



pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e infecções virais, situações que prolongam a meia-vida da teofilina.<sup>3</sup>

A aminofilina intravenosa pode provocar taquicardia, arritmia, hipotensão postural, vômito, convulsões e até morte, em concentrações acima de 20 µg/mL. Os riscos são maiores com administração rápida ou em pacientes que fizeram uso prévio de teofilina oral.<sup>3</sup>

Apesar de a concentração plasmática para efeitos terapêuticos ter sido definida, esta não é segura. Quando a teofilina é utilizada cronicamente, é possível que as concentrações plasmáticas estejam dentro do limite terapêutico e, ao mesmo tempo, o paciente pode apresentar sinais de toxicidade grave. Em pacientes com DPOC, por exemplo, a toxicidade crônica pode se desenvolver e se manifestar com sintomas cardiovasculares e neurológicos com concentrações plasmáticas muito abaixo daquelas consideradas tóxicas.<sup>5</sup>

Em países desenvolvidos, quando a aminofilina ou a teofilina são utilizadas, recomenda-se que haja monitoração rotineira das concentrações plasmáticas de teofilina livre numa tentativa de prevenir seus efeitos tóxicos.<sup>5</sup> Contudo, a monitoração plasmática é raramente disponível em países em desenvolvimento. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a aminofilina como segunda linha de tratamento do ataque de asma aguda.<sup>5</sup>

## Conclusões

A aminofilina constou da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS desde sua primeira edição, de 1977,<sup>7</sup> e foi excluída na última revisão, em março de 2005.<sup>8</sup>

A Rename 2002 contém a beclometasona, ipratrópio e salbutamol (inalantes), adrenalina, hidrocortisona e salbutamol (injetáveis), e prednisona (oral), para o tratamento da asma.<sup>9</sup> A aminofilina não tem indicação como tratamento inicial; seu uso, como trata-

mento adjuvante, é destinado a pacientes muito graves e hospitalizados.<sup>1</sup> Os limitados benefícios de seu uso, sua toxicidade e necessidade de monitoração laboratorial fazem da aminofilina e teofilina medicamentos de uso secundário e seletivo. Diante disso, torna-se necessária reavaliação da permanência destes medicamentos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename.

## Referências

1. Fiterman J, Pereira CAC (eds.). Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento da Asma Brônquica. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina; 2001. Acessado em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/016.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/016.pdf)
2. Aminophylline. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village. Vol 125; 2005.
3. Amaral R, Fuchs FD. Antiasmáticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 769-82.
4. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
5. WHO. Medicines for possible deletion: aminophylline. 14th Expert Committee on the selection and Use of Essential Medicines 7 – 11 March 2005. Acessado em: <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/expcom05del.shtml>
6. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
7. WHO. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 615. Geneva: WHO; 1977. Acessado em: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_615.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_615.pdf)
8. WHO. WHO Model List, 14th edition (revised March 2005); 2005. Acessado em: <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/renome02.pdf>

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>a</sup>

## Pimecrolimo

Elidel® (Novartis); creme dermatológico 1% (10 mg/g), bisnaga com 15, 30 ou 100 g.<sup>1</sup>

☆ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.<sup>b</sup>

A dermatite atópica, também conhecida como eczema atópico, é uma doença dermatológica crônica, recidivante, caracterizada por prurido intenso, pele seca, vermelhidão, inflamação e exsudação. Afeta, principalmente, as superfícies flexoras dos cotovelos e joelhos, além de face e pescoço.<sup>2</sup>

Em países desenvolvidos, sua prevalência é de 15 a 20%, em crianças em idade escolar,<sup>2</sup> e 1 a 3%, em adultos.<sup>3</sup> Em estudo realizado no ano de 1999, na região centro-sul da cidade de São Paulo, a prevalência de dermatite atópica foi de 11,4% e 15%, respectivamente, em crianças entre 6 e 7 anos (n = 3033) e adolescentes entre 13 e 14 anos (n = 3487).<sup>4</sup>

Dependendo da gravidade, a dermatite atópica pode ter grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, desencadeando ansiedade, depressão, distúrbios do sono, irritabilidade e falta de concentração, afetando o desempenho escolar ou profissional, relações sociais e a vida familiar.<sup>2</sup>

O uso de emolientes é recomendado, mesmo na ausência de sintomas, para formar barreira protetora sobre a pele, prevenindo ressecamento, irritação, infecção e rachaduras dolorosas.<sup>2,3</sup>

A corticoterapia tópica constitui a primeira escolha nas exacerbações episódicas da dermatite atópica. A seleção do corticosteróide varia em função de sua potência, concentração e formulação, e deve considerar a gravidade da doença. Recomenda-se o uso da formulação de menor potência, que apresente o melhor

resultado clínico com os menores riscos de reações adversas, como afinamento da pele e telangiectasias, sobretudo na face e regiões flexoras, e supressão da glândula adrenal.<sup>2</sup>

O pimecrolimo é um imunossupressor tópico, indicado no tratamento de dermatite atópica, de curto prazo ou intermitente.<sup>5</sup> O pimecrolimo inibe a calcineurina fosfatase e tem ações similares à ciclosporina: reduz a produção de citocina e a ativação de células T.<sup>2,5,6</sup> Contudo, seu mecanismo de ação em dermatite atópica ainda não está estabelecido.<sup>6</sup> O fármaco foi desenvolvido na tentativa de oferecer uma alternativa de tratamento mais segura que os corticosteróides tópicos.<sup>2</sup>

Uma revisão sistemática<sup>3</sup> incluiu metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados (n = 2688) do pimecrolimo 1,0%, em creme, aplicado 2 vezes ao dia, comparado a veículo, tacrolimo ou corticosteróide, em tratamento de dermatite atópica. Os autores concluíram que o pimecrolimo foi menos eficaz que o valerato de betametasona 0,1%, para o desfecho “melhora superior a 50%, conforme avaliação do paciente”, em tratamento de três semanas. O corticosteróide apresentou RRR<sup>c</sup> = 0,56 (0,41-0,77); p<sup>d</sup> < 0,001; RRA<sup>e</sup> = 39%; RRR<sup>f</sup> = 44% e NNT<sup>g</sup> = 2,6, comparativamente ao pimecrolimo. Não houve diferença na taxa de infecção entre usuários de pimecrolimo e corticosteróides tópicos, mas estes causaram menos queimadura local e prurido que aquele. O pimecrolimo mostrou-se mais eficaz que placebo no tratamento de dermatite atópica, mas sua vantagem em relação aos corticosteróides permanece incerta.<sup>3</sup>

Recente alerta da FDA (*Food and Drug Administration*), agência reguladora dos EUA, aponta o risco potencial de câncer com o uso de pimecrolimo, recomendando seu uso apenas como segunda escolha, em tratamento de curto prazo, intermitente, de dermatite



atópica, de pacientes portadores de forma refratária ou que sejam intolerantes aos tratamentos convencionais. Seu uso deve ser evitado em crianças com menos de dois anos de idade, devido a risco aumentado de infecções do trato respiratório superior.<sup>7</sup>

Última revisão: 20.07.2005

#### Referências bibliográficas:

1. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optionline; 2005.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 82: tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. August 2004. Acessado em: <http://www.nice.org.uk/pdf/TA082guidance.pdf>

3. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* Mar 2005; 330: 516-22.
4. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Sole D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. *J Pediatr* 2004;80(1):60-4.
5. Anônimo. Pimecrolimus. In: Ficha de Novedad Terapêutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Numero 6 del año 2003.
6. Anônimo. Topical pimecrolimus (Elidel®) and tacrolimus (Protopic®). In: Therapeutic Initiative: Evidence Based Drug Therapy. Therapeutics Letter jan-march 2004; 51.
7. FDA. Alert for Healthcare Professionals: Pimecrolimus (marketed as Elidel). FDA Alert 03/2005. Acessado em: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm>

<sup>a</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcisio José Palhano. **Estagiária:** Marcela A. Conti.

<sup>b</sup> Classificação do medicamento:

- ☆☆☆☆ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.
- ☆☆☆☆ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.
- ☆☆☆ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.
- ☆☆ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.
- ☆ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.

<sup>c</sup> RR = Risco Relativo

<sup>d</sup> p = neste caso, p < 0,05 indica significância estatística

<sup>e</sup> RRA = Redução de Risco Absoluto

<sup>f</sup> RRR = Redução de Risco Relativo

<sup>g</sup> NNT = Número Necessário para Tratar

#### MICROMEDEX/DRUGDEX:

A melhor base de dados

norte-americana em medicamentos.

CD-ROM Professional Ltda.: (34) 236-1096 (MG);

(11) 289-7628 (SP); 021-567-2229 (RJ).

E-mails: [celso@triang.com.br](mailto:celso@triang.com.br) (MG);

[cdromsp@hipernet.com.br](mailto:cdromsp@hipernet.com.br) (SP);

[cdromrj@ibm.net](mailto:cdromrj@ibm.net) (RJ).

## Farmacovigilância

### Espanha: Suspensão de comercialização do medicamento Meleril® (tioridazina)<sup>h,i</sup>

A tioridazina (Meleril®) é um antipsicótico introduzido na Espanha em 1959. Atualmente, é indicada como tratamento de segunda linha da esquizofrenia em adultos.

No ano de 2001, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS), com base nas recomendações da Comissão de Segurança de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), restringiu as indicações do Meleril® e modificou a informação contida na bula devido ao risco de prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas e morte súbita identificados em pacientes tratados com tioridazina, recomendando-se a realização de eletrocardiogramas aos pacientes antes de iniciar e durante o tratamento com este antipsicótico. O risco de surgimento de reações adversas cardíacas, associado ao uso de tioridazina, é dose dependente e parece superior para tioridazina que para os demais antipsicóticos, sem nenhuma vantagem adicionada pela tioridazina em termos de maior benefício ou menor risco global.

Por estes motivos e dada a existência de outras alternativas terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia, a AEMPS aceitou a solicitação de suspensão de comercialização da Novartis Farmacêutica, laboratório titular da autorização de comercialização do Meleril®. A suspensão de comercialização do Meleril® ocorrerá simultaneamente em todos os países europeus onde se encontra disponível.

Para possibilitar a troca de tratamento aos pacientes que atualmente estão tomando Meleril®, a AEMPS, de acordo com o laboratório titular do registro, dispôs o seguinte:

- A anulação da autorização de comercialização do Me-

leril® ocorrerá em 30 de junho de 2005, data a partir da qual cessará sua comercialização.

- Até esta data, o Meleril® estará disponível para prescrição e dispensação habitual sob as condições de uso estabelecidas na bula atualmente autorizada.

Portanto, a AEMPS recomenda que durante este período seja revisado o tratamento daqueles pacientes que estão utilizando a tioridazina, substituindo-a, caso necessário, por outro tratamento alternativo. Atualmente, a única especialidade farmacêutica comercializada, na Espanha, que contém tioridazina, é o Meleril®.

Para a troca da tioridazina por outro antipsicótico deve-se considerar as seguintes observações:<sup>1,2</sup>

- A interrupção do tratamento com tioridazina deve ser gradativa, ajustando a redução da dose às necessidades clínicas de cada paciente.
- A introdução de outro antipsicótico deve ser realizada de forma progressiva, simultaneamente à redução da dose de tioridazina.
- É necessário prestar especial atenção às possíveis interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas da tioridazina com outros fármacos, incluindo outros antipsicóticos, monitorando o possível surgimento de sintomatologia ou qualquer evento indicativo de uma descompensação da doença de base.

#### Referências:

1. Voruganti L, Cortese L, Owyemi I, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57: 201-20.
2. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Janet M. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 10): 63-72.

<sup>h</sup> Traduzido e adaptado de: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril (tioridazina). Ref: 2005/01. 18 de enero de 2005. Acessado em: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI\\_2005-01.pdf](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-01.pdf)

<sup>i</sup> No Brasil, a tioridazina é produzida somente pela Novartis (Melleril®), segundo a qual, SAC: 0800 113003, não há previsão de retirada do mercado. Os produtos Tioril® (Teuto) e Unitudazin® (União Química) estão registrados na Anvisa, mas não são produzidos.