

- Rehabilitation training Centre (ALERT) in Ethiopia. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 1992; 60(2): 173.
13. Willcox ML. The impact of multidrug therapy on leprosy disabilities. *Leprosy Review* 1997; 36: 350.
 14. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australian Journal of Dermatology* 2002; 43(4): 229.
 15. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: The next "STEP". *The Journal of Investigative Dermatology* 2002; 119: 987.
 16. FDA tries to plug risky drug loopholes. *The Associated Press, ABCNEWS.com*, December 9, 2002. Disponível em: <http://www.boston.com/globe>
 17. Kranish M. New use is found for thalidomide: Fighting cancer. *Boston Globe Online*. 2002, october 20.
 18. 40 years after the thalidomide holocaust: Chemie-Grünenthal still makes a profit on thalidomide. Disponível em: <http://www.thalidomide.org/English/index.htm>
 19. Castilla EE et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54:273.
 20. CEATOX - Centro de Assistência Toxicológica, Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.S.P. Communication. São Paulo, Brazil.
 21. "Second generation" Thalidomide claims. *BBC News, Health*, 2000, October 2.
 22. A curse on my baby. *Sunday Times Focus*, 1997, July 20.

(*) - Medicamento órfão: designação utilizada pela FDA (*Food and Drug Administration*) relativa a alguns medicamentos e produtos que se mostram eficazes no tratamento ou diagnósticos de doenças ou condições raras (que atingem menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos).

Medicamentos combinados em doses fixas: considerações e proposta de metodologia de análise

Rogério Hoefler

O Brasil possui um mercado farmacêutico que está entre os dez maiores do mundo e foi alvo, no passado, de registro excessivo de medicamentos de perfil duvidoso de segurança e eficácia. Nesse universo, estão diversas formulações combinadas em doses fixas, que carecem de criteriosa e profunda revisão. Em 1978, por exemplo, 54 (37%) dos 146 medicamentos registrados, no Brasil, eram combinações em doses fixas. Baldy et al observaram, em 1984, que, de um universo de 835 produtos antimicrobianos, 69,2% continham associações de antimicrobianos entre si e(ou) com outros fármacos.¹ Em outubro de 1995, o Grupo de Estudos de Medicamentos Antibióticos (GEMA) concluiu relatório dirigido à Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, no qual apresentaram uma lista de 206 combinações com antimicrobianos, dos quais 174 (84%) foram considerados "indefensáveis".² Este relatório foi publicado, em 18 de abril de 1996, por meio da Portaria SVS N° 54.³

No início da década de 70, os medicamentos em combinações fixas representavam mais da metade dos produtos farmacêuticos e 40% dos medicamentos mais vendidos nos EUA.⁴ Desde então, foi gerada muita controvérsia em relação ao uso desses produtos. Enquanto alguns médicos defendiam ferozmente seu direito de prescrever preparações combinadas,⁵ as autoridades reguladoras tentavam restringir o uso. No fim da década de 60, a Academia Nacional de Ciência e o Conselho Nacional de Pesquisa conduziram uma revisão da eficácia de todos os medicamentos, nos EUA, comercializados, entre 1938 e 1962. Eles concluíram que apenas 45 dos 1200 medicamentos combinados em doses fixas poderiam ser classificados como efetivos.⁶

Em 1971, o FDA* (EUA) publicou, no "*Federal Register*"**, a inclusão de três requisitos fundamentais como parte da política de medicamentos em combinação fixa:

- i. cada componente deve contribuir para o efeito declarado;
- ii. a dose de cada componente deve ser tal que a combinação seja segura e efetiva para uso;
- iii. quando apropriado, e como aplicação especial do primeiro requisito, um componente pode ser adicionado, para aumentar a segurança ou a efetividade do ingrediente ativo principal, ou para minimizar o potencial de abuso deste ingrediente.

A restrição da FDA repercutiu na lista de 250 medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotada, em 1977, que incluiu somente sete medicamentos em combinação. O Conselho Americano sobre Medicamentos declarou, então: "as combinações ou misturas contendo dois ou mais ingredientes ativos em proporção fixa não são recomendadas na maioria dos casos". De fato, a lista dos medicamentos aprovados, em cada país, reflete as conseqüências do equilíbrio de forças entre as indústrias farmacêuticas e as autoridades reguladoras e os hábitos de prescrição dos médicos.⁷

Cohen E *et al.*, 2001, observaram que o percentual de combinações em doses fixas, nos EUA, Reino Unido e Israel, foram, respectivamente, 19%, 15% e 4% na categoria cardiovascular, 36%, 38% e 19% na categoria gastrointestinal, e 42%, 38% e 28% na categoria dermatológica. Na categoria anti-infecciosos, a porcentagem dos medicamentos combinados em doses fixas foi baixa e similar nos EUA, Reino Unido e Israel, em 7%, 9% e 5%, respectivamente.⁷

A principal vantagem do tratamento combinado em doses fixas é a melhoria na observância ao tratamento em pacientes sob esquema polimedicamentoso, que são menos predispostos a cumprir o tratamento conforme prescrito.¹⁰ Uma outra possível vantagem do tratamento combinado em doses fixas é o sinergismo. A combinação da trime-toprima com o sulfametoxazol, por exemplo, permite que cada fármaco interfira seletivamente em um dos dois passos sucessivos no mecanismo bacteriano do folato.^{11,12} Um aumento na eficácia também pode ser uma vantagem, como na combinação da levodopa com a carbidopa.

O uso desta combinação reduz a dose de levodopa requerida e, portanto, diminui a incidência de efeitos colaterais que ocorrem no sistema nervoso central. A adição de um outro fármaco pode, algumas vezes, minimizar os efeitos colaterais de um medicamento. A amilorida, por exemplo, pode prevenir a hipopotassemia causada pela hidroclorotiazida. O potencial para abuso também pode ser diminuído pela combinação de um fármaco.^{7,11,12}

A inflexibilidade das doses e as incompatibilidades farmacocinéticas são as principais desvantagens do tratamento com combinações em doses fixas. O uso de dois fármacos também pode aumentar o risco de reações ad-

versas idiossincrálicas. Adicionalmente, um paciente também pode desenvolver uma reação a um dos componentes de um medicamento combinado. Uma erupção cutânea devida ao sulfametoxazol (esta reação é tipicamente conhecida para este fármaco), na combinação com a trimetoprima, pode levar ao não uso também da trimetoprima. Além disso, em muitos casos, os médicos podem desconhecer os componentes de um medicamento combinado que prescrevem. Como resultado, os sintomas podem ser mascarados, levando a um diagnóstico impreciso. Isto, porque o médico dependerá de um medicamento combinado, de amplo espectro de ação, sem saber qual dos componentes contribui, de fato, para o resultado.^{7,11,12}

Para a indústria farmacêutica, é de extrema importância a manutenção de determinada parcela do mercado. Considerando-se a vida finita de uma patente, torna-se estratégica a formulação de uma combinação, que é muito mais difícil de se produzir um genérico do que para uma monodroga, sobretudo, quando o produto apresenta características especiais de liberação. Os fabricantes podem tentar assegurar a posição de mercado, de um medicamento, contra a concorrência, empregando essa estratégia.¹¹

Há poucos medicamentos combinados em doses fixas de reconhecido valor terapêutico, como os exemplos: contraceptivos orais, levodopa com inibidores da decarboxilase, pirimetamina com sulfadoxina e beta-lactâmicos com inibidores da beta-lactamase.

No entanto, algumas observações são importantes:

- As combinações em doses fixas podem ter valor em circunstâncias estritas e específicas, mas provavelmente sejam excessivamente prescritas;
- Observa-se o uso difundido e injustificável de combinações em medicamentos de venda sem prescrição, que podem apresentar efeitos adversos incompreensíveis;
- As combinações devem ser usadas apenas se cada componente for necessário para o efeito desejado e se as vantagens superam os riscos adicionados pelo uso de dois ou mais fármacos.

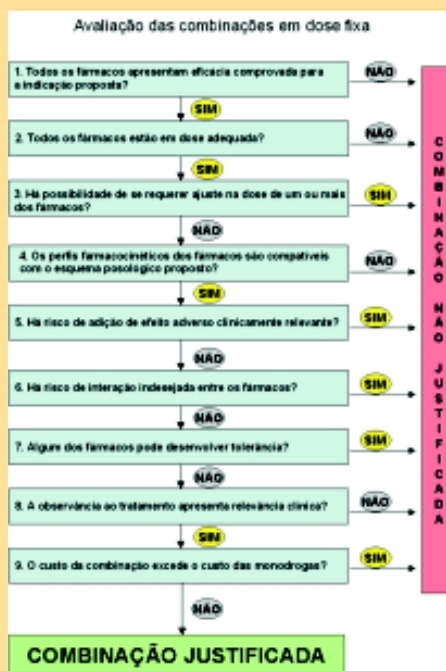
Pode-se considerar que, antes de prescrever medicamentos em combinação, os médicos devem sempre perguntar a si próprios se o paciente necessita de cada fármaco presente em uma combinação particular, ou se somente um componente seria suficiente.^{11,12}

Como exemplos de combinações em doses fixas de valor questionável, podemos citar: antiinflamatório não esteroide (AINE) com analgésico, corticosteróide com AINE, antiácidos com dimeticona, multivitaminas, etc.^{11,12}

Fundamentado nas referências bibliográficas consultadas,^{4,7,10,11,12} sugiro a seguir uma árvore de decisão. Esta pode ser empregada como ferramenta, para a avaliação crítica das combinações em doses fixas, pelos profissionais envolvidos com a utilização de medicamentos.

Esta ferramenta será empregada em pesquisa, em

andamento no Cebrim, em que avaliaremos a racionalidade das principais combinações em dose fixa comercializadas no mercado brasileiro.



Notas:

* FDA: Food and Drug Administration, agência reguladora dos Estados Unidos da América (EUA), similar a Anvisa no Brasil.

Federal Register: publicação oficial do Governo dos EUA, similar ao Diário Oficial da União, no Brasil.

Referências bibliográficas:

1. Baldy JL, et al. Estudo crítico sobre os antimicrobianos comercializados no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1984; 30(11/12): 253-60.
2. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Departamento Técnico-Normativo. Grupo de Estudos sobre Medicamentos Antibióticos. Estudo e recomendações sobre os medicamentos antibióticos. 1995.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 54, de 18.04.1996, DOU Nº76 de 19.04.1996, Seção 1, p.6663.
4. Drug efficacy study: FDA yields on fixed combinations. *Science* 1971; 172:1013-15.
5. Dollery CT. Pharmacological basis for combination therapy of hypertension. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:311-23.
6. Crout JR. Fixed combination prescription drugs: FDA policy. *J Clin Pharmacol* 1974; 14:249-54.
7. Cohen E, Goldschmid A, Garty M. Fixed-Dose Combination Therapy in the United States, Britain and Israel. *IMAJ august 2001*. 3:572-4.
8. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
9. Cutler JA. Calcium-channel blockers for hypertension – uncertainty continues. *N Engl J Med* 1998; 338:679-81.
10. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261:3273-7.
11. When are drug combinations justified? *Drug Ther Bull* 1980; 18:37-40.
12. Shenfield GM. Fixed combination drug therapy. *Drugs jun 1982*.



Livraria ERNESTO REICHMANN
Desde 1938

Loja 1
R. Dom José de Barros, 158
Centro - SP
Tels: (11) 3255-1342/3214-3167
Telefax: (11) 3255-7501
e-mail: loja1@lcer.com

Loja 2
R. Pedro de Toledo, 597
V. Mariana - SP
Tels: (11) 5575-8283/5082-5050
Telefax: (11) 5575-9037
e-mail: loja2@lcer.com

Loja 3
www.brasilbooks.com
e-mail: loja3@lcer.com

Loja 4
R. Martiniano de Carvalho, 1085
Paraisópolis - SP
Tels: (11) 3284-0859/3285-1750
Telefax: (11) 3284-7308
e-mail: loja4@lcer.com

MICROMEDEX/DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.
CD-ROM Professional Ltda.: 034-236-1096
(MG); 011-289-7628 (SP);
021-567-2229 (RJ). E-mails:
celso@triang.com.br (MG);
cdromsp@hipernet.com.br (SP);
cdromrj@ibm.net (RJ).