;I25.9;I50.9;Z95.5;Z72.0	A	
clopidogrel	I11;I20.9;I25;Z95.5;E78.5;E14	NA	6
clopidogrel	Z29.8	A	
clopidogrel	E66.0;I10;E14;E78.5;I25.2	A	
clopidogrel	E66.0;I20.9;E78.0;I25.2;Z95.5	NA	1
clopidogrel	E66.0;Z95.5	A	
clopidogrel	I25.1;Z95.5	A	
clopidogrel	I24.8	A	
clopidogrel	I10;I25.2	A	
clopidogrel	I10;E14.4;I70.9	A	
clopidogrel	I10;I20.9;Z95.1	A	
diacereína M01AX21	E66.0;M17.9	NA	1
diacereína	M81;M17.9;M16.9	NA	1
diacereína	E66.0;M17.9	NA	1
diacereína	M15.0	NA	1
doxazosina C02CA04; finasterida G04CB01	N40;I15	A	
doxazosina; finasterida	E66.0;N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	E66.0;N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	E66.0;N40;I10;E78.5	A	

doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina C02CA04	N40	A	
doxazosina	E66.0;N40	A	
doxazosina	N40;I10	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.0;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.0;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;N32;E11;I10;N30.9	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;N31.9	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.0;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.0;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
finasterida G04CB01	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	

finasterida	N40	A	
finasterida	E66.0;N40	NA	7
finasterida	E66.0;N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	I10;N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	E66.0;N40	A	
gabapentina N03AX12	E10.4	NA	7
gabapentina	E10;E78.1;I74.5;K30	NA	10
gabapentina	I83.2;G56.4	NA	11
glicosamina M01AX05; condroitina M01AX25	M15.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.9;M79.7	NA	7
glicosamina; condroitina	M15.0	NA	7
glicosamina; condroitina	M17.9	NA	7
glicosamina; condroitina	M81.9;M17.9	NA	7
glicosamina; condroitina	E66.0;M16.9;M17.9	NA	7
glicosamina M01AX05	M15.0;M17.0	NA	1
glicosamina	S32.0;M19.8	NA	1
glicosamina	M15.9;M79.0;M75.1;M80.0	NA	7
insulina detemir A10AE05	E66.0;E10.9;I10	NA	11
insulina glargina A10AE04; insulina aspart A10AB05	E10	NA	6

insulina glargina A10AE04; insulina glulisina A10AB06	E10.9	NA	11
insulina glargina A10AE04; insulina lispro A10AB04	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4 - Informação clínica insuficiente
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10;E78.5	NA	4
insulina glargina; insulina lispro	E10.3;E06.3	NA	11
insulina glargina; insulina lispro	E10;I10;E78.0	NA	11
insulina glargina; insulina lispro	E10.3;I10;E78.0	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10;K74;Z94.4	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10.3	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10.2;E10.3;I10	A	
insulina glargina A10AE04; sitagliptina + metformina A10BD07; rosuvastatina C10AA07	E10	NA	11
insulina glargina A10AE04	E10	A	
insulina glargina	E10	NA	11
insulina glargina	E10.9;E03.9;L80	A	
insulina glargina	E10.9	NA	11

insulina glargina	E10.2;I10	NA	7
insulina glargina	E10;I10;E78.5;E06.3	A	
insulina glargina	E14;I10;I20.9	NA	11
insulina glargina	E66.0;E10.7	A	
insulina glargina	E10;I10;E78.5;I25.2;I64;M81.9	NA	11
insulina glargina	E10.9;I10;E78.5	NA	11
insulina glargina	E10	NA	11
insulina glargina	E10.9	NA	11
insulina lispro A10AB04	E10	NA	4
insulina lispro A10AE04; insulina lispro protamina A10AD04	E10	A	
lactulose A06AD11	E43;Q79.4;J37.1;J42;J46;J96.1; Z93.0;K21	A	
lactulose A06AD11; ranitidina A02BA02; oxibutinina G04BD04	G12.2;R13;K59.0;H52.5;Z93.0; Z93.1	A	
lactulose A06AD11	G93.4;K74;I85;K42.9;K92.2;R18	A	
lactulose	K74;B19;I50.9;E14;I10	A	
lactulose	B18.2;K74.6;G93.4;K92.2	A	
levonorgestrel G03AC03	D25.9;N92	A	
levonorgestrel	N92;I10	A	
levonorgestrel	N80.0	NA	4
levonorgestrel	N80.0;N80.5	A	
levonorgestrel	D25.9;D50.0	NA	4
levonorgestrel	N80.0	A	
levonorgestrel	N80.0;N80.1;I74.3	NA	11
levonorgestrel	N80.0	NA	4
levonorgestrel	N80.0	A	
levonorgestrel	N80.0;N80.5	NA	4
levonorgestrel	N80.0	NA	4
levonorgestrel	N80.0	NA	4
levonorgestrel	N80.0;N80.1;N80.3	A	

levonorgestrel	E66.8;D25.9	A	
memantina N06DX01	G30.1	A	
memantina	G30.9	NA	4
memantina	G30.0	NA	3
memantina	F03;G20	NA	3
metilfenidato N06BA04	F90.0;F41.1	NA	4
metilfenidato	F90.0	A	
metilfenidato	F90.9	NA	2 - Consta da REMUME
mirtazapina N06AX11; zolpidem N05CF02	I10;H40.9;E78.0;F33.9;G47.9	NA	11
mirtazapina N06AX11	E66.0;E14;B57;F41.9	NA	11
mirtazapina	E43;R63.0;F32.1	NA	11
montelucaste R03DC03	J45.9	A	
montelucaste	E66.9;J20.9;J18.9	NA	1
montelucaste	E43;J45.0;J96;J17.8;J20.9	A	
orlistate A08AB01; vildagliptina + metformina A10BD08; pioglitazona A10BG03	E14;E66;Z40.8;E66.8	NA	6
orlistate A08AB01	E66.0;K76.0	NA	7
orlistate	E66.0;K76.0	NA	7
oxcarbazepina N03AF02	F25.9	A	
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxcarbazepina	G40.9	A	
oxcarbazepina	E43;G40.9	A	
oxcarbazepina	I69.4;I25.2;R56.8	A	
oxibutinina G04BD04	R32	A	
oxibutinina	G82.2;N31.8	A	
oxibutinina	R32;N40	A	
oxibutinina	R32	A	
oxibutinina	N31.8;Q05.9;Q06.8;T05.5	A	
oxibutinina	E66.0;N31.9	A	

pimecrolimo D11AH02	L80; K14.1	NA	1
pimecrolimo	L80	NA	1
pimecrolimo	E43;L80	NA	1
praziquantel P02BA01	B71.0	A	
praziquantel	B68.9	A	
praziquantel	E43;B71.0	A	
praziquantel	B71.0	A	
tansulosina G04CA02; finasterida G04CB01	N40	NA	7
tansulosina G04CA02	N40;I10	A	
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	NA	4
tansulosina	N40	NA	7
teriparatida H05AA02	E43;M80.9	NA	7
teriparatida	M80.9	NA	3
teriparatida	M80.9	NA	3
tolterodina G04BD07; tansulosina G04CA02	N40;N31.9	A	
tolterodinaG04BD07	E66.0;N39.4	A	
tolterodinaG04BD07	N31.8	A	
tolterodinaG04BD07	N39.4	A	
venlafaxina N06AX16; mirtazapina N06AX11; quetiapina N05AH04	F60.8;F29	NA	11
venlafaxina N06AX16; mirtazapina N06AX11	F20.0;F32.9	NA	7
venlafaxina N06AX16	I10;I34.9;M79.7;K29;F39;F33.9	NA	4
venlafaxina	F33.3;D50.9;Z72.0	A	
Total	202 solicitações		

Descrição das CID referidas:

B68.9 – Infestação não especificada por *Taenia*

B71.0 – Infestação por *Hymenolepis*

D25.9; D50.0 – D25.9 Leiomioma do útero, não especificado / D50.0 Anemia por deficiência de ferro secundária à perda de sangue (crônica)

D25.9; N92 – D25.9 Leiomioma do útero, não especificado / N92 Menstruação excessiva, frequente e irregular

E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente

E10.2; E10.3; I10 – E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações renais /

E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10.2; I10 – E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações renais / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10.3 – Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas

E10.3; E06.3 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / E06.3 Tireoidite autoimune

E10.3; I10; E78.0 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.0 Hipercolesterolemia pura

E10.4 – Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações neurológicas

E10.9 – Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações

E10.9; E03.9; L80 – E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / E03.9 Hipotireoidismo não especificado / L80 Vitiligo

E10.9; I10; E78.5 – E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E10; E78.1; I74.5; K30 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / E78.1 Hiperglicemia pura / I74.5 Embolia e trombose da artéria ilíaca / K30 Dispepsia

E10; E78.5 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E10; I10; E78.0 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.0 Hipercolesterolemia pura

E10; I10; E78.5; E06.3 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E06.3 Tireoidite autoimune

E10; I10; E78.5; I25.2; I64; M81.9 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / M81.9 Osteoporose não especificada

E10; I10; I25.1; I42.0; I50.1; I25.2 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.1 Doença aterosclerótica do coração / I42.0 Cardiomiopatia dilatada / I50.1 Insuficiência ventricular esquerda / I25.2 Infarto antigo do miocárdio

E10; I78.5; I25.2; I25.9; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I78.5 CID não encontrada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I25.9 Doença isquêmica crônica do coração não especificada / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E10; K74; Z94.4 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / K74 Fibrose e cirrose hepáticas / Z94.4 Fígado transplantado

E14; E66; Z40.8; E66.8 – E14 Diabetes mellitus não especificado / E66 Obesidade / Z40.8 Outra cirurgia profilática / E66.8 Outra obesidade

E14; I10; I20.9 – E14 Diabetes mellitus não especificado / I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.9 Angina pectoris, não especificada

E14; I10; I64; I69; G81.1 – E14 Diabetes mellitus não especificado / I10 Hipertensão essencial (primária) / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico / G81.1 Hemiplegia espástica

E43; B71.0 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / B71.0 Infestação por Hymenolepis

E43; G40.9 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / G40.9 Epilepsia, não especificada

E43; J45.0; J96; J17.8; J20.9 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / G45.0 Síndrome da artéria vértebro-basilar / J96 Insuficiência respiratória não classificada de outra parte / J17.8 *Pneumonia em outras doenças classificadas em outra parte / J20.9 Bronquite aguda não especificada

E43; L80 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / L80 Vitiligo

E43; M80.9 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / M80.9 Osteoporose não especificada com fratura patológica

E43; Q79.4; J37.1; J42; J46; J96.1; Z93.0; K21 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / Q79.4 Síndrome do abdome em ameixa seca ("prune belly syndrome") / J37.1 Laringotraqueíte crônica / J42 Bronquite crônica não especificada / J46 Estado de mal asmático / J96.1 Insuficiência respiratória crônica / Z93.0 Traqueostomia / K21 Doença do refluxo gastroesofágico

E43; R63.0; F32.1 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / R63.0 Anorexia / F32.1 Episódio depressivo moderado

E66.0; E10.7 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / E10.7 Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações múltiplas

E66.0; E10.9; I10 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / I10 Hipertensão essencial (primária)

E66.0; E14; B57; F41.9 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / E14 Diabetes mellitus não especificado / B57 Doença de Chagas / F41.9 Transtorno ansioso não especificado

E66.0; I10; E14; E78.5; I25.2 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / I10 Hipertensão essencial (primária) / E14 Diabetes mellitus não especificado / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio

E66.0; I20.9; E78.0; I25.2; Z95.5 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / I20.9 Angina pectoris, não especificada / E78.0 Hipercolesterolemia pura / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E66.0; K76.0 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / K76.0 Degeneração gordurosa do fígado não classificada em outra parte

E66.0; M16.9; M17.9 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / M16.9 Coxartrose não especificada / M17.9 Gonartrose não especificada

E66.0; M17.9 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / M17.9 Gonartrose não especificada

E66.0; N31.9 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / N31.9 Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

E66.0; N39.4 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

E66.0; N40 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / N40 Hiperplasia da próstata

E66.0; N40; I10; E78.5 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E66.0; Z95.5 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E66.8; D25.9 – E66.8 Outra obesidade / D25.9 Leiomioma do útero, não especificado

E66.8; I70.2; I83.2; I10; E14.5; E14.4 – E66.8 Outra obesidade / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I83.2 Varizes dos membros inferiores com úlcera e inflamação / I10 Hipertensão essencial (primária) / E14.5 Diabetes mellitus não especificado – com complicações circulatórias periféricas / E14.4 Diabetes mellitus não especificado – com complicações neurológicas

E66.9; J20.9; J18.9 – E66.9 Obesidade não especificada / J20.9 Bronquite aguda não especificada / J18.9 Pneumonia não especificada

F03; G20 – F03 Demência não especificada / G20 Doença de Parkinson

F20.0; F32.9 – F20.0 Esquizofrenia paranóide / F32.9 Episódio depressivo não especificado

F25.9 – Transtorno esquizoafetivo não especificado

F33.3; D50.9; Z72.0 – F33.3 Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos / D50.9 Anemia por deficiência de ferro não especificada / Z72.0 Uso do tabaco

F60.8; F29 – F60.8 Outros transtornos específicos da personalidade / F29 Psicose não orgânica não especificada

F90.0 – Distúrbios da atividade e da atenção

F90.0; F41.1 – F90.0 Distúrbios da atividade e da atenção / F41.1 Ansiedade generalizada

F90.9 – F90.9 Transtorno hiperkinético não especificado

G12.2; R13; K59.0; H52.5; Z93.0; Z93.1 – G12.2 Doença do neurônio motor / R13 Disfagia / K59.0 Constipação / H52.5 Transtornos da acomodação / Z93.0 Traqueostomia / Z93.1 Gastrostomia

G30.0 – Doença de Alzheimer de início precoce

G30.1 – Doença de Alzheimer de início tardio

G30.9 – Doença de Alzheimer não especificada

G40.9 – Epilepsia, não especificada

G82.2; N31.8 – G82.2 Paraplegia não especificada / N31.8 Outra disfunção neuromuscular da bexiga

G93.4; K74; I85; K42.9; K92.2; R18 – G93.4 Encefalopatia não especificada / K74 Fibrose e cirrose hepáticas / I85 Varizes esofagianas / K42.9 Hérnia umbilical sem obstrução ou gangrena / K92.2 Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação / R18 Ascite

I10; E10.5; I70.2; G30 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / G30 Doença de Alzheimer

I10; E14.4; I70.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E14.4 Diabetes mellitus não especificado – com complicações neurológicas / I70.9 Aterosclerose generalizada e a não especificada

I10; E14.9; I20.9; E78.0; G40.9; F03 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E14.9 Diabetes mellitus não especificado – sem complicações / I20.9 Angina pectoris, não especificada / E78.0 Hipercolesterolemia pura / G40.9 Epilepsia, não especificada / F03 Demência não especificada

I10; E14; I25.2; I25.5; I50.0; J91; R06.0; R51 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E14 Diabetes mellitus não especificado / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I25.5 Miocardiopatia isquêmica / I50.0 Insuficiência cardíaca congestiva / J91 *Derrame pleural em afecções classificadas em outra parte / R06.0 Dispnéia / R51 Cefaleia

I10; E14; I70.2; M17.0 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E14 Diabetes mellitus não especificado / I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / M17.0 Gonartrose primária bilateral

I10; E78.0; I24.0; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.0 Hipercolesterolemia pura / I24.0 Trombose coronária que não resulta em infarto do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; E78.5; I25.1; K57.9; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.1 Doença aterosclerótica do coração / K57.9 Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; E78.5; I25.9; I50.9; Z95.5; Z72.0 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.9 Doença isquêmica crônica do coração não especificada / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / Z72.0 Uso do tabaco

I10; H40.9; E78.0; F33.9; G47.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / H40.9 Glaucoma não especificado / E78.0 Hipercolesterolemia pura / F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação / G47.9 Distúrbio do sono, não especificado

I10; I20.9; Z95.1 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.9 Angina pectoris, não especificada / Z95.1 Presença de enxerto de ponte [bypass] aortocoronária

I10; I25.2 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio

I10; I25.2; Z95.5; I20.9; I25.1; E78.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I25.1 Doença aterosclerótica do coração / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

I10; I34.9; M79.7; K29; F39; F33.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I34.9 Transtornos não-reumáticos da valva mitral, não especificados / M79.7 CID não encontrada / K29 Gastrite e duodenite / F39 Transtorno do humor [afetivo] não especificado / F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação

I10; I49.9; I64; I69.3 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I49.9 Arritmia cardíaca não especificada / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / I69.3 Sequelas de infarto cerebral

I10; N40 – I10 Hipertensão essencial (primária) / N40 Hiperplasia da próstata

I11; I20.9; I25; Z95.5; E78.5; E14 – I11 Doença cardíaca hipertensiva / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I25 Doença isquêmica crônica do coração / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado

I24.8 – Outras formas de doença isquêmica aguda do coração

I25.1; Z95.5 – I25.1 Doença aterosclerótica do coração / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I69.4; I25.2; R56.8 – I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / R56.8 Outras convulsões e as não especificadas

I70.2 – Aterosclerose das artérias das extremidades

I70.2; I83.9; I10 – I70.2 Aterosclerose das artérias das extremidades / I83.9 Varizes dos membros inferiores sem úlcera ou inflamação / I10 Hipertensão essencial (primária)

I73.9; E78.5 – I73.9 Doenças vasculares periféricas não especificada / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

I83.2; G56.4 – I83.2 Varizes dos membros inferiores com úlcera e inflamação / G56.4 Causalgia

I83.9; I73.9 – I83.9 Varizes dos membros inferiores sem úlcera ou inflamação / I73.9 Doenças vasculares periféricas não especificada

J45.9 – Asma não especificada

K74; B19; I50.9; E14; I10 – K74 Fibrose e cirrose hepáticas / B19 Hepatite viral não especificada / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado / I10 Hipertensão essencial (primária)

L80 – Vitiligo

L80; K14.1 – L80 Vitiligo / K14.1 língua geográfica

M15.0 – (Osteo)artrose primária generalizada

M15.0; M17.0 – M15.0 (Osteo)artrose primária generalizada / M17.0 Gonartrose primária bilateral

M15.9; M79.0; M75.1; M80.0 – M15.9 Poliartrose não especificada / M79.0 Reumatismo não especificado / M75.1 Síndrome do manguito rotador / M80.0 Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica

M15.9; M79.7 – M15.9 Poliartrose não especificada / M79.7 CID não classificada com fratura patológica

M17.9 – Gonartrose não especificada

M80.0; K25.0 – M80.0 Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica / K25.0 Úlcera gástrica aguda com hemorragia

M80.0; K29.7; K20; M54.5 – M80.0 Osteoporose pós-menopáusia com fratura patológica / K29.7 Gastrite não especificada / K20 Esofagite / M54.5 Dor lombar baixa

M80.9 – Osteoporose não especificada com fratura patológica

M81 – Osteoporose sem fratura patológica

M81.9; M17.9 – M81.9 Osteoporose não especificada / M17.9 Gonartrose não especificada

M81; M17.9; M16.9 – M81 Osteoporose sem fratura patológica / M17.9 Gonartrose não especificada / M16.9 Coxartrose não especificada

N31.8 – Outra disfunção neuromuscular da bexiga

N31.8; Q05.9; Q06.8; T05.5 – N31.8 Outra disfunção neuromuscular da bexiga / Q05.9 Espinha bífida não especificada / Q06.8 Outras malformações congênitas especificadas da medula espinal / T05.5 Amputação traumática de ambas as pernas [qualquer nível]

N39.4 – Outras incontinências urinárias especificadas

N40 – Hiperplasia da próstata

N40; I10 – N40 Hiperplasia da próstata / I10 Hipertensão essencial (primária)

N40; I15 – N40 Hiperplasia da próstata / I15 Hipertensão secundária

N40; N31.9 – N40 Hiperplasia da próstata / N31.9 Disfunção neuromuscular não especificada da bexiga

N40; N32; E11; I10; N30.9 – N40 Hiperplasia da próstata / N32 Outros transtornos da bexiga / E11 Diabetes mellitus não-insulinodependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / N30.9 Cistite não especificada

N80.0 – Endometriose do útero

N80.0; N80.1; I74.3 – N80.0 Endometriose do útero / N80.1 Endometriose do ovário / I74.3 Embolia e trombose de artérias dos membros inferiores

N80.0; N80.1; N80.3 – N80.0 Endometriose do útero / N80.1 Endometriose do ovário / N80.3 Endometriose do peritônio pélvico

N80.0; N80.5 – N80.0 Endometriose do útero / N80.5 Endometriose do intestino

N92; I10 – N92 Menstruação excessiva, frequente e irregular / I10 Hipertensão essencial (primária)

R32 – Incontinência urinária não especificada

R32; N40 – R32 Incontinência urinária não especificada / N40 Hiperplasia da próstata

S32.0; M19.8 – S32.0 Fratura de vértebra lombar / M19.8 Outras artroses especificadas

Z29.8 – Outras medidas profiláticas especificadas

Z72.0; I25.2; Z95.5 – Z72.0 Uso do tabaco / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

Gráfico 8. Fármacos não autorizados para aquisição (N=134;48,90%), segundo motivo, de um total de 274 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS–SP, 2012

8.2.6.6 Dados de 2013

Principais fármacos solicitados, três vezes ou mais (N= 191 solicitações; 76,1%), segundo CID-10, resultado de autorização para aquisição e motivo de não autorização, de um total de 251 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS-SP, 2013

NOME / ATC	CID-10	RESULTADO	MOTIVO DE NÃO AUTORIZAÇÃO
baclofeno M03BX01	G82.4;G95.0;E66;Q07.0	A	
baclofeno	E43;G00.1;G09;Z93.0;Z93.1	A	
baclofeno	J05.0;G93.4;G96;J45.9;Z93.1	NA	4 – Informação clínica insuficiente
clopidogrel B01AC04	I10;E78.5;E14	A	
clopidogrel	I10;I20.0;I25.2;E78.5;Z72.0;Z82.4;Z95.5	NA	3 – Disponível na SES
clopidogrel	I10;E78.5;I20;E14.9;I25.2;Z95.5	NA	4
clopidogrel	E66.0;E11.7;I21.1;I25.5;Z95.5	A	
clopidogrel	I10;I25.8;I22.9;Z95.5	NA	4
clopidogrel	I25.2;Z95.5;I10;E78.5	NA	4
clopidogrel	I10;E78.5;I25.8;Z95.5	A	

doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina; finasterida	N40	A	
doxazosina C02CA04; oxibutinina G04BD04	E66.9;N40	A	
doxazosina C02CA04	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E46;N40;C61	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.8;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.8;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40;C61	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	E66.9;N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	

doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	A	
doxazosina	N40	NA	2 – Consta da REMUME
doxazosina	N40	NA	2
doxazosina	N40	NA	2
doxazosina	N40	NA	2
doxazosina	N40	NA	2
etonogestrel G03AC08	Z30	NA	8 – Solicitação de Parecer de Área Técnica
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	E46;Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	E66.9;Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	E66.9;Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	NA	8
etonogestrel	Z30	A	
etonogestrel	E66.9;Z30	A	

etonogestrel	Z30	A	
etonogestrel	Z30	A	
finasterida G04CB01; tansulosina G04CA02	N40	A	
finasterida G04CB01	N40	A	
finasterida	N40	NA	2
finasterida	N40	A	
finasterida	N40	A	
finasterida	E66.9;N40	NA	2
glicosamina M01AX05; condroitina M01AX25	M15M81.9	NA	1 – Não há prova suficiente na literatura
glicosamina; condroitina	M15;M51.9;M16.9;M75.9; K80.8;F32.9	NA	1
glicosamina; condroitina	E66.8;M54.1;M19.9	NA	1
insulina aspart A10AB05; insulina glulisina A10AB06	E10.3;I10;I50.9;I49.9	A	
insulina aspart A10AB05; insulina lispro A10AB04	E66.8;E10.2;N18.9;I10;I25.2; Z95.5;E78.9;E03.9	A	
insulina aspart A10AB05	E10.3;I10;Z95.2	NA	7
insulina glargina A10AE04; insulina lispro A10AB04	E10;I10;E78.5	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10.3	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10.9	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10	NA	4
insulina glargina; insulina lispro	E10.9;E03.9	A	
insulina glargina; insulina lispro	E10.3;I10;I50.9;Z95.0	NA	7
insulina glargina; insulina lispro	E10	A	
insulina glargina;	E10.5	NA	7

insulina lispro			
insulina glargina A10AE04	E66.9;E10.9;I10;E78.0;E04.2	NA	7
insulina glargina	E10.9	A	
insulina glargina	E66.9;E10;E03.9;E22.1;F33.9	NA	7
insulina glargina	E10.2;E10.3	A	
insulina glargina	E10.9;G80.9;F72.1	NA	7
insulina glargina	E10.9;E78.5;I10	A	
insulina glargina	E66.8;E10.5;E78.4	NA	4
insulina glargina	E10.9	NA	4
insulina glargina	E10.3;E10.5;I10;I87.2	NA	4
insulina glargina	E66.9;E10.7;I15.9;E03.1	NA	4
insulina glargina	E10	A	
insulina glargina	E10;I10;E78.5	NA	7
insulina lispro A10AB04	E10.9	NA	4
lactulose A06AD11; levofloxacin J01MA12; amoxicilina J01CA04	E46;F32.8;R26.8;K29.7;K57.9;R6 3.0;K59.0;Z93.1	A	
lactulose A06AD11	G80.8;F82;J45.9;Z93.1	A	
lactulose	E66.8;G37.3;G81.0;L89;R19.4	A	
lactulose	E76.3;G40.1;K59.0;R45.1; S72.9;R15;R32;Z99.3	NA	4
lactulose	K74.6;B18.2;E03.9;I10;I50.9	A	
lactulose	B00.4;H52.5;N17.8;D64.9; I27.0;E43;K59.9;Z93.1	A	
lactulose	B65.1;K72.1;G93.4;K74.0; K42.9;I82.9;F32.9	A	
lactulose	G80.9;R56.8;R15;R32;J30.4; K59.0;E43;Z99.3	A	
lactulose	G30.0M62.3L89K59.0J15.8K46.9 G40.1D64.9	A	
lactulose	G30.0;R13;H52.5;F20.9;K59.0; I10;Y84.5	A	
lactulose	G00.1;G09;Z93.0;Z93.1	A	
montelukaste R03DC03	J41.0;H67	NA	8
montelukaste	E66.9;J20.9;J18.9	NA	11 – Não há prova suficiente na

			literatura e informação clínica insuficiente
montelucaste	J45.9	NA	8
oxcarbazepina N03AF02	G40.9	A	
oxcarbazepina	E66.9;G40.9;F42.9	A	
oxcarbazepina	E66.9;G40.9	A	
oxcarbazepina	G40.9;K73.9	A	
oxcarbazepina	E66.8;F25.8	A	
oxcarbazepina	G40.0;G80.0	NA	7
oxcarbazepina	E46;G40.0	A	
oxibutinina G04BD04	E66.9;N39.4	NA	4
oxibutinina	E66.9;N32.8;N39.4	A	
oxibutinina	N39.4	A	
oxibutinina	E66.8;N39.4	A	
oxibutinina	E66.8;N39.4	A	
oxibutinina	E66.8;N39.4	A	
paroxetina N06AB05	F41.0;F33.9	NA	4
paroxetina	F52.4	NA	4
paroxetina	F41.0;F33.9	NA	4
pregabalina N03AX16	E66.9;M79.7;M54.5;F33.9	NA	7
pregabalina	E66.8;E10.4;G63.2;R52.2	NA	4
pregabalina	M79.7	NA	7
pregabalina	E66.9;M51.1;M54;M19.9	NA	7
pregabalina	E66.9;E10;I10;M79.7;M54.5	NA	4
solifenacina G04BD08; finasterida G04CB01	N40;N39.4	A	
solifenacina G04BD08; oxibutinina G04BD04; finasterida G04CB01	N40;N39.4	A	
solifenacina G04BD08	E66.9;N39.4	A	
tansulosina + dutasterida G04CA02	N40	A	
tansulosina G04CA02	N40	A	
tansulosina	E66.9;I10;H40.0;N40;N31.0	NA	4
tansulosina	N40	NA	7

tansulosina	N40	NA	7
tansulosina	E66.9;N40	NA	7
tansulosina	N40	NA	7
tansulosina	N40	A	
tansulosina	N40	NA	4
tansulosina	N40	A	
tansulosina	E66.9;N40	NA	11
testosterona G03BA03	F52.9	NA	7
testosterona	I10;E78.4;E29.9	A	
testosterona	N50.8;I10	NA	7
testosterona	E29.9	NA	7
tolterodina G04BD07	N31.1	A	
tolterodina	N31.8	A	
tolterodina	N30.4	A	
Total	191 solicitações		

Descrição das CID referidas:

B00.4; H52.5; N17.8; D64.9; I27.0; E43; K59.9; Z93.1 – B00.4 Encefalite devida ao vírus do herpes (G05.1*) / H52.5 Transtornos da acomodação / N17.8 Outro tipo de insuficiência renal aguda / D64.9 Anemia não especificada / I27.0 Hipertensão pulmonar primária / E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / K59.9 Transtorno intestinal funcional, não especificado / Z93.1 Gastrostomia

B65.1; K72.1; G93.4; K74.0; K42.9; I82.9; F32.9 – B65.1 Esquistossomose devida ao Schistosoma mansoni [esquistossomose intestinal] / K72.1 Insuficiência hepática crônica / G93.4 Encefalopatia não especificada / G93.4 Encefalopatia não especificada / K42.9 Hérnia umbilical sem obstrução ou gangrena / I82.9 Embolia e trombose venosas de veia não especificada / I82.9 Embolia e trombose venosas de veia não especificada

E10 – Diabetes mellitus insulino-dependente

E10.2; E10.3 – E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações renais / E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas

E10.3 – Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas

E10.3; E10.5; I10; I87.2 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / I10 Hipertensão essencial (primária) / I87.2 Insuficiência venosa (crônica) (periférica)

E10.3; I10; I50.9; I49.9 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / I10 Hipertensão essencial (primária) / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / I49.9 Arritmia cardíaca não especificada

E10.3; I10; I50.9; Z95.0 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / I10 Hipertensão essencial (primária) / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / Z95.0 Presença de marcapasso cardíaco

E10.3; I10; Z95.2 – E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações oftálmicas / I10 Hipertensão essencial (primária) / Z95.2 Presença de prótese de válvula cardíaca

E10.5 – Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas

E10.9 – Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações

E10.9; E03.9 – E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / E03.9 Hipotireoidismo não especificado

E10.9; E78.5; I10 – E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I10 Hipertensão essencial (primária)

E10.9; G80.9; F72.1 – E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / G80.9 Paralisia cerebral infantil não especificada / F72.1 Retardo mental grave – comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento

E10; I10; E78.5 – E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

E14; I10; E78.5; I25.2; Z95.5 – E14 Diabetes mellitus não especificado / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E14; I64; G40.9; I25.2; I69.4; G81 – E14 Diabetes mellitus não especificado / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / G40.9 Epilepsia, não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico / G81 Hemiplegia

E29.9 – Disfunção testicular não especificada

E43; G00.1; G09; Z93.0; Z93.1 – E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / G00.1 Meningite pneumocócica / G09 Sequelas de doenças inflamatórias do sistema nervoso central / Z93.0 Traqueostomia / Z93.1 Gastrostomia

E46; F32.8; R26.8; K29.7; K57.9; R63.0; K59.0; Z93.1 – E46 Desnutrição protéico-calórica não especificada / E46 Desnutrição protéico-calórica não especificada / R26.8 Outras anormalidades da marcha e da mobilidade e as não especificadas / K29.7 Gastrite não especificada / K57.9 Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso / R63.0 Anorexia / K59.0 Constipação / Z93.1 Gastrostomia

E46; G40.0 – E46 Desnutrição protéico-calórica não especificada / G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

E46; N40; C61 – E46 Desnutrição protéico-calórica não especificada / N40 Hiperplasia da próstata / C61 Neoplasia maligna da próstata

E46; Z30 – E46 Desnutrição protéico-calórica não especificada / Z30 Anticoncepção

E66.0; E11.7; I21.1; I25.5; Z95.5 – E66.0 Obesidade devida a excesso de calorias / E11.7 Diabetes mellitus não insulino-dependente – com complicações múltiplas / I21.1 Infarto agudo transmural da parede inferior do miocárdio / I25.5 Miocardiopatia isquêmica / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E66.8; E10.2; N18.9; I10; I25.2; Z95.5; E78.9; E03.9 – E66.8 Outra obesidade / E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações renais / N18.9 Insuficiência renal crônica não especificada / I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / E78.9 Distúrbio não especificado do metabolismo de lipoproteínas / E03.9 Hipotireoidismo não especificado

E66.8; E10.4; G63.2; R52.2 – E66.8 Outra obesidade / E10.4+Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações neurológicas / G63.2 Polineuropatia diabética (E10E14+com quarto caractere comum .4) / R52.2 Outra dor crônica

E66.8; E10.5; E78.4 – E66.8 Outra obesidade / E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações circulatórias periféricas / E78.4 Outras hiperlipidemias

E66.8; F25.8 – E66.8 Outra obesidade / F25.8 Outros transtornos esquizoafetivos

E66.8; G37.3; G81.0; L89; R19.4 – E66.8 Outra obesidade / G37.3 Mielite transversa aguda em doenças desmielinizantes do sistema nervoso central / G81.0 Hemiplegia flácida / L89 Úlcera de decúbito / R19.4 Alteração do hábito intestinal

E66.8; I10; I48; I64; E78.5; E14; E03.9 – E66.8 Outra obesidade / I10 Hipertensão essencial (primária) / I48 "Flutter" e fibrilação atrial / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado / E03.9 Hipotireoidismo não especificado

E66.8; M54.1; M19.9 – E66.8 Outra obesidade / M54.1 Radiculopatia / M19.9 Artrose não especificada

E66.8; N39.4 – E66.8 Outra obesidade / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

E66.8; N40 – E66.8 Outra obesidade / N40 Hiperplasia da próstata

E66.9; E10.7; I15.9; E03.1 – E66.9 Obesidade não especificada / E10.7 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações múltiplas / I15.9 Hipertensão secundária, não especificada / E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

E66.9; E10.9; I10; E78.0; E04.2 – E66.9 Obesidade não especificada / E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.0 Hipercolesterolemia pura / E04.2 Bócio não tóxico multinodular

E66.9; E10; E03.9; E22.1; F33.9 – E66.9 Obesidade não especificada / E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / E03.9 Hipotireoidismo não especificado / E22.1 Hiperprolactinemia / F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação

E66.9; E10; I10; M79.7; M54.5 – E66.9 Obesidade não especificada / E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / I10 Hipertensão essencial (primária) / M79.7 Fibromialgia / M54.5 Dor lombar baixa

E66.9; G40.9 – E66.9 Obesidade não especificada / G40.9 Epilepsia, não especificada

E66.9; G40.9; F42.9 – E66.9 Obesidade não especificada / G40.9 Epilepsia, não especificada / F42.9 Transtorno obsessivo-compulsivo não especificado

E66.9; I10; H40.0; N40; N31.0 – E66.9 Obesidade não especificada / I10 Hipertensão essencial (primária) / H40.0 Suspeita de glaucoma / N40 Hiperplasia da próstata / N31.0 Bexiga neuropática não inibida não classificada em outra parte

E66.9; J20.9; J18.9 – E66.9 Obesidade não especificada / J20.9 Bronquite aguda não especificada / J18.9 Pneumonia não especificada

E66.9; M51.1; M54; M19.9 – E66.9 Obesidade não especificada / M51.1 Transtornos de discos lombares e de outros discos intervertebrais com radiculopatia / M54 Dorsalgia / M19.9 Artrose não especificada

E66.9; M79.7; M54.5; F33.9 – E66.9 Obesidade não especificada / M79.7 Fibromialgia / M54.5 Dor lombar baixa / F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação

E66.9; N32.8; N39.4 – E66.9 Obesidade não especificada / N32.8 Outros transtornos especificados da bexiga / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

E66.9; N39.4 – E66.9 Obesidade não especificada / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

E66.9; N40 – E66.9 Obesidade não especificada / N40 Hiperplasia da próstata

E66.9; Z30 – E66.9 Obesidade não especificada / Z30 Anticoncepção

E66; I10; E78.5; E10.7; I21.3; Z95.5 – E66 Obesidade / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E10.7 Diabetes mellitus insulino-dependente – com complicações múltiplas / I21.3 Infarto agudo transmural do miocárdio, de localização não especificada / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

E66; I10; E78.5; E14 – E66 Obesidade / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado

E76.3; G40.1; K59.0; R45.1; S72.9; R15; R32; Z99.3 – E76.3 Mucopolissacaridose não especificada / G40.1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples / K59.0 Constipação / R45.1 Agitação e inquietação / S72.9 Fratura do fêmur, parte não especificada / R15 Incontinência fecal / R32 Incontinência urinária não especificada / Z99.3 Dependência de cadeira de rodas

F41.0; F33.9 – F41.0 Transtorno de pânico [ansiedade paroxística episódica] / F33.9 Transtorno depressivo recorrente sem especificação

F52.4 – Ejaculação precoce

F52.9 – F52.9 Disfunção sexual não devida a transtorno ou à doença orgânica, não especificada

G00.1; G09; Z93.0; Z93.1 – G00.1 Meningite pneumocócica / G09 Sequelas de doenças inflamatórias do sistema nervoso central / Z93.0 Traqueostomia / Z93.1 Gastrostomia

G30.0; M62.3; L89; K59.0; J15.8; K46.9; G40.1; D64.9 – G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce / M62.3 Síndrome de imobilidade (paraplégica) / L89 Úlcera de decúbito / K59.0 Constipação / J15.8 Outras pneumonias bacterianas / K46.9 Hérnia abdominal não especificada, sem obstrução ou gangrena / G40.1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples / D64.9 Anemia não especificada

G30.0; R13; H52.5; F20.9; K59.0; I10; Y84.5 – G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce / R13 Disfagia / H52.5 Transtornos da acomodação / F20.9 Esquizofrenia não especificada / K59.0 Constipação / I10 Hipertensão essencial (primária) / Y84.5 Colocação de sonda gástrica ou duodenal

G40.0; G80.0 – G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal / G80.0 Paralisia cerebral espástica

G40.9 – Epilepsia, não especificada

G40.9; K73.9 – G40.9 Epilepsia, não especificada / K73.9 Hepatite crônica, sem outra especificação

G80.8; F82; J45.9; Z93.1 – G80.8 Outras formas de paralisia cerebral infantil / F82 Transtorno específico do desenvolvimento motor / J45.9 Asma não especificada / Z93.1 Gastrostomia

G80.9; R56.8; R15; R32; J30.4; K59.0; E43; Z99.3 – G80.9 Paralisia cerebral infantil não especificada / R56.8 Outras convulsões e as não especificadas / R15 Incontinência fecal / R32 Incontinência urinária não especificada / J30.4 Rinite alérgica não especificada / K59.0 Constipação / E43 Desnutrição protéico-calórica grave não especificada / Z99.3 Dependência de cadeira de rodas

G82.4; G95.0; E66; Q07.0 – G82.4 Tetraplegia espástica / G95.0 Siringomielia e siringobulbia / E66 Obesidade / Q07.0 Síndrome de Arnold-Chiari

I10; E78.4; E29.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.4 Outras hiperlipidemias / E29.9 Disfunção testicular não especificada

I10; E78.5; E14 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado

I10; E78.5; E14; I25.2; Z95.5; I50.9; N18 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / E14 Diabetes mellitus não especificado / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada / N18 Insuficiência renal crônica

I10; E78.5; I20.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I20.9 Angina pectoris, não especificada

I10; E78.5; I20; E14.9; I25.2; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I20 Angina pectoris / E14.9 Diabetes mellitus não especificado – sem complicações / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; E78.5; I20; I25.2; I64 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I20 Angina pectoris / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I64 Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

I10; E78.5; I20; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I20 Angina pectoris / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; E78.5; I25.8; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / I25.8 Outras formas de doença isquêmica crônica do coração / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; I20 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20 Angina pectoris

I10; I20.0; I25.2; E78.5; Z72.0; Z82.4; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.0 Angina instável / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / E78.5 Hiperlipidemia não especificada / Z72.0 Uso do tabaco / Z82.4 História familiar de doença isquêmica do coração e outras doenças do aparelho circulatório / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; I20.0; I44.0; I25.2; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.0 Angina instável / I44.0 Bloqueio atrioventricular de primeiro grau / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I10; I20.9; I25.2; I25.8; E74.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I25.8 Outras formas de doença isquêmica crônica do coração / E74.9 Distúrbio não especificado do metabolismo de carboidratos

I10; I20.9; I25.2; Z95.5; E10; E73.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I20.9 Angina pectoris, não especificada / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / E10 Diabetes mellitus insulino-dependente / E73.9 Intolerância à lactose, não especificada

I10; I25.2; I20.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / I20.9 Angina pectoris, não especificada

I10; I25.2; Z95.5; K57.9 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / K57.9 Doença diverticular do intestino, de localização não especificada, sem perfuração ou abscesso

I10; I25.8; I22.9; Z95.5 – I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.8 Outras formas de doença isquêmica crônica do coração / I22.9 Infarto do miocárdio recorrente de localização não especificada / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

I25.2; Z95.5; I10; E78.5 – I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária / I10 Hipertensão essencial (primária) / E78.5 Hiperlipidemia não especificada

J05.0; G93.4; G96; J45.9; Z93.1 – J05.0 Laringite obstrutiva aguda [crupe] / G93.4 Encefalopatia não especificada / G96 Outros transtornos do sistema nervoso central / J45.9 Asma não especificada / Z93.1 Gastrostomia

J41.0; H67 – J41.0 Bronquite crônica simples / H67 Otite média em doenças classificadas em outra parte

J45.9 – Asma não especificada

K74.6; B18.2; E03.9; I10; I50.9 – K74.6 Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas / B18.2 Hepatite viral crônica C / E03.9 Hipotireoidismo não especificado / I10 Hipertensão essencial (primária) / I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada

M15; M51.9; M16.9; M75.9; K80.8; F32.9 – M15 Poliartrite / M51.9 Transtorno não especificado de disco intervertebral / M16.9 Coxartrose não especificada / M75.9 Lesão não especificada do ombro / K80.8 Outras colelitíases / F32.9 Episódio depressivo não especificado

M15; M81.9 – M15 Poliartrite / M81.9 Osteoporose não especificada

M79.7 – Fibromialgia

N30.4 – Cistite por radiação

N31.1 – Bexiga neuropática reflexa não classificada em outra parte

N31.8 – Outra disfunção neuromuscular da bexiga

N39.4 – Outras incontinências urinárias especificadas

N40 – Hiperplasia da próstata

N40; C61 – N40 Hiperplasia da próstata / C61 Neoplasia maligna da próstata

N40; N39.4 – N40 Hiperplasia da próstata / N39.4 Outras incontinências urinárias especificadas

N50.8; I10 – N50.8 Outros transtornos especificados dos órgãos genitais masculinos / I10 Hipertensão essencial (primária)

Z30 – Anticoncepção

Z72.0; I10; I25.2; Z95.5 – Z72.0 Uso do tabaco / I10 Hipertensão essencial (primária) / I25.2 Infarto antigo do miocárdio / Z95.5 Presença de implante e enxerto de angioplastia coronária

Gráfico 9. Fármacos não autorizados para aquisição (N=127;50,59%), segundo motivo, de um total de 251 solicitações, Assistência Farmacêutica SMS–SP, 2013

Anexos

FORMULÁRIO DE JUSTIFICAÇÃO PARA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO CONSTANTES DA REMUME – SÃO PAULO

DECLARAÇÃO

O médico declara estar ciente de que a solicitação extra-Remume é exclusiva para atender pacientes registrados e acompanhados em Unidade de Saúde da Rede Municipal de São Paulo e que é o médico assistente do paciente desde...../...../.....(dia/mês/ano), assumindo total responsabilidade pela prescrição do medicamento requerido nesta solicitação extra-Remume, de acordo com a Portaria SMS.G nº 71/2004.

Data: _____

Assinatura: _____

Carimbo com nome e CRM do médico solicitante

A solicitação extra-Remume será avaliada pela Comissão Farmacoterapêutica segundo os critérios da medicina baseada em evidências e da condição clínica do paciente. O médico solicitante poderá ser contactado quando esclarecimentos se fizerem necessários, por isso é indispensável que seja informado o seu telefone e e-mail (vide Notas ao final).

Nome do paciente: _____

Sexo: M ( ) F ( ) Idade: _____ Peso: _____ kg Altura: _____ m

Nº do Prontuário na Unidade de Saúde: _____

Leito: _____

Nome da Unidade de Saúde – Rede Municipal: _____

E-mail: _____

Tipo de Unidade: Hospital ( ) CAPS ( ) AMA Espec. ( ) Amb. Espec. ( ) U.B.S. ( )
CRS/STS/

Hospital: _____

Medicamento (Denominação Comum Brasileira): _____

Nome comercial: _____

Forma farmacêutica: _____ Concentração: _____

Posologia: _____

Período de tratamento: _____

Razões terapêuticas para a aquisição de produto farmacêutico acompanhadas de informação detalhada:

1. Descrever a história clínica:

2. Diagnósticos (CID–10) incluindo os de comorbidades:

3. Exames de laboratório:

4. Tratamentos realizados, incluindo os relativos à(s) doença(s) principal (ais):

5. Plano terapêuti

6. Outras informações consideradas necessárias:

Nota 1 – Ambulatórios Especialidades /AMA Especialidades/UBS:

Formulário totalmente preenchido pelo prescritor/ Farmácia ou Gerente da unidade/ Assessoria técnica de medicamentos e Coordenador da Saúde/ e encaminhar à CFT–SMS. A aquisição deverá ocorrer somente após o parecer favorável da CFT–SMS.

Nome do médico solicitante: ..... CRM:.....

Data e Assinatura: .....Telefone para contato: .....

E–mail: .....

Nome do Diretor da unidade: ..... CRM ou outro: .....

Data e Assinatura: .....

Nome do farmacêutico: ..... CRF: .....

Data e Assinatura: .....

Nota 2 – Hospitais/PS: Fluxo: Formulário totalmente preenchido pelo prescritor/ Chefe imediato da área técnica/ Responsável da farmácia/Diretor da unidade/ e encaminhar à CFT–SMS no prazo máximo de 48 horas.

Nome do médico solicitante: ..... CRM: .....

Data e Assinatura: ..... Telefone para contato: .....

E–mail: .....

Nome do chefe imediato da área técnica: ..... CRM ou outro: .....

Data e Assinatura: .....

Nome do responsável da Farmácia: ..... CRF : .....

Data e Assinatura: .....

Nome do Diretor da unidade: ..... CRM: .....

Data e Assinatura: .....

Nota 3 – Os medicamentos não constantes da REMUME – São Paulo poderão ser adquiridos para um determinado tratamento do paciente e não poderão ser mantidos em estoques.

9. RECOMENDAÇÕES PARA A MELHORIA DA QUALIDADE DE PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA DA ATENÇÃO BÁSICA DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO

O atendimento de saúde no município de São Paulo é realizado tanto pela administração municipal direta, quanto por meio das Entidades Parceiras do Terceiro Setor, ou seja, organizações sociais de saúde que foram qualificadas em editais a partir de 2007.

A maior parte do atendimento é prestado pelas OSS, que são vinte quando se considera a existência de atividades médicas que requerem prescrição de fármacos, cujo acesso gratuito consta da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais e, por extensão, pela solicitação de produtos que não constam da Remume-SP, mas que se pode obtê-los pelo Formulário de Justificação para aquisição de medicamentos não constantes da Renumé-São Paulo.

Entre as organizações sociais de saúde que têm maior abrangência no município de São Paulo, destacam-se: Casa de Saúde Santa Marcelina, SPDM – Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina, Associação Congregação de Santa Catarina, Associação Saúde da Família – ASF e Fundação Faculdade de Medicina – FMM.

Estas instituições, algumas delas ligadas a faculdades de medicina, têm suas específicas experiências de terapêutica farmacológica, apresentadas em tratados, caso da Escola Paulista de Medicina e da Faculdade de Medicina da USP. De outro lado, os médicos contratados por estas organizações sociais foram formados em muitas das mais de duzentas faculdades de medicina do país e receberam influências diversas que moldam o seu perfil de prescritor. Tudo isto necessita ser compreendido para que se possa desenvolver uma educação continuada dos médicos atuantes nos serviços da administração direta e indireta.

A Assistência Farmacêutica, em meado de 2014, apresentou uma proposta relativa a serviços farmacêuticos em unidade básica de saúde completa (na designação oficial UBS Integral), cujo resumo transcreve-se (Jeremias et al, 2014):

A organização de atenção integrada que vincule prevenção e atenção às afecções agudas e crônicas nos serviços tem como suporte a unidade básica de saúde (UBS), com solidez e capacidade de oferecer

serviços de qualidade. As expectativas crescentes da sociedade a respeito da saúde e da atenção sanitária resultam em exigências de serviços reorientados e centrados no indivíduo, na família e na comunidade, com melhor grau de assistência à saúde no âmbito da comunidade e sua maior participação nas decisões. As mudanças nos serviços farmacêuticos não podem ser inferiores a tais expectativas, pois o acesso a serviços farmacêuticos é direito dos usuários. Para que a UBS seja completa, alguns pressupostos de reorientação dizem respeito à adscrição da clientela, ao território, à identificação de grupos de prioridade para a assistência segundo risco e vulnerabilidade. A assistência farmacêutica de qualidade requer diagnóstico adequado, prescrição com base em provas científicas, escolha de fármacos e posologias adequados, considerando que o fundamento para o uso racional de medicamentos inclui a qualidade da prescrição e consiste na avaliação da efetividade de fármacos e da segurança para o paciente. Algumas das ações são de responsabilidade do nível central e outras do nível local. A qualidade da dispensa farmacêutica para atingir os propósitos terapêuticos inclui não só o uso racional, mas a promoção de modo de vida sadio e o desenvolvimento do autocuidado. Os saberes envolvidos nesse processo dizem respeito ao produto farmacêutico em si e contexto sociocultural, determinantes sociais, processo saúde-doença e conhecimento dos recursos envolvidos para que o cuidado seja garantido em diferentes etapas percorridas pelo usuário. As características da situação atual são: Atenção individual, incompleta e fragmentada, atenção centrada na doença, serviço farmacêutico centrado no medicamento, atenção episódica, trabalho individual, mesmo serviço para todos, serviço fragmentado e segmentado, falta de protocolos, recursos humanos insuficientes em quantidade e qualidade. As características da situação a ser alcançada são: atenção íntegra e integrada ao indivíduo, à família e à comunidade, humanizada e comprometida com o alcance dos resultados de saúde, atenção centrada na saúde, serviço farmacêutico no indivíduo, atenção contínua, trabalho em equipe, serviço adequado às necessidades, serviço em rede, definição de diretrizes, guias e processos, recursos humanos adequados.

Para atender mais completamente solicitações de médicos quanto a fármacos não constantes da REMUME-SP, identificou-se as seguintes necessidades.

- a. Instituição progressiva de sistema de pedidos, sob forma eletrônica, do Formulário de Justificação, com manutenção do sistema atual de trâmite por impresso, mas tanto um como o outro devem cumprir os requerimentos, de modo mais amplo possível, quanto à identificação de problemas dos pacientes (antecedentes da doença principal atual, as comorbidades, as confirmações das afecções por exames de diagnóstico, se for o caso, os tratamentos realizados e um arrazoado do tratamento farmacológico proposto para o qual não há acesso na REMUME-SP).

- b. Idealmente, fazer colóquios com os médicos solicitantes, por meio do sistema de telessaúde, cujos primeiros passos estão em execução na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. No entanto, a instituição dessa possibilidade demandará tempo, preparação de pessoal e recursos técnicos específicos (acesso a base de dados).
- c. Ampliar a equipe técnica da Área Temática da Assistência Farmacêutica, relacionada à Comissão Farmacoterapêutica, particularmente com médicos e farmacêuticos, e quando possível, cirurgiões-dentistas e enfermeiros, pois este é o recurso mais importante no processo de aconselhamento terapêutico decorrente das solicitações objeto de estudo, bem como os numerosos pedidos de esclarecimentos, gerados por farmacêuticos, de aspectos da dispensa farmacêutica na rede municipal. Os recursos materiais (acesso a poucas fontes secundárias de orientação terapêutica, que são pagas, como *Drug and Therapeutic Bulletin*, *Prescrire International*, *UpToDate*, não têm custo expressivo) e outros, como computadores e relacionados, já existem. O aspecto mais importante da informação farmacoterapêutica, ou assemelhada, é o esforço constante de aperfeiçoamento de profissionais que tenham preparação básica. A execução desse trabalho, em si mesma, é fonte inesgotável de aprendizado.
- d. Criar uma instância de gerência, em cada uma das atuais seis coordenadorias de saúde, para sistematicamente fazer o exame inicial da solicitação de médicos, ou de farmacêuticos, com a possibilidade de encaminhar a solução do problema do usuário do SUS, cuja expectativa foi gerada por prescrições incoerentes ou em desacordo com as recomendações do Sistema Único de Saúde, nos planos federal, estadual e municipal. Por exemplo, a Comissão Farmacoterapêutica, ampliada da forma proposta acima, poderia, de maneira efetiva, influir que a instância regional pudesse resolver o pedido ilusório, na maioria dos casos, de insulinas análogas em vez de aplicar tratamentos provados com as insulinas humanas, no controle do diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2. Ou, o uso de “condroprotetores” para osteoartrites e artroses. Ainda, o aconselhamento terapêutico preliminar, no campo psiquiátrico, quanto à racionalidade de emprego de ansiolíticos, antidepressivos e antipsicóticos; anticoagulantes orais na fibrilação atrial; opioides na dor crônica não neoplásica; o uso racional de inibidores da bomba de prótons; estatinas na doença cardiovascular; bifosfonatos na osteoporose; antipsicóticos em idosos com demência, para citar alguns problemas correntes no Município de São Paulo, que em nada

diferem de problemas similares em qualquer lugar do mundo desenvolvido. Nesta instância de gerência, que não precisa ter constituição formal, deveria haver a participação de interlocutores das Áreas Temáticas da Coordenação de Atenção Básica (saúde do adulto edoenças não transmissivas, saúde da criança, saúde mental etc), que, a partir da análise na região de saúde, desenvolveria interlocução com a unidade de saúde geradora do pedido (a gerência da unidade e o médico solicitante). Quando o problema não for resolvido, então, recorre-se à Comissão Farmacoterapêutica. Este aspecto de descentralização da análise de solicitações de médicos é um modo de se reforçar a perspectiva do cuidado, que envolve todos os profissionais de saúde. Tudo deveria estar voltado e disposto para uma perspectiva centrada no paciente e não no fármaco.

- e. Possivelmente, outro produto, com proveito para todos, em primeiro lugar o paciente, é que as equipes descentralizadas acima referidas passariam a conhecer o padrão vigente de prescrição dos médicos (eventualmente cirurgiões-dentistas), pois há indícios, não verificados, por pesquisas de qualquer natureza, de prescrições incorretas de fármacos constantes da REMUME-SP, a exemplo de combinação em potência prejudicial de anti-hipertensivos ou melhor conhecimento da prescrição extremamente exagerada de inibidores da bomba de prótons e talvez um uso excessivo de hormônios tireoideanos. A principal vantagem dessas equipes descentralizadas seria a difusão, em razão do contato direto com médicos, da necessidade de eles considerarem as precauções, contraindicações e interações farmacológicas nas receitas com vários fármacos, comumente empregadas no tratamento de morbidade múltipla.
- f. Consideramos que a SMS deveria ter atenção especial com seu quadro de farmacêuticos, não só ampliando seu número, mas iniciando, ou em menor número deles, intensificando sua formação em Farmácia Clínica Comunitária. Os sistemas de saúde dos países desenvolvidos que recorrem, cada vez mais intensamente, à atuação de farmacêuticos clínicos, têm obtido os melhores resultados de saúde.
- g. É urgente a reestruturação da Área Temática de Assistência Farmacêutica com a incorporação do Núcleo de Ação das Demandas Especiais (Demande), uma vez que a análise que o poder público tem de fazer das ações judiciais impetradas contra ele, para a obtenção de tratamentos farmacológicos ou assemelhados, em nada diferem do que deve

ser feito quando o médico solicitante é da estrutura própria ou sob contrato e/ou convênio com a municipalidade.

- h. É incoerente manter a formalidade administrativa da farmacovigilância na vigilância sanitária de medicamentos e produtos de interesse à saúde, no âmbito da Coordenação de Vigilância à Saúde (Covisa). Caso as complexas atividades de farmacovigilância, ativa e passiva, fossem absorvidas na Área Temática de Assistência Farmacêutica, todas as atividades quanto à segurança do paciente, preocupação recente instituída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, teriam muito mais possibilidades de desenvolvimento efetivo.

10. EPÍLOGO

O objeto desta tese – a análise da prescrição de fármacos não constantes da relação municipal de medicamentos essenciais do município de São Paulo 2008-2013 – pode ser compreendido como esforço da Assistência Farmacêutica (e da Comissão Farmacoterapêutica ligada a ela) de algo que poderia ser designado por *aconselhamento farmacoterapêutico*. Uma vez que desde a instituição do formulário de solicitação de tratamentos especialmente farmacológicos em 2004, a intenção sempre foi a de ajudar os prescritores a fazer “escolhas para evitar o cuidado com a saúde de qualidade insuficiente”, na expressão de Prescrire International (2014):

os dados acumulados ao longo do tempo algumas vezes mostram que um fármaco não mais preenche os critérios que poderiam justificar seu uso. Os critérios podem revelar que sua eficácia é incerta ou inferior a outras opções ou esclarecer um perfil de eventos adversos, assim alterando sua relação benefício-dano. [...] Evitar uma intervenção que é mais perigosa do que benéfica é ato válido do cuidado à saúde, e que é do interesse de pacientes. [...] As agências reguladoras de fármacos frequentemente concedem registros para princípios ativos que não foram comparados com tratamentos mais bem avaliados, sem prestar atenção suficiente para danos possíveis de serem previstos, e sem exigir uma avaliação convincente de sua relação benefício-risco. [...] Pacientes e profissionais do cuidado com a saúde bem que poderiam evitar esses fármacos, sem esperar que as autoridades de saúde os removessem do mercado, e, ao invés disso, escolher tratamentos provados.

Uma lista de fármacos indispensáveis, como a REMUME-SP, não atende à totalidade das necessidades de cuidado à saúde sob o aspecto farmacológico, apenas sua maior parte (80% a 90%), dependendo do perfil epidemiológico das afecções em cada lugar, entre outros fatores. Mas a oferta de tratamentos adicionais depende da aplicação rigorosa de critérios de aprovação para aquisição de produtos, procurando fazer sempre as escolhas para que se evite o cuidado à saúde de qualidade insuficiente.

Providências para que as melhores escolhas sejam feitas no processo de ajuda ao prescritor dependem de ampla compreensão de todos os agentes envolvidos direta ou indiretamente na prescrição farmacológica.

Apresentaremos tópicos que deveriam ser considerados (na maior parte existe omissão ou insuficiência quanto ao que é importante na prescrição farmacológica, e assim há necessidade de instituição de mecanismos de promoção para seu aperfeiçoamento) no planejamento de

ações educativas e de regulação, para melhorar o grau de excelência da prescrição terapêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde do município de São Paulo.

10.1 CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA

O antigo Código de Ética Médica (Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.246, de 8 de janeiro de 1988), que vigeu até 2009-2010, com substituição pelo novo código (Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009) apresentava respectivamente os seguintes aspectos relacionados à prescrição (CFM, 1988; CFM, 2009):

Ia. Resolução CFM 1.246/1988

Art. 5º – O médico deve aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente.

Art. 21 – Indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente.

Ib. Resolução CFM 1.931/2009

Capítulo II – Direito dos Médicos

É direito do médico:

II – Indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente.

Ila. Resolução CFM 1.246/1988

É vedado ao médico:

Art. 29 – Praticar atos profissionais danosos ao paciente, que possam ser caracterizados como imperícia, imprudência ou negligência.

Ilb. Resolução CFM 1.931/2009

Capítulo III – Responsabilidade profissional

É vedado ao médico:

Art. 1º Causar dano ao paciente, por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência.

Bonfim (2005) comentando questões de prescrição em preparações manipuladas em farmácias magistrais, ao apresentar as disposições do então vigente Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 1.246/1988), manifestou-se:

Em futura revisão do Código de Ética Médica seria desejável que se constasse artigos com o seguinte teor:

“É dever do médico”. Realizar qualquer ato de promoção, prevenção, diagnóstico, terapêutico ou de recuperação sempre tendo como diretriz o preceito hipocrático: *primum non nocere* – antes de tudo, não causar dano”.

“É dever do médico”. Realizar ato diagnóstico ou terapêutico farmacológicos que tenha sido recomendado com base em ensaio clínico controlado e randomizado [ao acaso], e sempre cotejado com os melhores testes diagnósticos ou terapêuticos disponíveis, ou de acordo com o progresso científico que tenha posto em primeiro plano o benefício ao recebedor, considerando-se ainda que o melhor teste diagnóstico ou o melhor tratamento é aquele que produz o maior benefício, com o menor risco, uma vez que não há emprego de teste diagnóstico ou realização de tratamento destituídos de risco.

Não houve mudança no Código de Ética Médica que abrangesse o *dever* do médico de realizar intervenções diagnósticas ou terapêuticas, com base nas melhores provas disponíveis e comparadas com opções existentes.

10.2 EXEMPLOS RECENTES DE DISCORDÂNCIAS DE INSTITUIÇÕES MÉDICAS QUANTO A REGULAÇÃO DE PRESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA EMITIDA PELA SMS-SP

10.2 Exclusão de carbonato de cálcio 600 UI + colecalciferol 400 UI comprimido

Transcreve-se parecer, de 19 de maio de 2014, da Comissão Farmacoterapêutica da SMS-SP em resposta à “Carta Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) para a Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e REMUME”¹:

a) A entidade afirma que “nos causa estranheza a suspensão do suplemento da lista de fármacos disponíveis”. A REMUME é lista de medicamentos essenciais, isto é de fármacos indispensáveis, revisada continuamente diante de provas científicas apresentadas pela literatura quando não há aparente conflito de interesses. A lista modelo de fármacos indispensáveis da Organização Mundial da

Saúde, 18ª edição, de 2013 ², e mesmo as anteriores, não recomenda a combinação de carbonato de cálcio 600 UI + colecalciferol 400 UI comprimido; estes fármacos estão listados, de forma separada, na Seção 27 – Vitaminas e Minerais, apenas para tratamento de deficiências específicas ou no caso de cálcio, prevenção e tratamento da pré-eclampsia e eclampsia ³, nas seguintes formas farmacêuticas (cálcio 500 mg comprimido [básico]; colecalciferol líquido oral 400UI mL, comprimido oral 400 UI e 1000 UI[ergocalciferol como opção.

b) Para se compreender como é construída uma lista de fármacos indispensáveis e a função de uma comissão farmacoterapêutica, consulte-se o documento padrão de orientação da OMS ⁴.

c) A Carta não fez menção a recomendações da U.S. Preventive Services Task Force ⁵ cuja conclusão é a de que “a prova atual é insuficiente para avaliar o balanço de benefícios e danos da combinação de vitamina D e de suplemento de cálcio na prevenção primária de fraturas na pré-menopausa ou em homens”, “na pós-menopausa em situação fora de atendimento em instituições de longa permanência”, e “não recomenda suplemento diário com 400 UI ou menos de vitamina D e 1000 mg ou menos de cálcio para a prevenção primária de fraturas na pós-menopausa em situação fora de atendimento em instituições de longa permanência”.

As controvérsias quanto à prevenção de doenças e ao seu tratamento com os fármacos desta combinação estão analisadas por Nestle et al ⁶, particularmente os distintos enfoques da Endocrine Society e do Institute of Medicine, ambos dos EUA, e sua análise apoia as recomendações da U.S. Preventive Services Task Force. Entre muitos trabalhos que recomendam precaução no uso desta combinação, examine-se artigos europeus ^{7,8,9}.

d) Assim, a Assistência Farmacêutica não considera esta combinação indispensável na prática sanitária, e os pacientes acompanhados na rede da SMS-SP, que comprovadamente necessitem dela, obterão este tratamento por meio de Formulário de justificação para aquisição de medicamentos não constantes da REMUME-SP, e pede o apoio da ABRASSO para divulgar a Nota do CIM Informa 10 e esta resposta à Carta da ABRASSO.

1. Carta da ABRASSO para a Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e REMUME. Conectividade Óssea 2014 jan-mar; (40):10-11. Disponível em: http://abrasso.org.br/boletins/conectividade_ossea_40.pdf

2. WHO Model List of Essential Medicines . 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013) Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

3. WHO. The selection and use of Essential Medicines . Report of the WHO Expert Committee, 2013 (including the 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children) Disponível em: <http://www.who.int/medicines/EC19uneditedReport.pdf>

4.OMS.MSH. Comités de Farmacoterapia. Guía Práctica. Organización Mundial de la Salud,Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica Ginebra, Suíza. En colaboración

con Management Sciences for Health Center for Pharmaceutical Management (centro para la gestión de los productos farmacéuticos) Rational Pharmaceutical Management Program (programa para la gestión racional de los productos farmacéuticos) Arlington, Virginia, EE. UU; 2003. (WHO/EDM/PAR/2004.1) Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>

5. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force*. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013 May 7;158(9):691-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1655858>

6. Nestle M, Nesheim MC. To supplement or not to supplement: the U.S. Preventive Services Task Force recommendations on calcium and vitamin D. *Ann Intern Med.* 2013 May 7;158(9):701-2 <http://annals.org/article.aspx?articleid=1655860>

7. Nuti R. Calcium supplementation and risk of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012 Sep;9(3):133-4. Disponível em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3536007/pdf/0635_3_calcium_nuti.pdf

8. Montero Sáez A1, Formiga F, Pujol Farriols R. [Calcium supplementation and the possible increase in cardiovascular risk]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013 May-Jun;48(3):130-8. doi: 10.1016/j.regg.2012.11.008. [Article in Spanish]

9. Vitamin D "insufficiency" in adults. Beware of vague concepts with uncertain clinical relevance. *Prescrire Int.* 2013 Oct;22(142):245-8.

10. CIM Informa 2014 fev. Exclusão de carbonato de cálcio 600mg + colecalciferol (vit. D3) 400 UI comprimido da REMUME-SP. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/CIM_2014_Fevereiro.pdf

Aparentemente a solicitação de divulgação da nota do CIM Informa e desta resposta à carta da ABRASSO não foi acolhida e não se encontrou no boletim desta entidade nenhuma contestação aos argumentos da SMS-SP. Ou seja, o diálogo que deveria existir entre o órgão de regulação do município e esta sociedade científica não se desenvolveu, em prejuízo da busca pelo melhor atendimento à população.

10.2.2 Regulação da prescrição de dispensa de metilfenidato 10mg comprimido

Desde meado de 2013, a SMS-SP convidou suas áreas temáticas (saúde mental e saúde da criança), além das instituições que têm convênios com a Secretaria para reuniões que visaram o aperfeiçoamento da Portaria SMS nº 1.940/2007, que definiu o fluxo de metilfenidato para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças e

adolescentes por meio de uma diretriz clínica; a Portaria previa a dispensa do medicamento para pacientes acompanhados na rede como também para aqueles tratados em instituições com vínculo com a SMS (UNIFESP, Santa Casa, UNISA, Projeto Equilíbrio-HC da FMUSP, AME Vila Maria da SES/SP).

Ademais, em 16 de agosto de 2013, o gabinete da SMS-SP realizou seminário com representantes de duas instituições dedicadas à questão: o Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e o Núcleo de Atendimento Neuropsicológico Infantil Interdisciplinar (NANI) da Unifesp.

Reunião subsequente, no início de 2014, aprovou as seguintes mudanças em relação à diretriz anterior:

1- na rede serviços da SMS a prescrição do medicamento metilfenidato passaria a ser realizada exclusivamente nos CAPS infantis para permitir um atendimento multiprofissional cuja abordagem é mais adequada;

2- as instituições acima [UNIFESP, Santa Casa, UNISA, Projeto Equilíbrio-HC da FMUSP, AME Vila Maria da SES/SP] deveriam encaminhar relatórios semestrais de cada criança atendida naqueles serviços, para que as equipes multiprofissionais de cada Coordenadoria Regional Saúde (CRS) pudessem ser corresponsáveis pelo tratamento dos pacientes.

Em 12 de junho de 2014 divulgou-se a Portaria SMS nº 986, que em 22 de julho gerou intensa contestação (ABP, 2014):

Na condição de médicos, psicólogos e outros profissionais da área de saúde mental, muitos dos quais professores universitários, comprometidos há décadas de maneira responsável com o acompanhamento de pessoas com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), suas famílias, escolas e redes profissionais e sociais, registramos nosso protesto e indignação frente à portaria nº 986/2014 da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Por trás de um discurso apoiado em uma visão assistencial equivocada e manipuladora, não enraizada na ciência e nos conhecimentos da neurobiologia, tal resolução se revela, na verdade, uma obstrução abusiva ao acesso ao tratamento farmacológico pela população de baixa renda, e impõe restrição ao pleno exercício e autonomia da medicina e da ciência brasileira. [...]

De outro lado, numerosas entidades, órgãos públicos e especialistas apoiaram a iniciativa da SMS-SP (Conselho Municipal de Saúde de São Paulo, Conselho Regional de Psicologia de São Paulo, Conselho Regional de Psicologia e Sindicato dos Psicólogos do Rio de Janeiro, Sindicato dos Psicólogos de São Paulo, Fórum sobre Medicalização da Educação e da

Sociedade, Conselho Regional de Fonoaudiologia 2ª Região – São Paulo, Associação Brasileira de Saúde Mental e 5º Congresso Brasileiro de Uso Racional de Medicamentos).

A Portaria tinha por base referências bibliográficas de toda parte do mundo e recomendava parcimônia no emprego de metilfenidato, no TDAH, e critérios a serem observados por profissionais, além de médicos, para o acompanhamento farmacoterapêutico, uma vez que o tratamento de TDAH é, em princípio, não farmacológico, reservando-se a prescrição do fármaco inicialmente para casos graves, ou casos moderados que não responderam satisfatoriamente a intervenções não farmacológicas (psicológicas e educativas).

Entre os serviços que por fim não aceitaram a regulação da SMS destaca-se a Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA) da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, que não concordaram com as exigências da Portaria para fornecimento do metilfenidato aos pacientes com TDAH.

Foi afirmado: “Julgamos que a mesma [a Portaria 986/2014] prejudica o tratamento dos pacientes com TDAH por causar burocratização do procedimento de solicitação da medicação e por exigir avaliações de profissionais não médicos para aprovação da dispensação do fármaco em questão, sendo que a prescrição é uma atribuição médica”.

E chegaram até a entregar, em fins de agosto, comunicado a usuários de seu serviço, com o seguinte teor:

Nós, da Unidade de psiquiatria da Infância e Adolescência, UPIA/UNIFESP-SP, não temos governabilidade sobre as mudanças nas regras para dispensação ou fornecimento de medicamentos pela Prefeitura Municipal de São Paulo. lamentamos qualquer dificuldade para obtenção do metilfenidato. Caso não consiga acesso à medicação, dirijam suas reclamações para o seguinte endereço: Ouvidoria da Prefeitura de São Paulo, endereço: Av. São João, 473 - 16º andar - Telefone: (11) 0800-17-5717 ou através do site da Prefeitura: www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/ouvidoria/.

Em correspondência ao Ministério Público do Estado de São Paulo, fazendo esclarecimentos sobre dispensa de metilfenidato, a Assistência Farmacêutica da SMS, entre outros aspectos, explanou:

Cabe ressaltar que a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, elaborada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, não contempla o medicamento metilfenidato. Isto significa que não existe obrigatoriedade de fornecimento desse medicamento por parte da SMS/SP, porém está incluído na Relação Municipal de Medicamentos, em lista

complementar, por entendermos que determinados pacientes em condições clínicas em que a relação benefício/risco é favorável, podem necessitar do tratamento farmacológico. Assim, até que exista algum parecer técnico da CONITEC sobre o referido fármaco, esta SMS tem autonomia para estabelecer a diretriz clínica para a abordagem do TDAH. Entendemos que a SMS é corresponsável pelo uso do medicamento, e não apenas um provedor de produtos farmacêuticos.

Percebe-se que alguns órgãos universitários têm obtusa compreensão do que seja “prescrição”, pois a consideram que “é uma atribuição médica”, acrescida do entendimento que regulação de prescrição, no mundo inteiro, não só por autoridades nacionais, mas pelas instituições médicas e farmacêuticas dos países desenvolvidos, significa “burocratização do procedimento de solicitação da medicação” e acha inconcebível “exigir avaliações de profissionais não médicos para aprovar a dispensação” de metilfenidato. É necessário profundo envolvimento da sociedade e das autoridades sanitárias para mudar esse entendimento, que não tem apoio no desenvolvimento da prática médica há muitas décadas.

10.3 A VISÃO NECESSÁRIA E SUFICIENTE DE FÁRMACOS PARA A BOA PRESCRIÇÃO

Gérvas (2014) sintetizou um pensamento corrente entre os estudiosos da prática farmacológica, que se desenvolveu a partir dos anos 1960, depois do desastre da talidomida, no que diz respeito à segurança do paciente, desde os ensaios pré-clínicos, e que foi intensificado, em outra dimensão, com o surgimento da medicina com base em provas (evidence-based medicine), nos anos 1980, como consequência do trabalho pioneiro de Archibald Cochrane, em 1972 (Effectiveness and Efficiency. Random reflections on health services):

Los medicamentos son necesarios pero no suficientes. La salud depende básicamente de los determinantes sociales (suministro y depuración de aguas, vivienda salubre, educación, justa distribución de la riqueza, existencia de un sistema sanitario de cobertura universal, etc) y el acceso a los medicamentos necesarios es sólo un componente más de los mismos. Por ello, los medicamentos permiten evitar algunas causas de muerte y prolongar-mantener la vida con calidad, pero no son todo en la salud de individuos y poblaciones. [...] Los medicamentos necesarios producen beneficios y daños, inevitablemente. Su mejor uso busca un balance a favor de los beneficios, pero no hay que olvidar que la voz “fármaco” procede del griego “veneno”. Conviene la prudencia y el uso mesurado (“racional”) pues en todo caso hay que pagar “el peaje” de los probables daños y efectos adversos. Tal peaje es doloroso pues se calcula, por ejemplo, que en la Unión Europea mueren al año 197.000 personas por efectos adversos de medicamentos (548 al día, contra 75 muertos por accidente de tráfico al día, 7 veces más). [...] El objetivo de los medicamentos es llegar a cambiar el estado de

salud en la forma que desea el paciente (y que es social, médica y éticamente aceptable). Hay medicamentos que permiten cumplir con objetivos preventivos, diagnósticos y terapéuticos (curativos y/o para ayudar ante el sufrimiento). Para cumplir los objetivos se precisa del compromiso del médico con el paciente y con la sociedad (y con el sistema sanitario). Es imposible “recetar y olvidar” pues los médicos no son robots que sigan algoritmos y protocolos ciegos, ni los pacientes son “cosas”, ni la prescripción es un acto final. Tras la prescripción viene el seguimiento para asegurar el objetivo de la misma, la mejora buscada del estado de salud. El medicamento crea “lazos” entre médico y paciente que no se rompen hasta evaluar el cumplimiento del objetivo buscado y, si no se logra, la adopción de medidas reparadoras y mejores.

Ademais, acrescentou-se nova compreensão a respeito da segurança do paciente, com os estudos que precederam e sucederam a retirada, em 2004, do mercado mundial, do rofecoxibe (Vioxx, Merck Sharp & Dohme; nos EUA, Merck). Isso constituiu possivelmente no maior escândalo da indústria farmacêutica, pois a análise dos fatos reunidos concluiu que se tratou de corrupção institucional e inequívoco conjunto de conflitos de interesse, que resultaram na aprovação do produto, em 1999, mesmo com conhecimento de que, antes do registro do produto, eventos tromboembólicos eram mais frequentes com rofecoxibe do que com placebo. E cinco anos depois, estava demonstrado o dano que teria causado, o que forçou a Merck a retirá-lo do mercado, depois de ter auferido, apenas em 2001, com a venda desse produto, 2,5 bilhões de dólares.

Para se ter rápida ideia do que significou o uso desse anti-inflamatório não esteroide, este excerto pode ser suficiente:

Em 2004, a Merck retirou o fármaco do mercado depois de um estudo revelar que ele mais do que duplicava o risco de ataques cardíacos e morte. Até essa data, mais de 38 mil mortes foram relacionadas ao uso de Vioxx, e mais de 25 milhões de americanos usaram o fármaco. [...] O Vioxx causou tanto dano e destruição que alguns o identificam de o pior desastre farmacêutico da história. O escândalo do Vioxx não foi devastador só para os pacientes prejudicados e suas famílias; também desvelou problemas dentro da FDA. Muitos suspeitam que a companhia de New Jersey e a FDA trabalharam juntas para manter o fármaco no mercado e silenciar as preocupações de saúde. (Drug Watch, 2014)

O problema é que médicos ainda não têm a consciência do valor relativo de fármacos para o alívio de seus pacientes pois, em verdade, são poucos os princípios ativos que produzem cura e os médicos precisam ter acesso a fontes orientadoras para a melhor compreensão possível da necessidade e suficiência de fármacos.

Gérvas (2014) ainda explana as fontes de informação, especialmente da Espanha, as quais os médicos brasileiros têm acesso livre, na maior parte, e assim poderiam desfrutar destas fontes atingindo graus crescentes do uso ótimo de princípios ativos farmacológicos.

En la promoción del mejor uso de los medicamentos y de su importancia social y clínica hay que destacar la inmensa panoplia de fuentes de información de calidad e independientes, directamente accesibles al clínico. En España, por ejemplo, el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra y el *Bulletí Groc*. En el extranjero, en Francia la revista *Prescrire* y en Canadá la *Therapeutics Initiative*. Además, existe una tupida red de bitácoras (*blog*) entre las que conviene destacar la de NoGracias, organización que fomenta las relaciones transparentes, proporcionales e independientes con las industrias sanitarias. Es conveniente hacer notar el movimiento “Libre de humos industriales” que promueve congresos y reuniones de formación médica continuada sin patrocinio de industrias, como ya hacen, por ejemplo, la Red Española de Atención Primaria, la Sociedad Vasca de Medicina de Familia, la Asociación Madrileña de Salud Mental y los grupos VídeosySalud, Laboratorio del Polimedicado, NoGracias y Seminarios de Innovación en Atención Primaria. Para terminar, conviene conocer la actividad de la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) de España en el campo de la medicalización de la vida diaria (*disease mongering*) y del abuso del medicamento en especial (Campaña “Pastillas, las justas”). Los médicos no estamos solos en la visión social y clínica de los medicamentos como productos necesarios cuando lo son, pero peligrosos en todo caso y especialmente cuando innecesarios.

Ao contrário de médicos formados antes da difusão da Internet, todos podem fazer agora as melhores escolhas para os pacientes, ou seja, as prudentes, que os médicos de outrora só podiam realizar caso tivessem feito profunda reflexão sobre a sua experiência, mesmotendo incorrido em sérios erros.

Esta visão positiva, e os meios para obtê-la – a informação farmacoterapêutica independente – fazem parte de múltiplas salvaguardas que ajudam ao melhor uso de fármacos, e devem ser compreendidas no contexto geral de que a disponibilidade de produtos farmacêuticos, supostamente úteis porque registrados, pode estar corrompida, segundo Gérvas (2014), por:

- a) el trabajo oscuro de cabildeo (“lobby”) sobre los políticos que cambian leyes y reglamentos en favor de las industrias y en contra de la salud de pacientes y poblaciones,
- b) la captura de las agencias reguladoras (FDA y EMA, básicamente) por las industrias,
- c) la financiación de los ensayos clínicos por las industrias con la modificación y ocultación de los resultados en las publicaciones científicas y técnicas,

- d) el patrocinio casi en exclusiva por las industrias farmacéuticas de revistas médicas, sociedades científicas médicas y de asociaciones de pacientes y
- e) la modificación final de la experiencia clínica y de la ética personal y profesional de médicos y responsables sanitarios.

Assim, não é possível exercício pleno de um ato médico quase exclusivo, a prescrição farmacológica, sem contar com as possibilidades, às vezes ocultas, de fatores de corrupção.

10.4 A CORRUPÇÃO INSTITUCIONAL E OS CONFLITOS DE INTERESSE

Este aspecto das políticas farmacêuticas, designado por corrupção institucional, nestes termos, é relativamente recente na literatura internacional. Light et al (2013), assim conceituam:

A corrupção institucional é um conceito normativo de importância crescente que envolve as dependências sistêmicas e as práticas informais que distorcem uma missão societária da instituição. Uma extensiva variedade de estudos e de processos judiciais já documenta estratégias pelas quais as empresas farmacêuticas ocultam, ignoram ou falseiam provas acerca de novos fármacos; distorcem a literatura médica; e desvirtuam a apresentação de produtos a prescritores.

Além disso, observam os autores, “em realidade, empresas, na maior parte, desenvolvem fármacos que são na maioria pouco melhores que produtos existentes, mas têm a potência de causar amplas reações adversas mesmo quando adequadamente prescritas”. O corolário disso é que “estas distorções servem bem para os interesses comerciais e mal para a saúde pública”.

Um exemplo da avaliação das estratégias da indústria farmacêutica é dado no quadro abaixo de Prescrire International (2012), *apud* Light et al. (2013).

Valor terapêutico dos fármacos comercializados na França, 2002-2011.*

Categoria	Número	Porcentagem
Avanço considerável em uma área; inovação	2	0,2
Avanço clínico significativo	13	1,4
Algum valor terapêutico acrescentado	61	6,4
Mínimo valor acrescentado	205	21,7
Nenhum valor adicionado	517	54,7
Mais risco dano do que benefício	148	15,6
Total	946	100
Fármacos com dados inadequados para avaliação	48	

* Avaliações com base em rigoroso exame usando ampla variedade de dados por *La revue Prescrire*, francesa, de informação farmacológica independente.

E ainda observam os autores: “apesar do pequeno número de fármacos clinicamente superiores, as vendas e lucros têm disparado com mercadologia de sucesso, pois persuade médicos a prescrever os muito mais custosos novos produtos, aqueles que são, no melhor dos casos, terapeuticamente equivalentes a fármacos estabelecidos”. Frise-se que os fármacos selecionados nas relações de fármacos indispensáveis (Rename e Remume-SP) preenchem a característica de máximo benefício com mínimo risco para o paciente.

Ainda Light et al (2013), com base em propostas de peritos, propõem meios para reduzir os conflitos de interesse e melhorar a segurança e efetividade de fármacos, ou seja, restaurar a integridade institucional rumo a fármacos mais seguros, no contexto estadunidense, mas possível de serem aplicados no Brasil.

1. Um instituto independente para testar fármacos uma vez que ensaios com intenções comerciais eram precários, enviesados e conflituosos. Essa reforma de base apresentada em 2006, nunca foi instituída, pois os grupos de pressão e suas contribuições para as campanhas de congressistas dispararam.
2. A FDA necessita de nova liderança para recuperar a confiança pública e construir nova cultura focada na segurança, com intensificação das regras existentes, pois se verificou que a agência reguladora falha para aderir as suas próprias regras e protocolos.
3. As taxas pagas pelas empresas para o registro de seu produto devem acabar, e a FDA deve ser inteiramente financiada por consumidores em sua condição de contribuintes. A FDA deve ser inteiramente transparente para quem ela serve.
4. Se os critérios farmacêuticos permitem um número suficiente de fármacos terapeuticamente equivalentes de uma classe para dar aos clínicos uma variedade de escolhas, eles também requerem prova de superioridade relevante para os pacientes. Limitar o número de fármacos de uma mesma classe terapêutica teve êxito na Noruega, mas o trabalho foi interrompido quando o país igualou suas exigências de regulação com aquelas da União Europeia, em 1995. Ensaios de não inferioridade deveriam ser permitidos apenas quando se possa justificar eticamente o recrutamento de pacientes para um estudo no qual poderá não existir benefícios para eles. Todos os eventos adversos, incluindo aqueles que ocorram entre sujeitos que desistiram, devem ser notificados em um seguimento por dois anos.
5. O congresso americano necessita restaurar a confiança pela criação de um National Drug Safety Board (Conselho Nacional de Segurança de Fármacos), com poderes adequados, financiamento e mandatos para investigar independentemente e fazer comunicados sobre assuntos de segurança farmacológica. A criação deste conselho apoiaria a posição de que

todos os dados relacionados a como fármacos e vacinas afetam a população são um bem público, e que o acesso a estes dados é um direito humano. Tanto a inadequação de testes de segurança antes do registro e a ausência de monitoria sistemática pós-registro necessitam urgente atenção.

Ao apresentar “Medicamentos que matan y crimen organizado”, de Peter C. Gøtzsche – veja-se o ensaio (Gøtzsche, 2012) e uma entrevista (Gøtzsche, 2014) – Juan-Ramón Laporte, fundador do Instituto Catalão de Farmacologia, que atua há quase 40 anos no desenvolvimento de políticas farmacêuticas na Espanha, e tem contribuído em assessorias na América Latina, faz síntese do livro (Laporte, 2014):

El título de este libro no es una exageración. Personas que lo han leído han experimentado una ira creciente a medida que avanzaban por la clarividente e implacable descripción del profesor Peter Gøtzsche sobre prácticas reiteradas de la industria farmacéutica: extorsión, ocultamiento de información, fraude sistemático, malversación de fondos, violación de las leyes, obstrucción a la justicia, obstrucción a la aplicación de la ley, falsificación de testimonios, compra de profesionales sanitarios (alquiler, dicen los cínicos), manipulación y distorsión de los resultados de la investigación, alienación del pensamiento médico y de la práctica de la medicina, divulgación de falsos mitos en los medios de comunicación, soborno de políticos y funcionarios, y corrupción de la administración del Estado y de los sistemas de salud. El resultado: centenares de miles de muertes cada año atribuibles a los efectos adversos de unos medicamentos que no era necesario tomar y al despilfarro de recursos públicos (públicos por ahora, en España).

Para ilustrar a corrupção institucional da indústria farmacêutica, que grassa no mercado – conhece-se detalhes daque existe nos Estados Unidos graças à monitoria que faz ProPublica Journalism in the Public Interest – observe-se o quadro abaixo, extraído, com adaptações de NoGracias (2015) e Orstein et al (2015).

Sabe-se que com a propaganda de produtos farmacêuticos ocorre a “lei de benefício inverso” – quer dizer, quanto mais propaganda, mais possibilidades existem de que um produto possa chegar a ser danoso aos pacientes – conhecendo com quais produtos a indústria gasta mais dinheiro em incentivos para sua prescrição (ou subornos), poder-se-ia estar mais alerta e atuar com mais precaução na utilização desses fármacos.

Empresas e produtos (antidiabéticos, anticoagulantes, antipsicóticos e outros) que propiciam mais dinheiro aos médicos estadunidenses, janeiro de 2015.

Produtos nos EUA	Fármaco e empresa no Brasil	Indicação	Bilhões de dólares dedicados a médicos e organizações	Ano de entrada no mercado dos EUA
Victoza	liraglutida, Novo Nordisk	Diabetes tipo 2	9,7	2010
Eliquis	apixabana, Bristol-Meyers Squibb/Pfizer	Anticoagulante	7,99	2012
Brilinta	ticagrelor, AstraZeneca	Antiagregante plaquetário	7,71	2011
Invokana	canaglifozina, Janssen	Diabetes tipo 2	7,16	2013
Latuda	lurasidona, não disponível até janeiro de 2015	Antipsicótico atípico	7,03	2010
Xarelto	rivaroxabana, Bayer	Anticoagulante	6,93	2011
Humira	adalimumab, Abbott	Anticorpo monoclonal para doenças autoimunes	5,58	2002
Eklira	aclidínio, não disponível até janeiro de 2015	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	5,31	2012
Daxas	roflumilaste, Nycomed/Takeda	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	5,31	2012
Abilify Maintena	aripripazol injeção, não disponível até janeiro de 2015	Antipsicótico atípico	5,0	2013
Abilify	aripripazol, Bristol-Meyers Squibb	Antipsicótico atípico	4,77	2002
Constella	linaclotida, não disponível até janeiro de 2015	Síndrome do cólon irritável e obstipação crônica	4,59	2012
Pradaxa	dabigatrana, Boehringer Ingelheim	Anticoagulante	4,43	2010
Tradjenta	Trayenta, linagliptina, Boehringer Ingelheim	Diabetes tipo 2	4,17	2011
Belvic	Belviq, lorcaserina, não aprovado	Obesidade	4,14	2012
Copaxone	acetato de glatirâmer, Teva	Esclerose múltipla	4,01	1996

Samsca	tolvaptano, não disponível até janeiro de 2015	Hiponatremia	3,89	2009
Acthar	corticorelina, não disponível até janeiro de 2015	Antiinflamatório, convulsões infantis, esclerose múltipla, artrite	3,62	1952
Symbicort	formoterol + budesonida, AstraZeneca	Asma	3,5	2006
Aubagio	triflunomida, Genzyme do Brasil	Esclerose múltipla	3,37	2012

Adaptado de NoGracias (2015) e Orstein et al (2015).

Frise-se que este levantamento é relativo aos últimos cinco meses de 2013 e dizem respeito aos fármacos com mais risco de terem prescrição excessiva, por utilização sem clara indicação ou em prescrição de indicação de uso não autorizada (*off-label*), ou seja, em afecções, ou em doses e duração de tratamento distintas daquelas estabelecidas no registro do fármaco.

Os pagamentos feitos a médicos referem-se a refeições e pagamentos diretos feitos a médicos e organizações. As cifras não incluem os pagamentos de participação em ensaios clínicos relacionados com desenvolvimento de fármacos.

Não se conhece ainda a dimensão desta situação no Brasil, uma vez que tal acompanhamento deveria ser feito, a exemplo dos EUA, por organização da sociedade civil independente.

10.5 A NECESSIDADE DE CONTROLE DA PROPAGANDA FARMACÊUTICA

Spurling et al (2010), em trabalho que se pode considerar clássico, apesar de recente, pois é revisão sistemática sobre a informação proveniente das empresas farmacêuticas e a relação com a qualidade, a quantidade e o custo da prescrição de médicos, chegaram a uma conclusão geral, que corrobora estudos e artigos de opinião, em número crescente, desde os anos 1960:

Com raras exceções, estudos de exposição à informação fornecida diretamente por empresas farmacêuticas têm encontrado associações com frequência de prescrição mais elevada, custos mais elevados, ou qualidade de prescrição mais baixa, ou não encontraram associações significantes. Não encontramos prova de melhorias líquidas na prescrição, mas a literatura disponível não exclui a possibilidade que a prescrição pode algumas vezes ser melhorada. Ainda recomendamos que clínicos sigam o princípio da precaução e, assim, evitar a exposição à informação proveniente de empresas farmacêuticas.

Os autores apoiam o argumento de que prescritores têm o dever ético de evitar a exposição à propaganda farmacêutica e lembram que mesmo a propaganda inefetiva pode ser danosa, se ela desperdiça o tempo do prescritor, ou se o dinheiro despendido na propaganda aumenta o custo dos produtos farmacêuticos, e isto é preocupante dado o grande gasto envolvido.

As influências diretas nas decisões de profissionais do cuidado à saúde constituíram um tópico, entre muitos, de Stamatakis et al (2013), da revisão sobre influências indevidas que distorcem a pesquisa, a estratégia, o gasto e a prática do cuidado à saúde:

A cultura da oferta pela indústria de “presentes”, equipamentos, livros didáticos, patrocínio, viagens de luxo e refeições gratuitas tem sido comum em todo o espectro de profissionais de saúde. [...] Pacientes inquiridos consideraram que as ligações financeiras entre médicos e empresas farmacêuticas são inaceitáveis e que comprometem sua qualidade do cuidado; no entanto, os pacientes estão raramente conscientes das ligações de seus médicos com a indústria, o que pode desvirtuar seu plano de cuidados.

Nas conclusões, os autores enfatizam que os gastos da indústria influem e determinam a prática médica em vários graus, à custa da saúde de pacientes, dos orçamentos do cuidado à saúde e da integridade da medicina. Assinalam que há sinais positivos de ação contra isso nos Estados Unidos (o Sunshine Act exige que as empresas farmacêuticas declarem todos os pagamentos e hospedagem ou presentes dados a médicos) e na Europa (na Dinamarca, as empresas são obrigadas a declarar seus pagamentos a médicos desde 2008; na Escócia, os médicos têm de eles mesmos declarar tais transações; e na França, prepara-se tal legislação). Quanto ao controle da influência da indústria farmacêutica na edição de artigos científicos, o New England Journal of Medicine banuiu a avaliação de custo-efetividade promovida por produtores farmacêuticos há quase duas décadas.

Lieb et al (2014) ao tratar de contatos entre médicos e a indústria farmacêutica, suas percepções e os efeitos nos hábitos de prescrição quanto a aceitação de brindes, encontraram que “apenas a aceitação de material de escritório e o comparecimento em reuniões de educação médica continuada patrocinadas pela indústria tiveram repercussão”, resultados em oposição a argumentos

de suposições frequentemente propaladas de que propaganda na forma de material de escritório não tem repercussão, e sublinha a existência de relevante “relação de brinde”, já adotada na aceitação de pequenos presentes. O fato de que a participação em atividades de educação médica continuada relacionada a produtos específicos tenha um efeito positivo na prescrição subsequente de um fármaco propagandeado foi demonstrada em muitos (mas nem todos) estudos. Por exemplo, a participação em simpósios realizados em

hotéis a expensas de produtores ou participação em cursos de educação médica continuada patrocinados pela indústria aumenta os índices de prescrição de produtos propagandeados e os contatos farmacêuticos próximos aumentam a possibilidade de que médicos induzam que produtos farmacêuticos de empresas a que estão ligados sejam adicionados em listas de fármacos em hospitais.

É necessário intensificar toda forma de ação que leve a um efetivo controle da múltipla influência da indústria farmacêutica na difusão de suas intenções abertas ou veladas de vender seus produtos, sem inequívoca demonstração do valor deles.

De outro lado, é muito importante divulgar a iniciativa de *La revue Prescrire* (Prescrire International, 2015) que, desde 1981, concede um prêmio honorífico (A Pílula de Ouro) para os fármacos que constituem avanço terapêutico, ao oferecer mais eficacidade, pouco ou nenhum efeito adverso (para eficacidade símile) ou administração mais segura ou mais fácil. Em anos recentes, de 2008 a 2013, o prêmio não foi concedido. Em 2014, o galardão foi para Orphacol (ácido cólico, Cell Therapies Research & Services), em razão de “dada a seriedade de determinadas doenças biliares hereditárias, que são frequentemente fatais durante a infância, o ácido cólico é um avanço importante que prolonga consideravelmente a sobrevivência, se o tratamento é iniciado precocemente”. A revista também divulga uma lista de honra (fármacos que representam um avanço nítido para alguns pacientes, comparados com opções terapêuticas existentes, mesmo com limitações), que teve agraciados em 2014 os seguintes produtos: Glivec (imatinibe, Novartis), empregado na leucemia linfoblástica aguda em crianças; Malacef (artesunato injeção, Guilin Pharmaceutical), para malária aguda; Sovaldi (sofosbuvir, Gilead Sciences), para hepatite C. Mas só foi concedido no período de 2008 a 2013, em 2010 para Glivec (imatinibe, Novartis), para tumores do estroma gastrointestinal metastático ou irressecável com mais seguimento.

10.6 CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA QUE PRODUTOS FARMACÊUTICOS SEJAM ÚTEIS

A International Society of Drug Bulletins (ISDB), o Medicines in Europe Forum (MiEF) e o Nordic Cochrane Center (NCC) emitiram em 22 de outubro de 2014 (NoGracias, 2014) um comunicado de imprensa contestando a transferência de competência sobre fármacos e produtos sanitários da Comissão de Saúde à Comissão de Mercado Interno e Indústria. Houve também manifestações de protestos de numerosas organizações sociais, membros do parlamento europeu e ministros de saúde de Estados membros. O presidente da nova Comissão da União Européia inicialmente rechaçou as petições, alegando que tinha tomado a

decisão para “o reforço de um mercado interior de base industrial mais profundo e justo como uma prioridade”. Mas reconsiderou sua decisão e decidiu deixar as competências sobre produtos farmacêuticos na Comissão de Saúde.

O comunicado de imprensa das prestigiosas organizações acima citadas merece estudo, pois que “no futuro, a saúde pública e a segurança dos pacientes terão prioridade sobre a competição de curto prazo da indústria de produtos médicos, particularmente nos casos onde as necessidades dos pacientes não coincidam com os interesses da indústria”.

E ao se dirigir a nova Comissão, e em particular ao novo comissário de saúde, assinalaram as seguintes prioridades de saúde pública:

Transparência

- 1) Garantir maior transparência de dados clínicos, incluindo dados de farmacovigilância [pois as políticas da Agência Europeia de Medicamentos, EMA na sigla em inglês, são consideradas insatisfatórias e as iniciativas da Comissão Europeia quanto a segredos comerciais constituem ameaça real para a transparência já que poderiam minar os avanços conseguidos na transparência de dados clínicos estabelecidos no Regulamento recentemente adotado sobre ensaios clínicos].
- 2) Os dados dos pacientes individuais, devidamente tratados sob anonimato (“dados brutos”), devem estar disponíveis para permitir nova análise de resultados dos ensaios clínicos.
- 3) A EMA deve ser obrigada a estabelecer, sem mais demora, um registro público de acesso direto de documentos em poder do órgão.

Avaliação

- 4) Exigir uma avaliação sólida dos novos fármacos antes de ser concedida a autorização de comércio [exigência de ensaios comparados diante de um tratamento de referência com a finalidade de demonstrar se os novos fármacos têm algum valor terapêutico acrescentado, ou seja, um progresso terapêutico].

Independência

- 5) Reforçar a independência das agências reguladoras de produtos farmacêuticos e libertá-las da influência das empresas farmacêuticas [determinação de fundos públicos para as atividades das agências e substituição do sistema de pagamento por serviço, com a eliminação de conflitos de interesse e outras práticas condenáveis].

Segurança

6) Defender o direito dos cidadãos da União Europeia (UE) de obter indenização por danos causados por produtos farmacêuticos ou acessórios médico-farmacêuticos [pois não são simples mercadorias e sim produtos que têm intrinsecamente elevado risco, e assim devem estar fora do âmbito da Diretriz 85/374/CE relativa à responsabilidade por produtos defeituosos].

Democracia

7) Os signatários do Comunicado instaram a nova comissão da EU que garanta que o Tratado de Associação Transatlântica de Comércio e Investimento EUA/ UE (TTIP na sigla em inglês), em tratativas, não aceite normas de segurança inferiores às europeias ou que impeça a transparência e imponha maiores proteções à propriedade intelectual, ou amplie a proteção do monopólio mantendo elevados os preços dos novos produtos farmacêuticos, pondo em perigo o acesso aos produtos na Europa e além.

Em síntese, fármacos e assemelhados não são apenas um produto e a agenda da ISDB, MiEF (da qual faz parte NoGracias) e NCC deveria ser assimilada, com as adaptações pertinentes, pelo Ministério da Saúde e a ANVISA, ademais de outros ministérios envolvidos com a regulação farmacêutica.

10.7 DESCONSTRUINDO A “CASTA MÉDICA”

Assinalou-se no tópico d(A corrupção institucional e os conflitos de interesse) um problema que tem raízes já profundas, mas que só recentemente debate-se uma vez que traz danos aos pacientes, por vezes em grandes proporções, embora exija intervenções prontas para proteção e defesa dos usuários de saúde. Tal descabimento sanitário só tem existência continuada com a formação de uma “casta médica”, conceito recém-divulgado por NoGracias (Novoa, 2015a). Antes de apresentá-lo convém citar a significação do termo casta em um dicionário de referência (Houaiss et al, 2001:641):

Casta s.f (s XV cf IVPM) 8 p.ext. pej. Grupo de cidadãos que se destaca dos demais por seus privilégios, ocupações, costumes e/ou preconceitos (a c. dos tecnocratas).

Se a designação ainda tem caráter pejorativo, pelo menos em dicionário, a realidade é outra.

El término “casta médica” haría referencia a una parte — cuantitativamente minoritaria pero cualitativamente muy relevante — del estamento profesional que detenta el poder corporativo,

académico, científico y social, valiéndose de una fructífera alianza con el poder económico — que representa la industria farmacéutica y tecnológica; también la alimentaria o la de las aseguradoras privadas —, con el objetivo de mantener posiciones de privilegio y preeminencia sin considerar en ningún momento ni los verdaderos problemas de los pacientes ni los de la sociedad, contribuyendo eficazmente tanto al *saqueo de la institución médica* como a, lo que Berwick ha denominado, la “*confiscación de la riqueza común de la sociedad*” por parte de un sistema de salud que ha perdido la visión de sus fines.

Assim há de se tirar as aspas e a observação de que a aceção é pejorativa. O artigo explana que o *saque da instituição* é:

la utilización interesada de la alianza moral existente entre la medicina y la sociedad, fruto de una larga tradición y basada en valores como confianza, benevolencia o equidad, y que constituye el *ethos de la profesión*. La casta médica estaría dilapidando y apropiándose indebidamente (saqueando) una credibilidad y un patrimonio ético que no les pertenece para obtener unos objetivos contrarios a los fines legítimos de la institución médica.

E entre exemplos e indagações, cite-se um deles:

Pues que la calidad de la evidencia sobre seguridad y efectividad de los medicamentos sería mucho mejor que la que ahora tenemos y, entre otras cosas, nos hubiéramos ahorrado millones de euros pagados por un medicamento como el Tamiflu, no mucho mejor que una aspirina para la gripe (algo que supimos solo al tener acceso a los resultados de los ensayos con resultados negativos que habían sido ocultados por las empresas farmacéuticas).

E se faz uma pergunta até hoje não respondida para as organizações de especialistas independentes e para os cidadãos em geral, em toda parte do mundo, não obstante reiteradas recomendações feitas pelo menos há vinte anos, nos países desenvolvidos, às agências reguladoras de fármacos.

¿Qué pasaría, por ejemplo, si los médicos que forman parte de los paneles de expertos que elaboran las Guías se negaran a introducir nuevos medicamentos entre sus recomendaciones mientras no existieran evidencias sólidas de que esos nuevos fármacos eran mejores y/o más seguros que los más antiguos?

Em uma formulação sintética, para explicar as distorções da prática médica (especialmente de prescrição farmacológica) o artigo apresenta dez mitos que a indústria farmacêutica introduziu no pensamento médico, segundo Peter Gøtzsche, e apresentado em “Medicamentos que matan y crimen organizado” referido no tópico 4.

1. Os fármacos são caros em razão do custo elevado de seu desenvolvimento
2. Se não pagarmos altos preços pelos fármacos não será possível continuar com a inovação

3. A poupança que os novos fármacos propiciam são superiores a seus custos
4. As inovações tecnológicas e farmacológicas mais importantes provêm da pesquisa paga pela indústria
5. Os produtos farmacêuticos competem em um livre mercado
6. As alianças público-privadas no desenvolvimento de fármacos são úteis para os pacientes
7. Os ensaios clínicos são feitos para beneficiar os pacientes
8. Necessita-se de vários fármacos do mesmo tipo (*me-too*) porque os pacientes respondem de modo idiossincrásico (“tratamento personalizado”)
9. Os produtos genéricos têm menor potência
10. A indústria farmacêutica paga a formação médica continuada por causa de seu compromisso com a pesquisa, e por ter generosidade e amor à ciência.

E Abel Novoa (2015a) apresenta hipotética distribuição de médicos consoante a crença que eles têm destes mitos, não eximindo a maioria, que não faz parte da casta médica, de responsabilidade no saque da instituição médica e do confisco dos orçamentos sociais.

Los profesionales que pueden adscribirse a estas dos primeras respuestas son la mayoría; no forman parte de lo que hemos denominado “casta médica” pero sí colaboran, activa o pasivamente, en su estrategia (más adelante lo explicaremos mejor) y, por tanto, tienen parte de responsabilidad en el saqueo de la institución médica y la confiscación de los presupuestos sociales que produce la colaboración de la casta médica con los poderes económicos. Este grupo de profesionales, que llamaremos “colaboradores”, ejercen, por ingenuidad o ignorancia, unos privilegios (ver diapositiva con resumen de datos de este y este trabajo) a los que tienen acceso gracias a su pertenencia a una élite experta (un abuso de poder, al fin y al cabo).

O grande desafio da educação sanitária de prescritores no Sistema Único de Saúde deveria ser a reiterada explanação do antidecálogo de Gøtzsche para que os profissionais designados por colaboradores deixem de usufruir de privilégios da elite de especialistas, que doravante ao ter alguns de seus integrantes identificados como pertencentes à casta médica, deveriam ser assim designados, questão que aparentemente ainda não foi objeto da necessária discussão do Conselho Federal e dos Conselhos Regionais de Medicina.

Transcreve-se excerto de Rober Sánchez, selecionado por Novoa (2015a), do artigo “Grandes fraudes de la medicina contemporánea” (do blog de Sánchez, Una palabra tuya bastará para sanarme — La única publicación sobre Atención Primaria com fator de impacto negativo):

Es una vergüenza que la Medicina se parezca cada vez más a territorios de depredación como la política o los sistemas financieros. La Medicina, los grandes ideales que la construyeron como una ciencia grande, ya no valen nada. En el contexto de esta crisis se está convirtiendo a un producto más del neoliberalismo, del capitalismo, en un mero objetivo empresarial, como la

vivienda, como la dependencia... un nido para los especuladores y carroñeros.

Por fim, Novoa (2015b) apresenta proposta de intervenção para o governo sanitário e sociedades científicas da Espanha, em tudo aplicável ao Brasil.

1. Poner en marcha una iniciativa legislativa semejante a la Sunshine Act norteamericana que permita conocer los intercambios comerciales entre industria, profesionales, asociaciones científicas u organismos públicos o privados de provisión de atención sanitaria
2. Obligar a la declaración de relaciones y conflictos de interés de jefes de servicio, responsables de unidad, miembros de comisiones clínicas y directivos de asociaciones científicas e instituciones médicas
3. Declaración pública, por parte de las asociaciones científicas, de sus fuentes de financiación y la exigencia de que cuenten con políticas claras que garanticen la independencia de sus resoluciones y recomendaciones
4. Establecer incompatibilidades que permitan desalojar a los miembros de la casta médica de posiciones de poder profesional, académico o científico con capacidad para determinar actuaciones profesionales o informar las políticas públicas
5. Prohibir las visitas comerciales de los representantes de la industria en los centros asistenciales públicos durante el horario laboral, especialmente, en los centros docentes
6. Establecer organismos independientes para la organización de actividades de formación médica continuada con financiación básicamente pública
7. Puesta en marcha de organismos independientes de evaluación de tecnologías y medicamentos que exijan evidencias de alta calidad para la introducción de cualquier nueva innovación en el sistema público de salud
8. Puesta en marcha dentro del SNS de una carrera profesional seria y basada en criterios de calidad en el desempeño y/o evaluación de actividad científica acreditada e independiente
9. Articulación de herramientas de participación ciudadana y control democrático del funcionamiento del sistema público de salud y las asociaciones científicas y profesionales

10.8 A PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE NA TOMADA DE DECISÕES

As intervenções sanitárias para melhoria da qualidade dos atos médicos, especialmente a farmacoterapia, só terá um sentido completo, se concomitantemente houver a incorporação da autonomia do paciente com relação ao seu tratamento, isto é, o direito do paciente decidir livremente depois de receber a informação adequada entre opções clínicas disponíveis. Isto significa também que existe a obrigação do profissional de cumprir seus deveres de informação respeitando as decisões dos pacientes. Há três modelos de tomada de decisões (modelo paterno, decisão informada e tomada de decisões compartilhada) segundo o boletim

Infac (2014), com imbricação, em razão do momento. No entanto, já estão postos em prática distintos procedimentos para a tomada de decisão compartilhada em instituições e países, que na essência incluem os seguintes mesmos aspectos a se terem em conta:

1. Desarrollar una relación de confianza con el paciente, ofreciendo empatía y calidez. Es importante que exista una comunicación fluida y facilitar el discurso del paciente.
2. Explorar y determinar las preferencias del paciente sobre la información que desea recibir (formato, cantidad...).
3. Explorar y determinar las preferencias del paciente acerca de su papel en la TD [toma de decisiones] (como el riesgo que quieren asumir o el nivel de participación tanto suya como de amigos o familiares). Algunos pacientes temen ser asertivos y que esto ponga en peligro la relación médico-paciente derivando en un cuidado de menor calidad. Por ello, los clínicos deberían invitar a los pacientes a participar, identificar qué es lo que los pacientes necesitan para tomar las decisiones, apoyarles apropiadamente y ayudarles a tomar las decisiones cuando los pacientes prefieren delegar en ellos.
4. Comprobar y responder a las ideas, preocupaciones y expectativas de los pacientes (como por ejemplo sobre las opciones de manejo de la enfermedad) atendiendo a las “pistas” que estos proporcionan.
5. Identificar las opciones (incluyendo las ideas y la información que el paciente pueda tener) y valorar la evidencia en el contexto del paciente individual; sin olvidar que no hacer nada también es una opción.
6. Presentar la evidencia y ayudar al paciente a reflexionar y a evaluar el impacto de las alternativas en relación con sus valores y preferencias.
7. Tomar o negociar la decisión en conjunto con el paciente y resolver posibles conflictos.
8. Acordar un plan de acción y preparar el seguimiento

Percebe-se que aplicar estes procedimentos implica se ter uma estrutura para a consulta médica que estamos muito longe de atingir, mas que é necessário o quanto antes começar.

REFERÊNCIAS

ABP. Associação Brasileira de Psiquiatria. Carta aberta à população. 22 de julho de 2014. Disponível em: <http://www.anonimosnativa.com.br/wp-content/uploads/2014/02/CartaTDAH-abp-jul14.pdf>

Anvisa. Farmacopeia Brasileira. Lista das Denominações Comuns Brasileiras – DCB RDC 64/2012.2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/marco/DCB%20IFA%20e%20EXA%2015-3.pdf>

Altisent R. La relación con la industria farmacéutica: una cuestión ética de alta prevalencia en medicina de familia. Aten Primaria 2003; 32(2): 106-9. Disponível em: <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/articulo/la-relacion-con-industria-farmaceutica-13049168>

Ángel Maderuelo J. Prevenir el sobrediagnóstico: cómo dejar de hacer daño a las personas sanas. Sano y Salvo. 10 agosto, 2012, a. Disponível em: <http://sano-y-salvo.blogspot.com.br/2012/08/prevenir-el-sobrediagnostico-como-dejar.html>

Ángel Maderuelo J. Problemas de salud con riesgo de sobrediagnóstico. Sano y Salvo. 09 octubre, 2012, b. Disponível em: <http://sano-y-salvo.blogspot.com.br/2012/10/problemas-de-salud-con-riesgo-de.html>

AMB, CFM. Projeto Diretrizes. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/amb.php> Acesso em 4 de março de 2012.

Ángeles Lopez. El peligro de abusar del omeprazol. El Mundo 30/06/2014. Disponível em: www.elmundo.es/salud/2013/12/40/52a73e9761fd3ddb69864590.html

Angell M. Is academic medicine for sale? N Engl J Med 2000; 342: 1516-1518.

ANS, AMB, CFM. Projeto Diretrizes. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/index.html> Acesso em 4 de março de 2012

Arias TD. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1999. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19944es/s19944es.pdf>

Arnau JM, Laporte JR. Promoción del uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. In: Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento. 2a. edición. Barcelona; Masson-Salvat Medicina; 1993.p.43-66. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm>

Aronson JK. A prescription for better prescribing. Br J ClinPharmacol 2006; 61 (5): 487-491. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2006.02649.x/pdf>

Aschner B. Empiricism and rationalism in past and present medicine.Bull Hist Med.1945;17:267-286.

Avery T, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: The PRACTiCe Study. PRevalence And Causes of prescriBing errors in general practiCe. A report for the General Medical Council, The University of Nottingham, School of Pharmacy – UCL, University of Reading, University of Hertfordshire. May 2012. Disponible en: <http://www.health.org.uk/public/cms/75/76/313/3337/Reducing%20prescribing%20errors%20-%20evidence%20scan.pdf?realName=3bXWvp.pdf>

Barber N. What constitutes good prescribing? BMJ 1995; 310:923-925. Disponible en:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=7719188>

Bazargani YT, Ewen M, de Boer A, Leufkens HG, Mantel-Teeuwisse AK. Essential medicines are more available than other medicines around the globe. PLoSOne. 2014 Feb 12;9(2):e87576. doi: 10.1371/journal.pone.0087576. eCollection 2014. Disponible en: <http://www.globalizationandhealth.com/content/pdf/1744-8603-8-6.pdf>

Beck U. La Sociedad del Riesgo. Hacia una Nueva Modernidad. Navarro J, Jiménez D, Borrás MA, traductores. Barcelona: Paidós; 2006 (Paidós básica 89).

Benet LZ. Princípios utilizados na redação da receita médica e instruções a serem seguidas pelo paciente. In: Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 9.ed. Supervisão da tradução por Penildon Silva. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.1259-1265.

Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaechedel Campo R, Sanchez-Gomez S, Casariego Vales E. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. Aten Primaria. 2014; 46(7): 385-392. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714001875>

Bertoldi AD, Helfer AP, Camargo AL, TavaresNUL, Kanavos P. Is the Brazilian pharmaceutical policy ensuring population access to essential medicines? Global Health. 2012 Mar 21;8:6. doi: 10.1186/1744-8603-8-6. Disponível em: <http://www.globalizationandhealth.com/content/pdf/1744-8603-8-6.pdf>

Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. Lancet 1994; 343: 1209-1211.

Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Engl J Med 2000; 342: 1539-1544.

Bonfim JRA. Nota do editor. In: Paumgartten FJR. Riscos de preparações manipuladas em farmácias magistrais. Boletim Sobravime 2001-2004.2005; (38/39): 24.

Bonfim JRA. O registro de produtos farmacêuticos novos: critérios para a promoção do uso racional de fármacos no Sistema Único de Saúde. [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2006. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/T/ses-sp/2006/Bonfim_produtos_farmaceuticos.pdf

Bonfim JRA, Bastos S H, Botazzo C. O que se entende por fármacos novos? Boletim do Instituto de Saúde 2007 agosto; (42) 5-7. Disponível em: http://issuu.com/institutodesaude/docs/bis_tecnologia?e=3468795/4019199

Bonfim JRA, Magalhães PC. Rename 2012: avanço ou retrocesso para a difusão de medicamentos essenciais? Boletim Farmacoterapêutica, Brasília, Ano XVII, nº 2, abr-mai-jun 2013. p. 9-15. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/09_07_13%20FARMACOTERAPEUTICA %2020ED%202013.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/09_07_13%20FARMACOTERAPEUTICA%2020ED%202013.pdf)

Bouillon K, Batty GD, Hamer M, et al. Cardiovascular disease risk scores in identifying future frailty: the Whitehall II prospective cohort study. Heart. 2013; 99:737–742. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632981/pdf/heartjnl-2012-302922.pdf>

Bryant LJM. Medicines adherence: evidence for any intervention is disappointing. Journal of Primary Health Care. 2011 September; 3(3): 240-243. Disponível em: <https://www.rnzcgp.org.nz/assets/documents/Publications/JPHC/September-2011/JPHCViewpointBryantSeptember2011.pdf>

Buitrago F. Adherencia terapéutica. ¡Qué difícil es cumplir! Therapeutic adherence. How difficult it is to comply! Atención Primaria. Vol. 43. Núm. 07. Julio 2011. Disponível em: <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/adherencia-terapeutica-que-dificil-es-cumplir-90023817-comentario-editorial-2011>

Buko Pharma. No life without pills? The medicalisation of daily life. Buko Pharma News, nº 1/2002, p. 14. Disponível em: http://www.bukopharma.de/Service/Archiv/BUKO_Pharma-News_No_life_without_pills_1-2002.pdf

Burn H. Drogas, medicina e o homem. Tradução de Adelino Vilhena Lisboa: Editorial Aster; sem data (a edição original – Drugs, Medicines and Man é de 1961)

Butlletí Groc. Prescripció saludable de medicaments en temps de crisi. Butlletí Groc abril-junio, julio – septiembre 2011; 24(2-3):5-12. Disponível em: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg242-3.11e.pdf>

Calvez M. L'analyse culturelle du risque. In: Tursz A, Souteyrand Y, Salmi R (eds.). Adolescence et risque. Paris: Syros; 1993. p. 75-87.

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.246, de 8 de janeiro de 1988. Disponível em: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/1988/1246_1988.htm

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009. Disponível em: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/2009/1931_2009.htm

Chapman S, Durieux P, Walley T. Good prescribing practice. In: Mossialos E, Mrazek M, Walley T (eds). Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. Berkshire, England: Open University Press, World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; 2004 p. 144-157. Disponível em: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/98432/E83015.pdf

Conti AA, Conti A, Gensini GF. The concept of risk in medicine: historical and epidemiological reflections. Minerva Medica 2010;101(1) 59 -62.

Crichton B. (ed). Fundamentals of primary care prescribing. London: Royal College of General Practitioners; 2006.

CRM-DF. Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal. Prontuário médico do paciente: guia para uso prático. Brasília: Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal; 2006. Disponível em: <http://www.crmdf.org.br/sistemas/biblioteca/files/7.pdf>

Delgado Rodriguez M, Palma Perez S. Aportaciones de la revisión sistemática y del metaanálisis a la salud pública. Rev. Esp. Salud Pública. 2006; 80 (5): 483-489. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v80n5/colaboracion5.pdf>

de Jong JD, Groenewegen PP, Spreeuwenberg P, Schellevis F, Westert GP. Do guidelines create uniformity in medical practice? Soc Science Med. 2010; 70: 209-216.

De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guía de la Buena Prescripción. Disponible em: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/publicacions/gbpe.pdf>

Douglas M. Risk and Blame. Essays in Cultural Theory. New York: Routledge; 1994.

Drug Watch. Vioxx Recall Information. May 14, 2014. Disponible em: <http://www.drugwatch.com/vioxx/recall/>

Eastern Mediterranean Health Journal. 2011;17(2):126-179. Disponible em: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-17/issue-2/Page-1.html>

Edwards M, Moczygemba J. Reducing medical errors through better documentation. Health Care Manag (Frederick). 2004 Oct-Dec;23(4):329-33.

Fernández Oropesa C. El rincón de Sísifo. (Ann InternMed) Guías de práctica clínica: escucha la evidencia, no el ruido de fondo; 2014. Disponible em: <http://elrincondesisifo.es/2014/01/28/ann-intern-med-guias-de-practica-clinica-escucha-la-evidencia-no-el-ruido-de-fondo/>

Fernández Oropesa C. El rincón de Sísifo. MBE o el largo caminho desde el papel a la práctica clínica; 2013. Disponible em: <http://elrincondesisifo.es/2013/09/17/mbe-o-el-largo-camino-desde-el-papel-a-la-practica-clinica/>

Fernández Oropesa C. Las múltiples caras del conflicto de intereses y sus implicaciones en la práctica clínica. Evid Pediatr 2010; 6:71. Disponible em: http://www.evidenciasenpediatria.es/files/41-11048-RUTA/71_Editorial.pdf

Figueras A. Dificultades para el uso racional de medicamentos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009; 26(4):549-552. Disponible em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a18v26n4>

Fried C. Rights and health care – beyond equity and efficiency. N Engl J Med. 1975;293(5):241-245.

Friedberg M, Saffran B, Stinsons TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest of economic analyses of new drugs used in oncology. JAMA 1999; 282: 1453-1457. 1284-1286.

Gabe J. Risk. In: Gabe J. Bury M, Elston M A(eds.). Key Concepts in Medical Sociology. London: SagePublications; 2004. p.87-91.

Gaminde Inda I, Hermosilla Gago T. Los problemas de calidad de las guías de práctica clínica. BIT – Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2012. Enero-Febrero; 20(1): 1 – 12.

Gass D. Can family physicians practise good medicine without following clinical practice guidelines? No. Can Fam Physician. Jun 2010; 56(6): 519, 521. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902931/>.

Gérvás J, Fernández M P. Genética y prevención cuaternaria: el ejemplo de la hemocromatosis. Atención Primaria. 32:3 (2003) 158-162. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/27/27v32n03a13049901pdf001.pdf>

Gérvás J. Medicamentos: Visión Social y Clínica. 19 noviembre 2014. Disponible en: <http://www.nogracias.eu/2014/11/19/medicamentos-vision-social-y-clinica/>

González Miranda B. Medicalización, iatrogenia y ética de las relaciones con la industria farmacéutica. III Máster Interuniversitario de Bioética. Noviembre 2009. Disponible en: http://www.seapaonline.org/uploads/revista/pdf/24/Medicalizaci_nIatrogeniaRelacionesIF-3.pdf

Goodman KW, Prineas RJ. EthicsCurricula in Epidemiology. In: Coughlin SS, Beauchamp TL, Weed DL (Ed.). Ethics and Epidemiology. Second Edition. New York: Oxford University Press; 2009.

Gottlieb S. Medical societies accused of being beholden to the drugs industry. Br Med J 1999; 319: 1321.

Gøtzsche PC. Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and repetitive. 14 dec 2012. Disponível em: <http://www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf>

Gøtzsche PC. La industria farmacéutica es muy rica y ha corrompido los sistemas de salud. Entrevista. Disponível em: http://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2014-11-03/la-industria-farmaceutica-es-muy-rica-y-ha-corrompido-los-sistemas-de-salud_408758/

Health Action International – Europa, ISDB, AIM, BEUC. Fórum da Europa sobre fármacos. Informação relevante sobre saúde para cidadãos com capacidade de decidir: declaração conjunta. Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim e Silvia Bastos. BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.) [online]. 2007, n.42, pp. 11-17. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/n42/n42a05.pdf> ; também em Boletim Sobravime nº 52/53. Edições 2007; p.21-26

Hemos leído. Indicadores de prescripción: “modus operandi” en UK. Noticias terapéuticas y de prescripción. 2009 Mayo; 4(5). Disponível em: <http://www.hemosleido.es/2009/05/13/indicadores-de-prescripcion-%E2%80%9Cmodus-operandis%E2%80%9D-en-uk/>

Hill A B. The enviroment and diseases: association or causation? Proc R Soc Med. 1965 May; 58:295-300.

Homedes N, Ugalde A. Patients' compliance with medical treatments in the third world. What do we know? Health Policy and Planning. 1993 Dec; 8 (4):291-314. Disponível em: <http://heapol.oxfordjournals.org/content/8/4/291.abstract>

Houaiss A, Vilar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.

Hulka BS, Cassel JC, Kupper LL, Burdette JA. Communication, compliance and concordance between physicians and patients with prescribed medications. Am J Public Health. 1976;66(9):847-853. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1653458/pdf/amjph00496-0019.pdf>

Ianni AMZ. Mudanças Sociais Contemporâneas e Saúde: Um estudo sobre teoria social e saúde pública no Brasil. [tese de livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento de Prática de Saúde Pública; 2013.

Infac. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Participación del pacientes en la toma de decisiones. Infac. 2014; 22(3): 12-17. Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_3_Decisiones_compartidas.pdf

IOM. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>

Jamouille M. Quaternary prevention: prevention as you never heard before (definitions for the four prevention fields as quoted in the WONCA international dictionary for general/family practice). Disponível em: <http://www.ulb.ac.be/esp/mfsp/quat-en.html>

Jeremias SA, Marques DC, Bonfim JRA, Ferraz DC, Nakano LSY, Pereira EC. Os serviços farmacêuticos na UBS íntegra. Resumo. Em: Anais. 13º Congresso Paulista de Saúde Pública. O Público na Saúde Pública. A produção do bem comum. Saúde e Sociedade. 2013 set; 22(Supl.1): 129. Disponível em: http://apsp.org.br/wp-content/uploads/2013/09/anais-congresso-2013_05.pdf

Khan MI, Ara N. Promoting Rational Prescribing Among Medical Practitioners. Bangladesh Med J. 2011 May; 40 (2):6-7. <http://www.banglajol.info/index.php/BMJ/article/download/18495/12950>

Kielland A. Risk and risk management: the theoretical approaches of different disciplines and their relevance to the empirical study of rural vulnerability in West Africa. Disponível em: http://www.fafono.childsrm/files/Article-Theoretical_Concept_of_Risk.pdf

Kloetzel K. Decifrando hieróglifos. Diagn Tratamento. 2006;11(4):240-3.

Komesaroff PA. Ethical perspectives on the communication of risk. *Aust Prescr* 2003; 26 (2): 44-45. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/26/2/article/653.pdf>

Kopp C. O que é realmente um produto inovador? Nova definição da International Society of Drug Bulletins. Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim. *Boletim Sobravime*, 2004; (38/39):10-11.

Kopp I: Conflicts of Interest—an Ever Present Challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(35–36): 573–4. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3785016/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-110-0573.pdf

Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamouille M. Prevenção quaternária, uma tarefa do clínico geral. Tradução de Gustavo Gusso. *Primary Care*. 18; 2010. Disponível em: http://www.primary-care.ch/docs/primarycare/archiv/de/2010/2010-18/2010-18-368_ELPS_port.pdf

Laporte JR. Presentación a la edición en lengua española. In: Götzsche PC. *Medicamentos que matan y crimen organizado*. Barcelona: Lince; 2014.

Laurence DR, Carpenter J. *A dictionary of pharmacology and clinical drug evaluation*. London: UCL Press; 1994.

Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. Eighth Edition. Churchill Livingstone; 1997.

Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JPA. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ* 2013; 347 f. 5535.

Leventhal H. Fear communications in the acceptance of preventive health practices. *Bull N Y Acad Med*. 1965;41(11):1144-1168. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750792/pdf/bullnyacadmed00284-0050.pdf>

Léxico: Dicionário informal de português online. Disponível em: <http://www.lexico.pt/observancia>

Lieb K, Scheurich A. Contact between doctors and the pharmaceutical industry, their perceptions, and the effects on prescribing habits. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10):e110130. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199668/pdf/pone.0110130.pdf>

Light DW, Lexchin J, Darrow JJ. Institutional Corruption of Pharmaceuticals and the Myth of Safe and Effective Drugs. J Law Med Ethics. 2013 Fall;41(3):590-600. Disponível em: http://www.pharmamyths.net/files/JLME_ARTICLE_2013.pdf

---

Lopes LC, Bonfim JRA. O trabalho da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE). In: Osorio-de-Castro CGS, Luiza VL, Castilho, SR, Oliveira MA, Marin Jaramillo N.(orgs). Assistência Farmacêutica. Gestão e prática para profissionais da saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014. p.443-451.

Lofholm PW, Katzung BG. Prescrição racional e redação da prescrição. In: Katzung BG (ed.). Farmacologia básica e clínica. 10.ed. São Paulo: McGraw – Hill; 2007. p.969-977.

Lowenthal JF, Caranasos GJ. Pharmaceuticals. II Issues in prescribing. En: Encyclopedia of bioethics. Nueva York: Macmillan Library Reference, 1995.

Madruga CMD, Souza ESM. Manual de orientações básicas para prescrição médica. 2ed. rev.ampl. Brasília: CRM-PB/ CFM, 2011. 62p. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5161e8fa1263c.pdf>

Marijuán Angulo M. Ética de la prescripción. Infac. 2003 marzo; 11(3): 11-16. Disponível em: http://www9.euskadi.net/sanidad/cevime/datos/infac_v11n3.pdf

Martín Moreno S. Ética de la prescripción. Conflictos del médico con el paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. Med Clin (Barc) 2001; 116 (8): 299-306. Disponível em: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/articulo/tica-prescripcion-conflictos-del-medico-15291>

Martinez Vellila N. El desafío terapéutico de la multimorbilidad. BITN. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2013 Mayo-Julio; 21(3):1-12. Disponível em: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/8E20EDDC-EB73-40DA-B8F4-4CE3F96235D4/264988/Bit_v21n3.pdf

Medicamentos, Salud y Comunidad. Visitadores médicos: ¿La información que brindan está equilibrada? Therapeutics Letter ago-set 2014. 29 octubre de 2014. Disponível em: <http://medicamentos-comunidad.blogspot.com.br/2014/10/visitadores-medicos-la-informacion-que.html>

Ministério da Saúde. Conitec. Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Conitec).Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Ministério da Saúde. DAF. Departamento de Assistência Farmacêutica. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1000

Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2000. Brasília, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Gerência de Assistência Farmacêutica; 2000.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 8. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 200 p. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/renome/livro-renome-2013-atualizado.pdf>

Ministério da Saúde. SAS. Secretaria de Atenção à Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1529

Ministério da Saúde. Portaria do Ministério da Saúde nº 507, de 23 de abril de 1999. Diário Oficial de 19 de maio de 1999. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/Regional/crmisc/legislacao/gf99507.htm>

Ministério da Saúde. Portaria nº 1.254, de 29 de julho de 2005. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria1254_29jul05.pdf

Ministério da Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n. 25). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf

Ministério da Saúde. SCTIE. Portaria nº 10, de 5 de março de 2013. Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ácido ursodesoxicólico para o tratamento da doença hepática relacionada a fibrose cística no Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/AcidoUrsodesoxicolico-FibroseCistica-final.pdf>

Ministério da Saúde. SCTIE. Portaria nº 30, de 4 de setembro de 2014. Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo II no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Publicada em 5 de setembro de 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/05/Relatorio-Insulinastipo2-103-FINAL.pdf>

Ministério da Saúde. SCTIE. Portaria nº 31, de 4 de setembro de 2014. Torna pública a decisão de não incorporar as insulinas análogas para diabetes mellitus tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Publicada em 5 de setembro de 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/05/Relatorio-Insulinas-tipoI-FINAL-114.pdf>

Mintzes B. La promoción farmacéutica y la salud de los pacientes In: Comprender la promoción farmacéutica y responder a ella. Una guía práctica. Disponible em: http://www.aislac.org/index.php?option=com_jforms&view=form&id=1

Mintzes B, Lexchin J, Sutherland JM et al. Pharmaceutical sales representatives and patient safety: a comparative prospective study of information quality in Canada, France and the United States. J Gen Intern Med 2013; 28(10):1368-75. Disponible em: <http://bit.ly/1wFIUr8>

Mirza Z. Thirty years of essential medicines in primary health care. East Mediterr Health J. 2008;14 Suppl:S74-81. Disponible em: http://applications.emro.who.int/emhj/14_s1/14_s1_s74.pdf

Misselbrook D, Armstrong D. Thinking about risk. Can doctors and patients talk the same language? Family Practice. 2002;19:1-2. Disponible em: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/19/1/1.full.pdf+html>

Monte FQ. As bases do raciocínio médico. 2.ed. revista e aumentada. São Paulo: Hucitec / Sobravime; 2014 (Saúde em debate, 239).

Morris S. The right to prescribe: towards core prescribing competencies for all prescribers. Aust Presc. 2011 Oct; 34(6):126-127. Disponible em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/34/5/126/7>>

Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. 1. Entanglement. BMJ. 2003;326:1189-1182.

Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. BMJ. 2012;344:e3502

Navarro FA. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2002

Nierenberg DW, Melmon KL. Introduction to Clinical Pharmacology. In: Melmon KL , Morelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW (eds.) Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics. Third Edition. Mc Graw-Hill; 1992.

Neves EM, Jeolás LS. Para um debate sobre risco nas ciências sociais: aproximações e dificuldades. Política & Trabalho Revista de Ciências Sociais. 2012;(37):13-31. Disponível em: <http://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/politicaetrabalho>

NoGracias. Juncker rectifica: la salud antes que los intereses comerciales. Octubre 23, 2014. Disponível em: <http://www.nogracias.eu/2014/10/23/juncker-rectifica/>

NoGracias. Los medicamentos que más sobornos procuran a los médicos. 31 enero 2015. Disponível em: <http://www.nogracias.eu/2015/01/31/medicamentos-sunshine/>

Norell SE. Improving medication compliance: a randomised clinical trial. BrMed J. 1979;2(6197):1031-1033. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1596809/pdf/brmedj00097-0017.pdf>

Norman A H, Tesser CD. Prevenção quaternária na atenção primária à saúde: uma necessidade do Sistema Único de Saúde. Cad. Saúde Pública [online]. 2009, vol.25, n.9, pp. 2012-2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n9/15.pdf>

Norris P, Herxheimer A, Lexchin J et al. Drug promotion: what we know, what we have yet to learn. Reviews of materials in the WHO/HAI database on drug promotion. Geneva: World Health Organization, Health Action International; 2005. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8109e/s8109e.pdf>

Novoa A. De-construyendo la “casta médica” (primera parte). NoGracias. Enero 21, 2015a. Disponível em: <http://www.nogracias.eu/2015/01/21/con-que-medicamentos-la-casta-medica-gana-mas-dinero-de-la-industria/>

Novoa A. De-construyendo la “casta médica” (segunda parte). NoGracias. Enero 22, 2015b. Disponível em: <http://www.nogracias.eu/2015/01/22/de-construyendo-la-casta-medica-segunda-parte/>

NPC. The National Prescribing Centre. A single competency framework for all prescribers. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.

Nunes J A. Risco, incerteza e regimes de verdade. A patologia tumoral e a biologia do cancro. Revista de História das Ideias, 2002; 23: 285-315.

Orstein C, Jones RG. Vying for market share, companies heavily promote ‘me too’ drugs. January 7, 2015. Disponível em: <http://www.propublica.org/article/vying-for-market-share-companies-heavily-promote-me-too-drugs>

Osorio JH. Evolution and changes in the physician-patient relationship. Colombia Médica, 2011.julio-septiembre;42(3):400-6. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v42n3/v42n3a18.pdf>

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med. 2005 August 4; 353:487-497.

Pegler S, Underhill J. Evaluating promotional material from industry: an evidence-based approach. The Pharmaceutical Journal 5 March 2005; 274: 271-4.

Pegler S, Underhill J. Evaluating the safety and effectiveness of new drugs. Am Fam Physician. 2010 Jul1;82(1):53-7. Disponível em: <http://www.aafp.org/afp/2010/0701/p53.pdf>

Porta M (ed.). A dictionary of epidemiology. Edited for the International Epidemiological Association; associate editors, John M. Last [et al.]. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2008.

Portal Brasil. Aumenta lista oficial de medicamentos do SUS. Brasília, 30 de março de 2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/03/aumenta-lista-oficial-de-medicamentos-no-sus>

Prescrire International. Essential drugs concept: still valid. Prescrire International 2001 June; 19 (53) 90-93.

Prescrire International. New Drugs and Indications in 2011. Prescrire International 2012; 21(126):106-110.

Prescrire International. The Prescrire Awards 2014. Prescrire International 2015 March; 158:74-77. Disponível em: <http://english.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/PrescrireAwards 2014.pdf>

Prescrire International. Editorial. Choosing to avoid poor-quality healthcare. Prescrire Int. 2014 June; 23 (150): 144.

Qureshi NA, Neyaz Y, Khoja T, Magzoub MA, Haycox A, Walley T. Physicians' medication prescribing in primary care in Riyadh city, Saudi Arabia. Literature review, part 3: prescribing errors. East.Mediterr.health j. 2011;17(2):140-148. Disponível em: http://applications.emro.who.int/emhj/V17/02/17_2_2011_0140_0148.pdf

Rägo L, Sillo H, 't Hoen E, Zweggarth M. Regulatory framework for access to safe, effective quality medicines. Antiviral Therapy 2014; 19 Suppl 3: 69-77. Disponível em: <http://www.intmedpress.com/serveFile.cfm?sUID=aaabab1f-ced7-4ae6-a01b-bd110c9d1312>

Ramos JA. Ciência e Arte da Terapêutica. Em: Atualização Terapêutica. 5ª edição revista e aumentada. São Paulo: Livraria Luso-Espanhola e Brasileira; 1963. págs. 1278-79 [o texto figura nas edições subsequentes - 23ª, 2007]

Raposo H. Risco e incerteza no pensamento biomédico: notas teóricas sobre o advento da quantificação e da prova experimental na medicina moderna. Análise Social. 2009; 44(193):747-765. Disponível: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/aso/n193/n193a05.pdf>.

Ribeiro RC. Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade?. Rev Bras Clin Med 2010;8(4):350-5. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n4/a012.pdf>.

Rocha MOC, Ribeiro ALP, Pedroso ERP. Fundamentos da terapêutica clínica e da prescrição. In: Rocha MOC, Pedroso ERP, Fonseca JGM, Silva AO. Terapêutica clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.1-12.

Rose N. Políticas de la vida. Biomedicina, poder y subjetividad em siglo XXI. Trad. Elena Luján Odriozola. La Plata:UNIP:Editorial Universitaria; 2012.

Rothman DJ. Medical professionalism. Focusing on the real issues. N Engl J Med 2000; 342:

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology.3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Royal Pharmaceutical Society. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines. Good practice guidance for healthcare professionals in England. May 2013. Disponível em: <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/helping-patients-make-the-most-of-their-medicines.pdf>

Saiz Fernández LC, Diego del Río L, Garjón Parra J. Crónica de un congreso: “Preventing Overdiagnosis”. No Gracias. 29 octubre 2014. Disponível em: <http://www.nogracias.eu/2014/10/29/cronica-de-un-congreso-preventign-overdiagnosis/>

Sánchez Martínez I. Revisores Aranda García A, Ruiz Ramíres JC. Utilización de inhibidores de la bomba de protones ¿qué está ocurriendo? BINFARMA. Boletín de Información Farmacoterapéutica. 2011 Mayo; 14(2): 1-8. Disponível em: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/216351-boletin_binfarma_2-2011.2.pdf

Saturno Hernández PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de la prescripción. Problemas, métodos e indicadores. Aten Primaria.1996;18(6):331-9.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Revisão sobre análogos de insulina: Indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011. Disponível em: http://www.endocrino.org.br/media/uploads/posicionamento_sbd_analogos_insulina.pdf

Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce AE, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of conservative prescribing. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 12;171(16):1433-40.

Schiff GD, Galanter WL. Promoting more conservative prescribing. *JAMA*. 2009 Feb 25;301(8):865-7.

Schott G, Dünnweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pachl H, Ludwig WD: Does the pharmaceutical industry influence guidelines? Two examples from Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (35–36): 575 – 83. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3783818/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-110-0575.pdf.

Scott IA, Guyatt GH. Clinical practise guidelines: the need for greater transparency in formulating recommendations. *MJA*. 2011. July 4; 195(1), 29 – 33. Disponível em: <https://www.mja.com.au/journal/2011/195/1/clinical-practice-guidelines-need-greater-transparency-formulating>

SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2014. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Noordin O, Vitry AI. Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: a Systematic review. *PLoS Med*. 2010 Oct; 7(10): 1-22. Disponível em: <http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000352&representation=PDF>

Stamatakis E, Weiler R, Ioannidis JP. Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. *Eur J Clin Invest*. 2013 May;43(5):469-75. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/eci.12074/asset/eci12074.pdf?v=1&t=i5mx62nx&s=0b865d794a4e691cc4b74118e448bd4c32b02d1c>

Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, Qureshi N. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain

relevance to primary care patients. Journal of Clinical Epidemiology. 2014; 67: 1251 – 1257.

Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435614003291>

Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med 1998; 338: 101-106.

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Centro de Informação sobre Medicamentos. Área Técnica de Assistência Farmacêutica. Coordenação da Atenção Básica. Uso racional de omeprazol. Alerta Terapêutico, junho de 2009. p. 1-4. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/omeprazol.pdf>

SMS – SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Centro de Informação sobre Medicamentos. Área Técnica de Assistência Farmacêutica. Coordenação da Atenção Básica. Uso racional de losartana potássica. CIM Informa, novembro de 2009. p. 1-2. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/potassica.pdf>

SMS-SP. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Relação Municipal de Medicamentos Essenciais. REMUME – São Paulo. 1ª edição. São Paulo: Comissão Farmacoterapêutica; 2002.

SMS-SP. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Relação Municipal de Medicamentos Essenciais. REMUME – São Paulo. 2ª edição. São Paulo: Comissão Farmacoterapêutica; 2004.

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Comissão Farmacoterapêutica da SMS-SP. Clopidogrel – Protocolo, 2007. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/clopidogrel.pdf>

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Portaria SMS.G nº 2.748, de 1º de outubro de 2002. Instituiu a Comissão Farmacoterapêutica (CFT) da Secretaria Municipal da Saúde vinculada ao Gabinete do Secretário Municipal, com atribuições de elaborar a Relação

Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e de participar da elaboração de normas para prescrição e uso de medicamentos da REMUME. Disponível em: http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/legislacao/0036/PortariaMSG_2002_2748.pdf

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Portaria SMS.G nº 71, de 10 de fevereiro de 2004. Regula a utilização de medicamentos que não constam da REMUME São Paulo, no âmbito do SUS sob gestão municipal, e define, que qualquer aquisição e/ou utilização dos medicamentos não constantes da REMUME- São Paulo deverá ser informada à Comissão Farmacoterapêutica da Secretaria Municipal da Saúde. Disponível em: http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/legislacao/0040/PortariaMSG_2004_0071.pdf

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Portaria SMS.G. nº 1.535, de 27 de setembro de 2006. Normatiza a prescrição e dispensação de medicamentos no âmbito das unidades pertencentes ao Sistema Único de Saúde sob gestão municipal. Disponível em: http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/legislacao/0159/PortariaMSG_2006_1535.pdf

SMS-SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Portaria SMS.G. nº 678, de 29 de março de 2010. Diário Oficial da Cidade de São Paulo Nº 54 – DOM de 24/03/10, p. 19. Instituir o Núcleo Técnico para avaliação de Demandas Especiais, doravante denominado DEMANDE, vinculado e coordenado pelo Gabinete do Secretário Adjunto da Secretaria Municipal da Saúde, com a finalidade de criar fluxo único às Demandas Especiais da Rede Municipal, inclusive Extra – REMUME, bem como regulamentações do SUS. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2010/iels.mar.10/Iels56/M_PT-SMS-678_2010.pdf

Sobravime. A Declaração de Erice sobre a Comunicação de Informação Quanto a Segurança de Medicamentos. Tradução de José Ruben de Alcântara Bonfim. Bol. Sobravime (23):9-12, out-dez 1996; Bonfim JRA & Mercucci VL (orgs.). A Construção da Política de Medicamentos, Hucitec - Sobravime, 1997, p. 365-75. Disponível em: http://www.sobravime.org.br/direito_declaracao_erice.html

Sorenson C, Naci H, Cylus J, Mossialos E. Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals. *BMJ*. 2011 Sep 6;343:d4849

Therapeutics Initiative. Is prescribing information from sales representatives balanced? *Therapeutics Letter* 2014 August- September; (91). Disponível em: <http://ti.ubc.ca/sites/i.ubc.ca/files/91.pdf> ; http://medicamentos-comunidade.blogspot.com.br/2014_10_01_archive.html

Upshur REG. Can family physicians practise good medicine without following clinical practice guidelines? No. *Can Fam Physician*. Jun 2010; 56(6): 518, 520. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902930/>.

Waller D G. The science of prescribing. *BJCP* 2012;749(4):599-560.

Wannmacher L. A ética do medicamento: múltiplos cenários. *Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados* 2007 julho; 4(8): 1-6. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n8_etica_medicamentos.pdf

WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2014. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

WHO. Promoting Rational Use Medicines: Core Components. WHO Policy Perspectives on Medicines n° 5 WHO/EDM/2002.3 Geneva: World Health Organization. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.3.pdf ou em espanhol http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.3.spa.pdf

Wikipédia. Sísifo, 2014. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADsifo>

World Health Organization. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. WHO Policy Perspective on Medicines No. 7, 2003.(Updated November 2003. Accessed 11 February 2014.) Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4921e/s4921e.pdf>

Wynia MK, Latham SR, Kao AC, Berg JW, Emanuel LL. Medical professionalism in society. N Engl J Med 1999; 341: 1612-1615.