



Conselho Federal de Farmácia  
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - CEBRIM

# FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano X - Número 03 - mai-jun/2005

## Opinião

Rogério Hoefler

A elaboração de um boletim de informações independentes sobre medicamentos, importante atividade de um Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM), requer um bom gerenciamento para garantir sua perenidade. A escolha das matérias leva em consideração temas atuais e as dúvidas mais freqüentes entre as recebidas no CIM, com a meta de alcançar os profissionais da saúde, sobretudo aqueles envolvidos na seleção, prescrição, dispensação e administração de medicamentos. A demanda de perguntas sobre estabilidade de medicamentos é significativa no Cebriim/CFF; neste primeiro semestre correspondeu a 9,4% das con-

sultas recebidas. Em virtude disso, apresentamos aspectos a serem considerados em se tratando de estabilidade dos medicamentos.

Dando continuidade à discussão da revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), apresentamos uma análise da aminofilina, uma xantina com ação broncodilatadora incluída na primeira edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, de 1977, e excluída na última revisão, em março de 2005.

Divulgamos uma nova publicação, constituída da tradução de três documentos sobre o papel dos farmacêuticos nos sistemas de saúde, publicados originalmente pela OMS. Estes consolidam a mudança de paradigmas no âmbito farmacêutico e sua inseparável integração com a saúde pública e são referenciais nos âmbitos técnico-profissional e histórico. Há muito era aguardada a tradução para o português, com benefícios para os farmacêuticos, gestores públicos e para toda a sociedade.

## Estabilidade dos medicamentos após abertura

Habitualmente, no dia-a-dia, os profissionais da saúde e os usuários de medicamentos se sentem inseguros sobre o prazo de utilização aceitável de alguns medicamentos que se apresentam em embalagem multidose. Nesta matéria, são apresentados conceitos como estabilidade, validade e período de utilização dos medicamentos, de modo a propiciar maior segurança àqueles que fazem uso deles. Embora os medicamentos injetáveis não sejam aqui discutidos de forma direta, muitos dos conceitos apresentados lhes são aplicáveis.

### Estabilidade

A estabilidade de um produto é a extensão em que este mantém as mesmas propriedades e características, que possuía no momento de sua fabricação, durante o período de armazenamento e uso, dentro de limites especificados, isto é, sua "vida útil" ou "período de utilização".<sup>1</sup>

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.<sup>2</sup>

As condições ambientais durante o transporte, armazenamento e administração, bem como o tempo decorrido entre a fabricação e o uso do medicamento, podem afetar sua estabilidade.<sup>3</sup> Quando um medicamento é submetido a estas operações sob condições diferentes daquelas recomendadas pelo fabricante, aumen-

ta-se a probabilidade de ocorrerem alterações indesejadas, sob risco de diminuição da atividade terapêutica e (ou) aumento do risco de efeitos tóxicos.

Dependendo da estabilidade de um produto farmacêutico, o fabricante recomenda alguns cuidados específicos para o armazenamento, como conservar a temperatura ambiente (15° C a 30° C), abaixo de 25° C, sob refrigeração (2° C a 8° C), congelar (- 5° C a - 20° C), proteger da luz e manter em lugar seco.<sup>2</sup>

O estudo da estabilidade de um medicamento é importante para se estabelecer seu período de utilização, que inclui o tempo durante o qual uma preparação reconstituída (ex: suspensão de amoxicilina para uso oral) ou uma forma farmacêutica acabada em recipiente multidose (ex.: solução de paracetamol para uso oral) pode ser usada após seu primeiro uso.<sup>2</sup>

A determinação do período de utilização tem como base um plano de estudo de estabilidade que contempla avaliações dos parâmetros mencionados na Tabela 1.<sup>1,2</sup>

### NESTE NÚMERO

- Estabilidade dos medicamentos após abertura
- Atualizando a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: A aminofilina ainda é essencial?
- Evidência Farmacoterapêutica: pimecrolimo
- Novas Publicações: O papel do farmacêutico no sistema de atenção à saúde: boas práticas em farmácia (BPF) em ambientes comunitários e hospitalares.
- Farmacovigilância: Suspensão de comercialização do medicamento Meleril® (tioridazina), na Espanha.
- Dia-a-dia

Tabela 1. Cinco parâmetros de estabilidade de medicamentos:

Parâmetro	Condições mantidas durante a "vida útil" do medicamento
Químico	Integridade química e da potência declarada, dentro dos limites especificados, para cada ingrediente ativo.
Físico	Propriedades físicas originais, incluindo aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade.
Microbiológico	Esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano, de acordo com as especificações estabelecidas. Efetividade dos agentes antimicrobianos presentes, dentro dos limites especificados.
Terapêutico	O efeito terapêutico permanece inalterado.
Toxicológico	Não ocorre aumento significativo na toxicidade.

Fonte: United States Pharmacopeia, 2003



Embora a degradação química, normalmente, não seja detectada pelo farmacêutico, por vezes é intensa e acompanhada por mudanças físicas. Sinais como precipitação e evidência de formação de gás, de origem química ou microbiológica, são os principais indicativos de problemas na estabilidade do produto, além de alterações de cor, odor e na limpidez da solução. Um produto com alterações físicas não deve ser dispensado ou administrado ao paciente.

## Prazo de validade

Prazo de validade é a data limite para a utilização de um produto, definida pelo fabricante com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições estabelecidas de armazenamento, transporte e uso.<sup>2</sup> Normalmente, o prazo de validade é expresso em mês/ano, o que denota que o medicamento poderá ser usado até o último dia do mês estipulado. Por exemplo, se um produto tem prazo de validade de 03/2006, significa que poderá ser utilizado até o dia 31 de março do ano 2006, respeitadas as orientações do fabricante.<sup>3</sup>

Quando um medicamento requer reconstituição ou diluição, seu fabricante deve informar o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois do preparo, nas condições de armazenamento determinadas.<sup>2</sup>

Nos procedimentos de fracionamento de medicamentos em farmácias comunitárias, o prazo de validade do produto não é alterado devido não haver violação da embalagem primária (blister, frasco, etc.).<sup>4</sup>

Nos casos de violação da embalagem primária de um medicamento industrializado, como ocorre tipicamente no fracionamento de medicamentos líquidos no sistema de distribuição em doses unitárias, em hospitais, torna-se responsabilidade do farmacêutico determinar o novo prazo de validade do medicamento fracionado, levando em consideração a natureza do medicamento, as características da embalagem e as condições de armazenamento a que o produto será submetido.<sup>5,6</sup> Nesse contexto, recomenda-se ao farmacêutico os seguintes procedimentos:

1. Realizar levantamento bibliográfico da estabilidade do medicamento, de modo a selecionar a embalagem mais adequada para o reacondicionamento e estabelecer o tempo e as condições de armazenamento em função de suas características;<sup>7</sup>
2. Antes do reacondicionamento, proceder avaliação organoléptica do medicamento (cor, odor, aparência, etc). Também devem ser examinadas as embalagens originais do medicamento para se observar eventual contaminação ou indício de deterioração;<sup>8</sup>
3. Obter dados das características de todos os materiais de embalagem utilizados. Essa informação deve incluir composição química, transmissão de luz, permeabilidade, tamanho, espessura, requisitos de armazenamento, etc;<sup>8</sup>
4. Consultar o fabricante a respeito de problemas potenciais e sobre alguns cuidados que devem ser tomados para que a estabilidade do produto não seja comprometida;<sup>5</sup>
5. Manter condições adequadas de armazenamento, de acordo com as orientações do fabricante;<sup>5</sup>
6. Armazenar somente o estoque estritamente necessário, por um tempo limitado, sobretudo, quando os dados de estabilidade não estiverem disponíveis;<sup>9</sup>

7. Incluir, no rótulo da dose unitária, o nome do medicamento, nome do fabricante, número do lote, data e nome dos responsáveis pelo fracionamento e prazo de validade estabelecido;<sup>5</sup>

Quando o fracionamento, com violação da embalagem primária, é realizado no momento da dispensação e utilização, em geral, não há maiores conseqüências à estabilidade do medicamento. Entretanto, quando ocorre com antecedência (dias a meses), o medicamento fica exposto por um maior tempo a condições ambientais de armazenamento em embalagem na qual sua estabilidade não foi testada.<sup>7</sup> Neste caso, recomenda-se que o novo prazo de validade para o produto reacondicionado não exceda a 25% do tempo restante entre a data do fracionamento e o prazo de validade estabelecido originalmente pelo fabricante, e que o tempo máximo deste não seja superior a seis meses.<sup>6</sup> Por exemplo, se um xarope que ainda tem um ano de validade é submetido ao fracionamento em frascos e condições adequadas, seu novo prazo de validade poderá ser de até três meses (25% de 12 meses).

## Orientações ao usuário

Para que o medicamento mantenha todas as suas características durante o período de uso, o usuário deve ser orientado quanto à maneira correta de guardá-lo e manuseá-lo. A seguir estão algumas orientações importantes que devem ser repassadas ao usuário:<sup>9</sup>

- Manter o medicamento em sua embalagem original, e, se o medicamento possuir embalagem secundária, ela deve ser mantida, pois muitas vezes sua função é proteger o medicamento da ação da luz;
- Conservar os frascos bem fechados, pois isso reduz o contato do medicamento com a umidade, oxigênio e contaminantes atmosféricos;
- Guardar o medicamento em local fresco e arejado, ou refrigerado, quando for o caso. Deve-se evitar os armários de banheiro, pois, normalmente, estes ambientes são quentes e úmidos.
- Um produto que se apresenta em frasco multidoso pode ser utilizado até o término, desde que seu manuseio e armazenamento se dêem conforme orientação do fabricante e seja respeitado o prazo de validade estabelecido pelo mesmo.

## Considerações finais

A integridade da embalagem e o controle adequado das condições ambientais durante o armazenamento, transporte e uso são essenciais para se manter a qualidade de um medicamento.

Por outro lado, o fato de um medicamento não estar disponível no mercado sob apresentação apropriada para atender à necessidade de um dado paciente não deve ser, necessariamente, o limite para a atuação do farmacêutico. Nesses casos, quando possível, o profissional pode lançar mão de conhecimentos e habilidades inerentes à sua formação para fracionar o produto e promover os melhores benefícios, terapêuticos e econômicos, com os menores riscos, ao paciente. Em determinadas circunstâncias, entretanto, esses procedimentos podem oferecer risco para a integridade do produto, cabendo ao profissional a adoção de técnicas e cuidados adequados para minimizar a ocorrência de problemas.



CFF - Conselho Federal de Farmácia  
Cebrim - Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos

### Farmacêuticos:

Carlos Cezar Flores Vidotti (Gerente Técnico)  
Emília Vitória da Silva  
Rogério Hoefler

### Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

### Elaboração:

Rogério Hoefler

### Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti  
Emília Vitória da Silva

### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos - Cebrim  
SBS Qd. 01 - Bl. K - Ed. Seguradoras - 8º andar  
Fones: (61) 3321-0555 e 3321-0691  
Fax: (61) 3321-0819  
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim.html>



### Referências:

1. The United States Pharmacopeia - USP 26 / The National Formulary - NF 21. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2003, p. 2414-5.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE N° 398, de 12 de novembro de 2004, D.O.U. de 16 de novembro de 2004. Acessado em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>
3. Gennaro AR (ed.). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20<sup>th</sup> edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p. 986-7.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE N° 135, de 18 de maio de 2005. Acessado em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/135\\_05rdc.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/135_05rdc.pdf)
5. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on repackaging oral solids and liquids in single unit and unit dose packages. Am J Hosp Pharm 1983; 40:451-2. Acessado em: [http://www.ashp.org/bestpractices/drugdistribution/Distrib\\_TAB\\_Repackaging.pdf](http://www.ashp.org/bestpractices/drugdistribution/Distrib_TAB_Repackaging.pdf)
6. Rodríguez JÁ (ed.). Manual de Calidad y Procedimientos de Farmacia de Hospital Según la Norma UNE-EM-ISO-9002. Barcelona: Colégio de Farmacéuticos de Barcelona, Vocalía de Hospitales; 1998.
7. Lima CR, Silva MDG, Reis VLS. Sistemas de Distribuição de Medicamentos em Farmácia Hospitalar. In: Gomes MJVM, Reis AMM (eds.). Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000, p. 347-63.
8. Aguilar NG, D'Alessio R (org.). Guia para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitárias. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE), División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP). Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud; 1997. Acessado em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/hse-05-03.pdf>
9. Ev LS. Estabilidade de Medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM (eds.). Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000, p.235-50.

## Atualizando a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

### A aminofilina ainda é essencial?

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas, manifestando-se por obstrução ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou por tratamento, com episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar.<sup>1</sup>

A asma pode ser controlada na maioria dos pacientes. Nesse caso, os sintomas diurnos e noturnos são incomuns, o uso de broncodilatadores de alívio torna-se menos freqüente, o número de crises diminui, o absenteísmo à escola ou trabalho se reduz e a atividade física mantém-se normal, bem como a função pulmonar. Em geral, esses objetivos são alcançados com uso mínimo de medicamentos. Com o controle da doença, evitam-se os atendimentos em emergências e as hospitalizações. Se a asma não for bem controlada, pode tornar-se crônica, com limitação permanente ao fluxo aéreo e levar a limitações físicas e sociais significativas, e até causar a morte por ataques graves.<sup>1</sup>

O tratamento de crises de asma deve ser baseado, além do quadro clínico, na avaliação objetiva da limitação do fluxo aéreo pela espirometria ou pico do fluxo expiratório (PFE). O tratamento inicial envolve o uso de oxigênio, doses altas e repetidas de agonista beta-2 adrenérgico inalante (associado ou não a anticolinérgico) e corticóide sistêmico.<sup>1</sup> As metilxantinas de liberação prolongada são recomendadas como uma alternativa aos corticóides inalatórios em pacientes com asma leve persistente ou como adjuvantes em pacientes com asma moderada persistente.<sup>2</sup>

Teofilina e aminofilina são metilxantinas broncodilatadoras, utilizadas clinicamente há mais de cinquenta anos. O mecanismo de ação não está completamente compreendido. Três de seus principais efeitos celulares incluem: inibição da enzima fosfodiesterase com acúmulo de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), translocação de cálcio e bloqueio do receptor de adenosina, reduzindo inflamação e promovendo broncodilatação.<sup>3,4</sup>

A aminofilina é um complexo solúvel formado pela união de moléculas de teofilina e etilenodiamina em uma proporção de 2:1, sendo a teofilina responsável por 80% do peso deste complexo, que se dissocia no organismo, deixando a teofilina livre. Como a teofilina é pouco solúvel, a aminofilina é usada na forma injetável.<sup>5</sup>

### Utilização da aminofilina

A aminofilina é indicada, como segunda escolha, para o tratamento de asma grave, em pacientes que não obtiverem êxito em seu tratamento com doses aumentadas de agonistas beta-2 adrenérgicos.<sup>5</sup>

A administração intravenosa de aminofilina deve limitar-se à asma persistente, especialmente em pacientes hospitalizados, em estados críticos ou incapazes de ingerir medicamentos. A injeção de dose de ataque precisa ser lenta (no mínimo, trinta minutos), sendo esta de 6 mg / kg para pacientes que não usaram teofilina previamente. Após a dose inicial, administra-se infusão de manutenção, com doses calculadas pelo peso ideal (0,4 mg/kg, ou 0,2 mg/kg em pacientes com doenças que interferem na sua biotransformação), para cada 12 horas, não ultrapassando 800 mg/dia. A posologia correta é de fundamental importância para que os efeitos terapêuticos sejam atingidos, já que existe correlação entre a concentração plasmática e a melhora da função pulmonar, além de ser importante no que concerne à produção de efeitos indesejados. Assim, deve-se buscar a dose ótima para cada pessoa, em função do grau em que o fármaco é biotransformado.<sup>3</sup>

A aminofilina intravenosa promove uma broncodilatação mais rápida quando comparada a corticosteróides.<sup>5</sup> Em uma revisão sistemática, constatou-se que a adição da aminofilina intravenosa a agonistas beta-2 adrenérgicos e glicocorticóides, associados ou não a anticolinérgicos, melhorou a função pulmonar, no prazo de seis horas de tratamento, em crianças com exacerbação grave de asma. Entretanto, não houve redução aparente dos sintomas, número de nebulizações e tempo de hospitalização, que estão entre os principais desfechos clínicos desejados.<sup>6</sup>

### Limitações do uso da aminofilina

A aminofilina é um medicamento de baixo custo de aquisição, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos.<sup>5</sup> Contudo, não apresenta significativa vantagem quanto a outros custos, como os relacionados ao monitoramento terapêutico e toxicológico, prevenção e tratamento de reações adversas.

A teofilina e a aminofilina apresentam estreita margem terapêutica. Intoxicações associadas a ambas são freqüentes e podem ser graves.<sup>5</sup>

Mesmo após ajuste individual, a concentração sistêmica sofre variações em diferentes circunstâncias da vida do paciente. Consideram-se eficazes as concentrações plasmáticas entre 10 e 20 µg/mL. A toxicidade se inicia com 15 µg/mL e é considerável acima de 20 µg/mL. O ajuste da dose intravenosa é feito por controle clínico e monitoração de concentrações plasmáticas, que variam muito devido às condições farmacocinéticas individuais. Como o sistema hepático é a principal via de biotransformação, é necessário ajuste posológico específico em pacientes idosos, obesos, com doença hepática, insuficiência cardíaca congestiva, *cor pulmonale*, doença



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