



# FARMACOTERAPÊUTICA

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

Ano IX - Número 1/2  
janeiro a abril/2004  
ISSN 1413-9626

## Os novos medicamentos são tão bons quanto declarados?

Joel Lexchin, Departamento de Emergência, Rede de Saúde Universitária, Professor Associado, Escola de Política e Assistência à Saúde, Universidade de York, e Professor Associado, Departamento de Medicina Familiar e Comunitária, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá. <joel.lexchin@utoronto.ca>

(Traduzido e adaptado do editorial do Boletim Australian Prescriber 2004;27:2-3, por Rogério Hoefler – o artigo original pode ser obtido pela Internet - <http://www.australianprescriber.com/>)

A aprovação de novos medicamentos pela *Therapeutic Goods Administration - TGA* (agência de vigilância sanitária da Austrália – equivalente à Anvisa, no Brasil) não é garantia de que eles sejam superiores, ou mesmo equivalentes, aos medicamentos já disponíveis no mercado. O processo de análise dos pedidos de registro de medicamentos considera apenas a qualidade, segurança e eficácia, não o valor terapêutico. Análises do valor terapêutico de medicamentos novos, no Canadá, França e nos EUA, mostram que, no máximo, um terço deles oferece algum benefício clínico adicional e apenas cerca de 3% representam avanço terapêutico importante.

As indústrias farmacêuticas gastam um valor estimado de 1 a 1,5 bilhão de dólares, por ano, promovendo seus medicamentos, na Austrália.<sup>1</sup> Um grupo de medicamentos é intensamente promovido como sendo melhor que os produtos existentes, mas são apenas simples enantiômeros daqueles que foram inicialmente introduzidos como misturas racêmicas.

Os dois primeiros exemplos deste fenômeno são o esomeprazol, que é o enantiômero S do S,R-omeprazol racêmico, e o escitalopram, que é o enantiômero S do citalopram racêmico. As avaliações dos dois produtos novos não demonstraram quaisquer vantagens, em segurança ou eficácia, sobre suas respectivas misturas racêmicas, em doses adequadas.<sup>2,3</sup> A principal razão observada para o lançamento destes medicamentos no mercado foi a iminência da expiração das patentes dos produtos originais, que resultaria na competição genérica e uma significativa perda de participação no mercado.

O grupo dos inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) também serve como exemplo da forte promoção de medicamentos com vantagens questionáveis. Nove meses após a introdução do celecoxibe no mercado australiano, houve 2,9 milhões de prescrições a um custo de mais de 100 milhões de dólares para o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (Sistema de reembolso pela aquisição de medicamentos prescritos no Sistema Público de Saúde da Austrália).

A propaganda do celecoxibe baseou-se principalmente na alegação de segurança superior. Sob exame crítico minucioso, estas alegações se tornam frágeis. Uma metanálise de desfechos de morbidade e mortalidade em ensaios clínicos mostra que a incidência de eventos adversos graves - incluindo morte, internação hospitalar e qualquer evento de risco de morte ou evento levando a incapacidade grave - foi significativamente maior com os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) seletivos da COX-2 comparado com os não seletivos.<sup>4</sup>

Os ensaios clínicos realizados, antes da comercialização, são tipicamente controlados com placebo e não produzem qualquer informação comparativa. A revista francesa *La revue Prescrire* realizou recente pesquisa sobre a deficiência dos estudos comparativos dos medicamentos novos avaliados pela revista, em 2000 e 2001. Os pesquisadores selecionaram as indicações para as quais houve ao menos um tratamento de referência recomendado disponível em consensos estabelecidos e aqueles cuja eficácia foi documentada em estudos comparativos rigorosos. Para 80 destas indicações, 25% dos medicamentos novos foram aprovados sem que houvesse comparação com um tratamento de referência.

Mesmo quando há estudos comparativos, eles podem ser quantitativamente insuficientes ou de duração muito curta para fornecer qualquer conclusão significativa. Por exemplo, quando a cisaprida foi aprovada, no Canadá, havia nove ensaios clínicos randomizados controlados publicados, mas envolvia somente o total de 254 pacientes. Os ensaios com pequeno número de pacientes apresentam, pelo menos, duas falhas importantes: eles quase certamente omitirão os efeitos adversos relativamente raros, porém graves, e é impossível identificar sub-grupos de pacientes nos quais o medicamento possa ser particularmente eficaz ou ineficaz.

A cisaprida foi completamente retirada do mercado, nos EUA, e seu uso foi restrito, na Austrália, devido aos efeitos adversos graves que somente foram observados durante a comercialização. Outros medicamentos que se desti-

nam ao uso crônico são freqüentemente estudados somente em ensaios clínicos controlados randomizados de curto prazo. Os ensaios clínicos de curto prazo não podem prever adequadamente o benefício final, ou a falta deste, de medicamentos que serão usados por anos. Por exemplo, nenhum dos sete ensaios clínicos da losartana, publicados quando da sua introdução, no Canadá, teve duração superior a 26 semanas.<sup>5</sup>

Os medicamentos aprovados freqüentemente são amparados por desfechos secundários, tais como alterações na pressão arterial ou nas taxas de colesterol. Há um debate contínuo sobre a validade dos desfechos secundários, mas mesmo seus defensores concordam que estes não são determinantes adequados de desfecho clínico em diversos casos.<sup>6</sup> Enquanto as propagandas em revistas científicas são restritas a declarações baseadas nesses desfechos secundários, freqüentemente se observa declarações mais expansivas. Como exemplo, embora a cerivastatina tenha sido indicada apenas para a redução de colesterol, uma propaganda feita no ano de 2.000, na revista *Australian Family Physician*, declarou sua potência de forma tão enfática que possivelmente levou ao entendimento de que aquele medicamento faria mais do que apenas abaixar o colesterol. Não estaria este entre os mais importantes exemplos, se a cerivastatina (Lipobay®) não fosse retirada do mercado mundial por provocar rabdomiólise.

Finalmente, há provas de que os dados sobre os medicamentos novos originados de estudos do fabricante podem conter vieses. Uma recente metanálise de estudos que analisaram os efeitos do financiamento pelo fabricante demonstrou que os resultados positivos entre os estudos patrocinados pelas indústrias farmacêuticas foram mais de quatro vezes superiores àqueles obtidos em estudos com outras fontes de financiamento.<sup>7</sup>

Dada a falta de evidência que a maior parte dos medicamentos novos apresenta sobre vantagem terapêutica em relação aos tratamentos existentes, o que os médicos e farmacêuticos deveriam fazer? Na média, será melhor para os pacientes se os clínicos evitarem o uso de medicamentos novos, até que esses estejam disponíveis por mais de cinco anos, a menos que haja forte evidência de superioridade sobre os tratamentos já estabelecidos. Considerando-se que os médicos e farmacêuticos não podem confiar na promoção do fabricante para identificar esses medicamentos, onde eles deveriam buscar apoio? As melhores fontes são os boletins independentes sobre medicamentos e livros que não somente provêm uma avaliação específica e objetiva sobre medicamentos, mas também comparam tratamentos medicamentosos.

Por fim, os médicos precisam evitar a pressão para prescrição de novos medicamentos proveniente das sirenes da indústria farmacêutica.

## Referências

1. Mansfield PR. Spending on drug promotion. Estimated spending on drug promotion in Australia in 2003. *Healthy Skepticism* web site. <http://www.healthyskepticism.org/promotion/spending.htm> [cited 2003 December 22]
2. Do single stereoisomer drugs provide value? *Therapeutics Letter* 2002;45. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter45.htm> [cited 2003 December 22]
3. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 2004;73:10-6.
4. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002;167:1131-7.
5. Lexchin J. New drugs with novel therapeutic characteristics. Have they been subject to randomized controlled trials? *Can Fam Physician* 2002;48:1487-92.
6. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999;282:790-5.
7. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Br Med J* 2003;326:1167-70.

### SUGESTÕES DE FONTES INDEPENDENTES DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS (Nota do tradutor)

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin**  
<http://www.health.gov.au/tga/adraadr.htm>

**Australian Prescriber**  
<http://www.austrianprescriber.com/>

**Bandolier (Evidence-based Medicine)**  
<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/>

**Boletins Farmacoterapêutica e Evidência Farmacoterapêutica (CFF/Cebrim)**  
<http://www.cff.org.br/>

**Boletín de Información Farmacoterapêutica (BIT) e Boletín Informativo de Farmacovigilancia (BIF) - Escola de Navarra**  
<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/inicio.HTM>  
<http://www.cfnavarra.es/BIF/DEFAULT.HTML>

**Boletín Terapêutico Andaluz (BTA) e Ficha de Novedad Terapêutica (FNT) - Cadime**  
[http://www.easp.es/web/esp/cadime\\_documentos.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303](http://www.easp.es/web/esp/cadime_documentos.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303)

**British National Formulary**  
<http://bnf.org/>

**Butlletí Groc**  
[http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex\\_e.asp](http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex_e.asp)

**Canadian Adverse Drug Reaction Newsletters**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adindex\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adindex_e.html)

**Formulário Modelo da OMS**  
<http://mednet3.who.int/eml/modelFormulary.asp>

**Journal of Negative Results in Biomedicine**  
<http://www.jnrbm.com/home/>

**La revue Prescrire**  
<http://www.prescrire.org/>

**Nofreelunch**  
<http://www.nofreelunch.org/>

**Publicações da OMS (WHO Drug Alerts, WHO Drug Information, WHO Pharmaceuticals Newsletter, etc)**  
<http://www.who.int/medicines/information/inperiodicals.shtml>

**Therapeutics Initiative (Evidence-based Medicine)**  
<http://www.ti.ubc.ca/>

**Uso racional de medicamentos: Temas selecionados**  
<http://www.opas.org.br/medicamentos/urm>

**World of Drug Information (UIOWA)**  
<http://www.uiowa.edu/~idis/idisnews.htm>



**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

**FARMACOTERAPÊUTICA**  
Informativo do Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM  
SBS Qd. 01 - Bl. K  
Ed. Seguradoras - 8º andar  
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819  
CEP 70093-900 - Brasília - DF

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

# Avaliação da Qualidade de Sítios da Internet

*Traduzido e adaptado por Emília Vitória da Silva, de Drug Information Tools: Assessment of Quality of Internet Sites (Universidade de Kentucky, Centro de Informação de Medicamentos). Disponível no endereço eletrônico <http://www.mc.uky.edu/Pharmacy/dic/DI%20tool.html>. Acessado, em 05/03/2004.*

Apesar dos benefícios trazidos com a expansão da rede mundial de computadores – Internet, possibilitando acesso a uma gama de informações, há alguns aspectos negativos, como falta de rigor científico em muitas publicações e divulgação de informações tendenciosas.

Na maioria dos casos, a informação acessível pela Internet é produzida pelas pessoas ou instituições interessadas em veiculá-las e, com isso, obter algum proveito financeiro. Os usuários devem ser cautelosos ao utilizá-las, buscando as informações corretas, baseadas em evidências.

Nesse contexto, apresentamos um instrumento que se destina a nortear a avaliação de informações sobre medicamentos disponíveis em sítios da Internet.

Os aspectos a serem avaliados são os seguintes:

## 1. Credibilidade do autor

- A página da Internet tem um autor que se responsabiliza pelas informações disponíveis? (não é um relato pessoal e anônimo)?
- O autor ou a organização mostram-se qualificados para fornecer tais informações?
- O autor não está associado a uma organização que poderia ser tendenciosa, caracterizando um viés de autoria?
- A página na Internet é associada a alguma universidade, associação médica ou programa federal que tenha credibilidade?

## 2. Data da publicação

- Após exame da data, a informação se mostra atual o bastante para ter algum uso?
- Existe algum indício de atualização ou possibilidade de investigação e edições futuras?
- O conteúdo da página é atualizado constantemente?

## 3. Raciocínio objetivo

- Existe evidência médica científica documentada, com citação disponível, para validar a afirmação? (Não é uma opinião)
- A informação é ilógica, conforme uma boa compreensão terapêutica e farmacocinética. Por exemplo, declara ausência de efeitos adversos ou que se trata de uma cura milagrosa?

## 4. Informação sobre a página

- Se houver alguma publicidade, esta é adequada?
- Algum efeito visual desvia a atenção da observação e entendimento?
- A página fornece endereço para outros sítios relevantes?

## 5. Sobre o tom

- O autor usa um tom tendencioso?
- O autor evita teor emotivo na apresentação da informação, ou fornece um argumento, em vez de discussão?
- O artigo apresenta um foco equilibrado na apresentação da informação?

## 6. Estilo da escrita

- O artigo parece ter sido submetido a um editor ou processo de revisão por pares (*peer review*)?
- A informação é organizada em uma forma lógica?
- Os pontos principais são apresentados e explicados de maneira clara?
- O documento não apresenta erros gramaticais ou tipográficos importantes?
- O autor documenta todas as fontes de informação utilizadas em uma lista de referências?

## Novo Boletim para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos

A OPAS/OMS e o Ministério da Saúde lançaram o boletim “Uso Racional de Medicamentos – Temas Selecionados”, para facilitar o acesso de profissionais de saúde a fontes de informação selecionadas e seu uso consciente.

O boletim integra a saúde coletiva com a clínica, utilizando a evidência como orientadora de conduta, ou seja, o uso consciente e explícito da melhor evidência disponível para a tomada de decisão gerencial e no cuidado individual de pacientes.

A prática baseada em evidência constitui um processo sistemático e contínuo de auto-aprendizado e auto-avaliação, sem o que as condutas tornam-se rapidamente desatualizadas e não-rationais. O modelo objetiva aten-

dimento mais correto, ético e cientificamente embasado e valoriza o paciente quanto a suas peculiaridades e expectativas, otimizando benefícios e minimizando riscos e custos.

Os prejuízos com o uso irracional de medicamentos são: consumo desnecessário de recursos já escassos, promoção de adversidades clínicas que trazem riscos reais e nenhum benefício ao tratamento. O conteúdo da publicação é avaliado previamente por um conselho editorial, formado por profissionais de referência com diferentes inserções na academia e nos serviços de saúde. O trabalho do conselho é pautado pelo compromisso com a promoção do uso racional, dentro dos preceitos éticos, ze-

lando pela qualidade e pertinência da informação e utilizando a linguagem da evidência.

A iniciativa integra as estratégias de promoção do uso racional de medicamentos junto aos profissionais de saúde, ao lado de outras estratégias, como o desenvolvimento de diretrizes nacionais de tratamento e a seleção e elaboração de listas de medicamentos essenciais, promoção da atenção farmacêutica e prescrição racional, entre outras, dentro da concepção de melhoria da formação e educação permanentes de recursos humanos na área de saúde.

Os assuntos abordados nos primeiros números foram:

1. Anticoncepcionais orais: o que há de novo.
2. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2.
3. Obesidade: evidências e fantasias.
4. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida?

A publicação mensal está disponível no Portal de Assistência Farmacêutica da OPAS (<http://www.opas.org.br/medicamentos/urm/>)

## Dia-a-Dia

### PERGUNTA 1 (SI nº 028/2004)

Qual o significado da denominação "lispro", constante na insulina de ação ultra-rápida?

### RESPOSTA

A Lispro® é uma insulina de ação ultra-rápida, análoga à insulina humana. É sintetizada por cepas não patogênicas de *Escherichia coli*, por meio da técnica do DNA recombinante (rDNA).

Em sua síntese, realiza-se a troca dos aminoácidos das posições 28 e 29 da cadeia B da insulina pelos aminoácidos lisina e prolina, respectivamente. A substituição gera uma insulina análoga à humana, mas de ação ultra-rápida. O termo Lispro® é uma alusão aos aminoácidos lisina e prolina.

### REFERÊNCIAS:

1. AHFS. Drug Information 2003. Bethesda: ASHP; 2003.
2. Mosby's: GenRx, Missouri. 11<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby; 2001.

### PERGUNTA 2 (SI nº 032/2004)

Os aminoglicosídeos são utilizados rotineiramente em dose única diária para tratamento de pacientes adultos. Esta prática pode ser utilizada também para pacientes pediátricos?

### RESPOSTA

Aminoglicosídeos são antibacterianos, derivados de bactérias dos gêneros *Streptomyces* e *Micromonospora*, com atividades similares entre si. São muito ativos contra bactérias gram-negativas aeróbias da fa-

mília das enterobactérias e têm ação bactericida e bacteriostática.

Evidências atuais sugerem que, quando possível, o prolongamento do intervalo entre as doses ou do tempo de infusão dos aminoglicosídeos apresenta significativas vantagens terapêuticas e econômicas.

Contudo, há certas situações em que esta prática não é recomendada, devendo-se empregar o esquema posológico convencional (3 vezes ao dia). O uso de dose única diária não é recomendado para bebês e neonatos, uma vez que a função renal nestes grupos não é completamente desenvolvida, o que acarreta aumento da concentração da droga no organismo e requer ajuste de dose para evitar efeitos tóxicos.

Além disso, não foram encontradas, na literatura consultada, evidências suficientes de vantagem definida do esquema de dose única diária sobre a abordagem posológica convencional, em crianças. Este esquema também não é recomendado em pacientes com endocardite bacteriana e pacientes com depuração de creatinina menor que 20 mL/min.

### REFERÊNCIAS:

1. Anonymous. Current issues related to therapeutic drug monitoring: aminoglycosides. World of Drug Information Sept 2002; 3 (3):3
2. Drug Facts and Comparisons. 56<sup>th</sup> edition. St. Louis: Facts and Comparisons; 2002.
3. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado. Vol 119; 2004
4. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol 119, 2004.
5. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999.



**Livraria ERNESTO REICHMANN**  
Desde 1936

Livrros Nacionais e Importados

**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) 5575-8283/5082-5060  
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  
Paraíso - 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.: (34) 236-1096 (MG); (11) 289-7628 (SP); 021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br (MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP); cdromrj@ibm.net (RJ).