

## Artigos

03

- Formas farmacêuticas semissólidas para tratamento tópico
- Acesso aos dados de relatórios de ensaios clínicos na Europa
- Catálogo de Vieses

## Segurança de Medicamentos

13

- Risco de reações adversas cutâneas graves, associado ao uso de epoetinas
- Risco de lúpus eritematoso cutâneo, associado ao uso de inibidores da bomba de prótons

## Dia-a-dia

15

- Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

## Novas Publicações

19

- Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências
- Está no ar o novo sistema para gerenciamento das solicitações de informação sobre medicamentos dirigidas ao Cebrim

## EXPEDIENTE:

### Conselho Federal de Farmácia

#### Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)  
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)  
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)  
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

#### Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC), José Gildo da Silva (AL), Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM), Carlos André Oeiras Sena (AP), Altamiro José dos Santos (BA), Luis Cláudio Mapurunga da Frota (CE), Forland Oliveira Silva (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES), Sueza Abadia de Souza Oliveira (GO), Luís Marcelo Vieira Rosa (MA), Gerson Antônio Pianetti (MG), Márcia Regina Gutierrez Saldanha (MS), José Ricardo Arnaut Amadio (MT), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Morais Meira (PB), Bráulio César de Sousa (PE), Elena Lúcia Sales Souza (PI), Valmir de Santi (PR), Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Lérida Maria dos Santos Vieira (RO), Erlandson Uchôa Lacerda (RR), Josué Schostack (RS), Paulo Roberto Boff (SC), Vanilda Oliveira Aguiar (SE), Margarete Akemi Kishi (SP), Amílson Álvares (TO).

#### Coordenador Técnico-Científico CFF:

José Luis Miranda Maldonado

#### Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)  
Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)

#### Farmacêuticos:

Pamela Alejandra Escalante Saavedra  
Rogério Hoefler  
Secretária:  
Ilana Socolik

#### Conselho Editorial:

Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino Silva  
Rogério Hoefler  
Rosângela Caetano

#### Editor-Chefe:

Rogério Hoefler

#### Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira  
Marcus Tolentino  
Rosângela Caetano

#### Editores de Revisão:

Aírton Stein, Arnaldo Zubioli, Carla Penido Serra, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneth Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Uelers Braga, Luciane Cruz Lopes, Maely Peçanha Fávoro Retto, Maria Eline Matheus, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvio Barberato Filho, Taís Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

#### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos, do Conselho Federal de Farmácia  
SHIS QI 15, Lote L, Lago Sul  
CEP: 71635-200 – Brasília – DF  
Fone: +55 (61) 3878-8785 / 3878-8770  
E-mail: cebrim@cff.org.br  
Home page: <http://www.cff.org.br>



## Editorial

Temos observado, entre usuários do nosso serviço, recorrentes dúvidas sobre as especificidades das bases empregadas na produção de formulações de uso tópico. Por isso, nesta edição, publicamos artigo que trata dos aspectos que devem ser levados em conta na escolha da forma farmacêutica semissólida apropriada para o tratamento de afecções dermatológicas, incluindo aqueles relacionados ao produto farmacêutico, às características da doença e às preferências do paciente. Apresentamos, também, uma breve descrição da iniciativa da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) relativa à divulgação dos dados de relatórios de ensaios clínicos a ela submetidos nos processos centralizados de licença. Trata-se de serviço de grande utilidade, especialmente, para os profissionais envolvidos na elaboração de revisões sistemáticas e de avaliações de tecnologias para a saúde. Outro trabalho que divulgamos nesta edição é o *Catálogo de Vieses*, levado a cabo por colaboradores ligados ao *Centre for Evidence-Based Medicine*, da Universidade de Oxford, do Reino Unido. O catálogo resgata uma proposta publicada em 1979, por David Sackett, um dos maiores nomes do que chamamos hoje de *Condutas Fundamentadas em Evidências*.

Nos informes sobre “Segurança de Medicamentos”, traduzimos dois alertas, um sobre o risco de reações adversas cutâneas graves, associado ao uso de epoetinas, e outro sobre o risco de ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo, associado ao uso de inibidores da bomba de prótons.

Na seção “Novas Publicações”, divulgamos mais uma primorosa publicação do Instituto de Saúde do Estado de São Paulo: “*Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências*”, e o lançamento do novo sistema de gerenciamento das solicitações de informação sobre medicamentos atendidas no Cebrim. Nesta nova versão do sistema, destaca-se a possibilidade de o usuário acessar um banco de dados cumulativo de perguntas respondidas no Cebrim.

Desejamos a todos uma excelente leitura!

Rogério Hoefler  
Editor-chefe do boletim Farmacoterapêutica.

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorarmos a comunicação com nossos leitores, abrimos espaço para a publicação de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma mensagem será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, em cada edição do boletim. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail. As mensagens devem ser enviadas para [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br).

## Artigo principal

# Formas farmacêuticas semissólidas para tratamento tópico

Viviane Otto, Fernanda França, Rogério Hoefler

### Introdução

Diversos medicamentos podem ser aplicados sobre a pele, em seus apêndices ou em orifícios corporais, sob a forma líquida, semissólida ou sólida, para o tratamento de afecções locais ou sistêmicas. Em geral, os medicamentos aplicados sobre a pele destinam-se a ação tópica<sup>€</sup> e, para tanto, são formulados de modo a promover contato prolongado com a pele, com mínima absorção sistêmica. Entre as classes de medicamentos usualmente empregados para ação local sobre a pele, podem ser citados: antissépticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, anestésicos, emolientes, além de protetores contra radiação solar, picadas de insetos e irritação por outros agentes físicos ou químicos.

As principais formas farmacêuticas semissólidas empregadas são: creme, gel, pomada e pasta, cada uma com suas peculiaridades e algumas similaridades. Inicialmente, a seleção da forma farmacêutica mais apropriada deve levar em consideração as características e preferências do paciente, assim como o benefício tera-

pêutico a ser alcançado. Devem ser também consideradas as propriedades físicas e químicas dos componentes farmacologicamente ativos, da base empregada e dos excipientes<sup>1,2</sup>. Neste artigo, que não tem a pretensão de exaurir o tema, serão discutidos os principais aspectos considerados na seleção de uma forma farmacêutica semissólida para tratamento tópico de afecções na pele ou mucosas.

### Absorção e ação de fármacos na pele

Os fármacos podem ser aplicados sobre a pele com o objetivo de produzir efeito na superfície, no interior do extrato córneo, na epiderme e derme, ou para efeito sistêmico<sup>1</sup>. Embora os efeitos sistêmicos não sejam o foco deste artigo, sabe-se que o tratamento tópico pode desencadear efeitos sistêmicos não intencionais.

A potência e a capacidade de penetrar a pele são aspectos importantes na ação de um fármaco. Porém, outros fatores devem ser levados em consideração, para maximizar a efetividade e minimizar os efeitos adversos, tais como: a região do corpo afetada, a es-

<sup>€</sup> Tópico, do grego *tópikós*, refere-se a uma área de superfície particular, como anti-infeccioso tópico, aplicado em uma certa área da pele, que afeta apenas o local no qual é aplicado. Fonte: *Dicionário Médico Ilustrado Dorland*. 28ª. Edição. 1ª. Edição Brasileira [Tradução: Dr. Nelson Gomes de Oliveira]. São Paulo: Editora Manole; 1999.

peSSura e a integridade do estrato córneo, a frequência de aplicação, a concentração do fármaco na formulação, o tipo de veículo, a propriedade oclusiva do veículo, a compatibilidade do veículo com o fármaco e o período de uso<sup>3,4</sup>.

Em geral, os medicamentos aplicados sobre a pele apresentam índice de absorção baixo e lento, o que não significa dizer que têm baixa efetividade<sup>4</sup>.

### ***Efeito sobre a superfície da pele***

A barreira de proteção que a pele proporciona ao organismo é de extrema importância para impedir ou minimizar a entrada de agentes externos no organismo e para evitar sua desidratação<sup>2</sup>.

O estrato córneo constitui a primeira e principal barreira, por sua composição de ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol. A espessura do estrato córneo, que varia de acordo com a região do corpo, é indiretamente relacionada à penetração do fármaco. Por exemplo, a absorção ocorre mais facilmente através das mucosas do que da região plantar e das unhas<sup>4</sup>.

Um medicamento pode ser aplicado sobre a superfície da pele para diversas finalidades, tais como: formar filme de barreira física, produzir ação antimicrobiana ou limpeza. A formação de filme pode produzir efeito oclusivo e umidificador, pois reduz a perda de água através da pele. Para a ação antimicrobiana na superfície, todavia, faz-se necessário que o fármaco aja sobre os microrganismos ali presentes; nesse caso, o veículo deve facilitar o contato entre a substância ativa e os microrganismos da superfície. Os produtos para a limpeza da pele contêm sabões ou surfactantes, os quais facilitam a remoção da sujeira superficial<sup>1</sup>.

### ***Efeito no interior do estrato córneo***

Certos protetores solares agem no interior do estrato córneo. O ácido para-aminobenzoico (PABA), por exemplo, é substrato para as células do estrato córneo. Agentes ceratolíticos, como o ácido salicílico, produzem rompimento ou descamação dos agregados celulares do estrato córneo. Isso é importante, particularmente, no tratamento de afecções do estrato córneo, como a psoríase, doença caracterizada pelo espessamento e pela formação de placas escamosas na pele<sup>1</sup>.

### ***Efeito na epiderme ou derme***

O estrato córneo funciona como uma barreira semipermeável, onde as moléculas podem permear por difusão passiva. Os fármacos podem permear o estrato córneo e atingir a epiderme ou derme, por via transcelular (através das células) ou intercelular (através dos espaços entre as células). A velocidade de permeação depende da concentração do fármaco no veículo, da solubilidade do mesmo em água e do coeficiente de partição óleo-água (O/A) entre o estrato córneo e o veículo; para ter efeito, o fármaco não pode ficar retido na formulação<sup>2</sup>.

Outra forma de permeação é através dos apêndices. Os folículos capilares e as glândulas podem proporcionar entrada para fármacos; porém, em razão da pequena área que ocupam, se comparada à superfície total da pele, são pouco relevantes em termos de quantidade absorvida<sup>2</sup>.

O fármaco deve ter a capacidade de permear o estrato córneo e atingir a epiderme ou a derme, dependendo do local em que deverá agir; portanto, a formulação deve ser escolhida de acordo com as propriedades do fármaco e com a camada da pele a ser por ele alcançada<sup>2</sup>.

É importante considerar que a pele a ser tratada pode estar com o estrato córneo alterado e sua função de barreira comprometida. Uma pele adelgada e lesionada apresenta menor barreira à penetração. Uma simples hidratação da pele, por exemplo, pode aumentar em até cinco vezes a absorção de esteroides. Solventes, surfactantes e álcoois podem desnaturar o estrato córneo e aumentar a permeabilidade; dessa forma, formulações tópicas com esses componentes podem potencializar a absorção de um fármaco<sup>4</sup>.

### Penetração do fármaco

A penetração de um fármaco na pele depende de vários fatores, incluindo suas propriedades físico-químicas, característica do veículo (base) e condição da pele<sup>2</sup>.

Em geral, a frequência de aplicação tem pouco efeito sobre o aumento da eficácia. Para os glicocorticoides de ação tópica, por exemplo, uma aplicação diária é suficiente. Por outro lado, quando se busca uma ação emoliente ou de proteção, o efeito aumenta com a frequência da aplicação<sup>4</sup>.

A quantidade aplicada deve ser suficiente para cobrir a área afetada e permanecer por tempo apropriado. Por outro lado, a aplicação de quantidade excessiva pode afetar a adesão do paciente ao tratamento, em razão de eventual incômodo ou aparência esteticamente desagradável, como oleosidade, endurecimento, produção de brilho ou alteração na cor da pele. A quantidade a ser aplicada deve ter como referência a área da superfície a ser tratada, a frequência e a duração do tratamento (Quadro 1).

**Quadro 1.** Quantidades sugeridas para aplicação de medicamentos de ação tópica (cremes ou pomadas), conforme a área.

Área tratada	Área de superfície estimada %	Aplicação única (g)	Duas vezes ao dia, durante 1 semana (g)	Três vezes ao dia, durante 1 semana (g)
face	3	1	15	20
couro cabeludo	6	2	30	45
uma mão	3	1	15	20
um braço	7	3	45	60
tronco frontal	14	4	60	90
tronco dorsal	16	4	60	90
uma perna, incluindo o pé	20	5	70	100
área anogenital	1	1	15	20
corpo inteiro	100	30-40	450-500	600-1000

**Fonte:** New York University's Dermatologic Formulary - Skin and Cancer Unit.

A aplicação de medicamento sobre a pele, com fricção vigorosa ou massagem, aumenta a área de cobertura e a irrigação sanguínea. Além disso, pode causar efeito esfoliativo local e aumento da permeabilidade. A presença de folículos pilosos na região da

aplicação também aumenta a liberação do fármaco. As áreas do couro cabeludo e da barba, por exemplo, apresentam menor barreira quando comparadas às regiões pouco pilosas do corpo. Apesar de ter estrato córneo mais fino, a pele dos indivíduos idosos

é menos hidratada do que a de jovens, com menor quantidade de folículos pilosos e menor permeabilidade aos fármacos<sup>4</sup>.

A redução do tamanho das partículas da substância ativa potencializa sua dispersão no veículo e aumenta a superfície de cobertura em relação ao volume aplicado. Isto explica o aumento da absorção de certos fármacos micronizados<sup>4</sup>.

### ***Veículos empregados em formas farmacêuticas semissólidas de ação tópica***

O desafio de desenvolver um produto de ação tópica que seja efetivo decorre de vários requisitos. Devem ser considerados aspectos relacionados à embalagem, às condições de estabilidade do produto, à capacidade de penetração da substância ativa na pele, à tolerabilidade e à aceitabilidade cosmética<sup>5</sup>.

As formulações semissólidas para ação tópica apresentam-se, normalmente, sob a forma de creme, gel, pomada ou pasta. Elas contêm pelo menos uma substância ativa dissolvida ou uniformemente dispersa em uma base apropriada e alguns excipientes compatíveis, como emulsificantes, espessantes, conservantes, antioxidantes e estabilizantes. As formulações suscetíveis ao crescimento de microrganismos devem conter um agente antimicrobiano adequado, em concentração apropriada. Os excipientes não podem prejudicar a estabilidade do produto final ou a disponibilidade da(s) substância(s) ativa(s) no local de ação, e não pode haver qualquer incompatibilidade entre os componentes da formulação<sup>6</sup>.

Muitas vezes, o veículo de uma formulação de ação tópica apresenta efeitos benéficos inespecíficos, em razão de propriedades adicionais (protetora, emoliente, oclusiva ou adstringente). A terapia tópica racional corresponde a um veículo apropriado que con-

tém uma concentração eficaz do fármaco. As propriedades do veículo otimizam a fórmula quando é física e quimicamente estável e não inativa o fármaco. O veículo não pode ser irritante nem alergênico, e deve ser cosmeticamente aceitável e de fácil aplicação. Além disso, deve liberar o fármaco no compartimento alvo da pele<sup>4</sup>.

### **Pomadas**

Pomadas são formulações semissólidas homogêneas, de fácil espalhamento, para aplicação externa na pele ou em membranas mucosas. São usadas como emolientes, lubrificantes ou hidratantes, ou para a aplicação de substâncias ativas na pele, com fim protetor, terapêutico ou profilático, quando se deseja promover um efeito oclusivo<sup>6,7</sup>.

A ação terapêutica pode ser potencializada pelo veículo da pomada, quando este tem a propriedade de aumentar a penetração do fármaco<sup>4</sup>.

Frequentemente, as pomadas são farmacologicamente mais efetivas do que os cremes, mas, em geral, os pacientes preferem os cremes<sup>4</sup>.

### ***Pomadas hidrofóbicas***

Usualmente, as pomadas hidrofóbicas (lipofílicas) são anídras e absorvem apenas pequenas quantidades de água. As bases típicas usadas para sua formulação são hidrocarbonetos insolúveis em água, como parafinas, óleos vegetais, gorduras animais, ceras, entre outras<sup>6</sup>. Elas servem para manter os fármacos em contato prolongado com a pele e agem como curativos oclusivos. São usadas, principalmente, por seus efeitos emolientes, e são de difícil lavagem. Elas não “secam” ou alteram visivelmente com o tempo<sup>7</sup>.

## **Pomadas emulsificáveis em água e pomadas hidrofílicas**

As pomadas emulsificáveis em água podem absorver grandes quantidades de água. Tipicamente, consistem de uma base gordurosa, hidrofóbica, na qual um agente emulsificante A/O (gordura de lanolina, álcool de lanolina, éster de sorbitano, monoglicerídeo ou álcool graxo) é incorporado para torná-las hidrofílicas, permitindo a incorporação de quantidades adicionais de soluções aquosas<sup>6</sup>.

As bases de pomada hidrofílica são miscíveis e removíveis com água. Usualmente, são misturas de polietilenoglicóis líquidos e sólidos (macrogois)<sup>6,7</sup>. Estas podem ser chamadas de géis<sup>7</sup>.

### **Cremes**

Cremes são formulações semissólidas homogêneas, que consistem de sistemas opacos de emulsão. Sua consistência e propriedades reológicas<sup>a</sup> dependem do tipo de emulsão, água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A), e da natureza dos sólidos contidos na fase interna. Os cremes são destinados à aplicação na pele ou em membranas mucosas, para fins protetor, terapêutico ou profilático, especialmente quando não há necessidade de efeito oclusivo. O termo creme é mais frequentemente usado para descrever tipos de formulações suaves e cosmeticamente mais aceitáveis<sup>6</sup>.

### **Cremes hidrofóbicos (A/O)**

Cremes hidrofóbicos são normalmente anidros e absorvem apenas pequenas quantidades de água. Eles contêm agentes emulsificantes A/O, como lanolina, ésteres de sorbitano e monoglicerídeos<sup>6</sup>.

### **Cremes hidrofílicos (O/A)**

Cremes hidrofílicos contêm bases miscíveis com água. Também contêm agentes emulsificantes O/A, como sabões de sódio ou de trietanolamina, álcoois graxos sulfatados e polissorbatos, combinados, se necessário, com agentes emulsificantes A/O. Esses cremes são essencialmente miscíveis com secreções da pele<sup>6</sup>.

### **Géis**

Os géis são formulações semissólidas, usualmente homogêneas, transparentes, que consistem de uma fase líquida dentro de uma matriz tridimensional polimérica com ligações cruzadas, físicas ou químicas, por meio de agentes gelificantes adequados<sup>6</sup>.

### **Géis hidrofóbicos**

Usualmente, as bases de gel hidrofóbico (gel oleoso) consistem de parafina líquida com polietileno ou óleos graxos gelificados com sílica coloidal ou com sabões de alumínio ou zinco<sup>6</sup>.

### **Géis hidrofílicos**

Geralmente, as bases de gel hidrofílico (hidrogel) consistem de água, glicerol ou propilenoglicol, gelificado com agentes como goma adraganta, amido, derivados da celulose, polímeros carboxivinílicos e silicatos de magnésio e alumínio<sup>6</sup>.

Os géis podem ser tixotrópicos (semissólidos em repouso e líquidos quando agitados). Estes devem ser agitados antes do uso, para garantir homogeneidade. Os géis de uma fase consistem de macromoléculas orgânicas totalmente distribuídas, uniformemente,

<sup>a</sup> Reologia é a ciência da deformação e fluxo da matéria. Propriedades reológicas estão relacionadas à capacidade de deformação e de fluidez da matéria, nesse caso, de cremes.

sem aparente limite entre a macromolécula dispersa e o líquido<sup>7</sup>.

### Pastas

Pastas são formulações semissólidas, homogêneas, que contêm elevadas concentrações de substâncias sólidas finamente dispersas na base (usualmente, não menos de 20%). As pastas são menos gordurosas, mais absorptivas e com consistência mais firme do que as pomadas, em razão da presença de alta concentração de substâncias sólidas pulverizadas. As pastas devem apresentar boa aderência à pele e, geralmente, formam um filme protetor que controla a evaporação da água<sup>6</sup>.

Certas pastas possuem uma única fase aquosa em gel (ex.: pasta de carmelose sódica); outras são gordurosas (ex.: pasta de óxido de zinco). Ambas são como pomadas firmes, espessas, e, normalmente, não fluem à temperatura corporal<sup>6,7</sup>.

### Escolha da base para formulação de medicamento semissólido de ação tópica

Na escolha da base ideal para uma formulação de ação tópica, deve-se considerar muitos fatores, como a ação desejada, a natureza do fármaco a ser incorporado, sua biodisponibilidade e estabilidade física e química. Em certos casos, faz-se necessário o uso de uma base que confira melhor estabilidade ao produto final, em detrimento de maior efetividade. Os fármacos que se hidrolisam rapidamente, por exemplo, são mais estáveis em bases de hidrocarbonetos do que em bases que contenham água, ainda que sejam mais efetivos nas últimas<sup>7</sup>.

A base não deve irritar nem sensibilizar a pele ou retardar a cicatrização de feridas. Deve ser uniforme, inerte, inodora, física e quimicamente estável, compatível com a pele e com a(s) substância(s) ativa(s) a

ser(em) incorporada(s). Em geral, deve ter consistência que permita fácil espalhamento e que amoleça quando se aplica tensão<sup>6</sup>.

Outras características que influenciam na escolha são o efeito do fármaco sobre a consistência da base, a necessidade ou não de oclusão e a taxa de liberação da substância ativa a partir da base<sup>2</sup>.

### Precauções com medicamentos de ação tópica

É importante que o paciente seja orientado quanto à frequência de aplicação e à duração do tratamento. Advertências especiais, como as relacionadas à gravidez ou amamentação, podem ser aplicáveis a essas formulações. Os pacientes também devem ser orientados a respeito dos objetivos e resultados terapêuticos esperados, sinais e sintomas de efeitos adversos, reações de hipersensibilidade e alergia, e sobre fracasso do tratamento<sup>2</sup>.

Se persistirem sinais e/ou sintomas da doença após o tratamento, ou ocorrer irritação, deve-se procurar orientação profissional. Podem ocorrer reações alérgicas, incluindo erupções na pele, relacionadas ao princípio ativo ou a excipientes da formulação. Se necessário, deve-se substituir a formulação por uma alternativa, a qual não deve conter o componente que se suspeita ser o desencadeador da reação<sup>2</sup>.

### Considerações finais

As bases empregadas na formulação de formas farmacêuticas semissólidas de ação tópica são variadas e, por vezes, de difícil distinção. Por exemplo, há pomadas hidro-fílicas e cremes e géis hidrofóbicos. Portanto, a escolha da base mais apropriada para um produto de ação tópica requer um bom conhecimento da afecção que se pretende tratar, da área afetada, das propriedades de



cada base, da substância ativa e das características e preferências de cada paciente.

Em geral, quando houver necessidade de uma barreira física protetora, as pastas são preferidas, pois proporcionam melhor oclusão e são mais efetivas do que as pomadas na absorção de secreção serosa.

Quando for necessária uma ação farmacológica, pomadas e cremes são mais apropriados.

Bases gordurosas proporcionam melhor efeito oclusivo e emoliente do que as hidrofílicas ou bases laváveis. Cremes espalham mais facilmente que pomadas e são de mais fácil remoção. Bases solúveis em água não são gordurosas e são de fácil remoção.

Os géis são os menos gordurosos, facilmente aplicados e removidos, suaves e ideais para pele oleosa, porém, não hidratam a pele.

## Referências

1. Allen LV. Remington: the science and practice of pharmacy. London: Pharmaceutical Press; 2013.
2. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
3. Sanjeev S, Singh SP. Dermatological preparations, formulation and evaluation of various semi-solid dosage form. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 2014;2(1):10-25.
4. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
5. Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, Duraivel S, Kumar KPS. Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System. The Pharma Innovation. 2012;1(9):12-31.
6. World Health Organization. The International Pharmacopoeia 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
7. Ueda CT, Shah VP, Derdzinski K, Ewing G, Flynn G, Maibach H, et al. Topical and Transdermal Drug Products. Pharmacopeial Forum. 2009;35(3):750-64. doi: 10.14227/DT170410P12.

## Acesso aos dados de relatórios de ensaios clínicos na Europa

Em outubro de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) tornou público, aos cidadãos europeus, o acesso aos relatórios de ensaios clínicos (*Clinical Studies Reports - CSR*), os quais são apresentados pelas companhias farmacêuticas nos procedimentos centralizados<sup>£</sup> para a concessão da autorização de introdução no mercado (AIM), dos medicamentos de uso em humanos.

### Esta medida da EMA tem como objetivos:

- Evitar duplicação de ensaios clínicos, promover inovação e encorajar o desenvolvimento de novos medicamentos;
- Gerar confiança e segurança dos cidadãos, com relação aos processos científicos e de tomadas de decisões da EMA;

<sup>£</sup> Nos procedimentos centralizados, a concessão da AIM tem validade em todos os estados-membros da União Europeia.

- Possibilitar aos acadêmicos e pesquisadores a reavaliação de dados clínicos.

### Como acessar os dados clínicos

Para ter acesso aos dados dos relatórios de ensaios clínicos, os usuários (cidadãos europeus) podem entrar no sítio específico da EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/home>) e criar uma conta. Estes podem escolher o nível de acesso, mediante termos de uso: 1) permissão para apenas visualizar os dados na tela do computador; 2) permissão para visualizar, baixar e imprimir documentos completos.

### Quais são os dados publicados pela EMA?

A política da EMA, sobre publicação de dados clínicos, foi editada em outubro de 2014, e entrou em vigor em 1º de janeiro de 2015.

Em cumprimento a essa política, a EMA passou a publicar os dados clínicos submetidos pelas companhias farmacêuticas para subsidiar seus pedidos de AIM de medicamentos para uso humano. Antes da publicação, os dados são avaliados pela Comissão para Produtos Medicinais de uso Humano (*Committee for Human Medicinal Products - CHMP*). Normalmente, esses dados incluem:

- A visão clínica geral: fornece uma análise crítica dos dados clínicos apresentados no processo de AIM, incluindo as conclusões e implicações dos mesmos;
- O resumo clínico: fornece um sumário de toda a informação clínica submetida;
- Os relatórios individuais dos estudos clínicos;

- Três apêndices dos relatórios dos ensaios clínicos, incluindo o protocolo do estudo, uma amostra do formulário empregado na coleta e registro de informações de cada paciente, e a documentação relativa aos métodos estatísticos empregados na análise dos dados.

A política da EMA se aplica aos dados clínicos submetidos à EMA, independentemente do resultado do procedimento da AIM, se deferido ou não pela agência.

### Essa política não se aplica aos casos:

- Dados clínicos submetidos à EMA antes de 1º de janeiro de 2015, ou como parte de processos de nova indicação ou de extensão da linha, submetidos antes de 1º de julho de 2015;
- Dados clínicos sobre produtos autorizados no regime centralizado que não sejam analisados pela EMA (por exemplo, ensaios clínicos sobre produtos já autorizados, conduzidos por investigadores independentes e não submetidos à EMA);
- Dados clínicos submetidos à EMA para procedimentos de AIM não centralizados<sup>β</sup>;
- Dados de farmacovigilância provenientes de notificações de casos individuais relativos à segurança (*Individual Case Safety Reports - ICSRs*). O acesso aos dados de ICSRs é definido pela política de acesso da EudraVigilance, também da EMA;
- Componentes de uma aplicação que não se enquadrem na definição de “dados clínicos”, com exceção do relatório de anonimização.

<sup>β</sup> Nos procedimentos não centralizados, a concessão da AIM não é válida em todos os estados-membros da União Europeia.

## Adequação dos dados para publicação

Antes de publicados, os relatórios de estudos clínicos devem ser anonimizados para prevenir a identificação de pacientes e de profissionais que participaram dos ensaios clínicos, de modo a cumprir com a legislação europeia sobre proteção de dados pessoais. A EMA publica o *relatório de anonimização* do aplicante, no qual são descritos os métodos de anonimização empregados e seu impacto sobre a utilidade dos dados.

Nesse processo, as companhias também devem justificar o sigilo de qualquer *informação comercialmente confidencial* (CCI). De um modo geral, a EMA considera que os dados clínicos não podem ser considerados CCI, mas, em algumas circunstâncias, os relatórios de estudo podem conter CCI, a qual pode ser editada.

A EMA revisa a redação proposta pela companhia e faz recomendações. Por sua vez, a companhia submete novamente os documentos, reeditados conforme as recomendações da EMA, e a agência publica a versão final.

## Grupo técnico de anonimização (TAG)

O grupo técnico de anonimização (*Technical Anonymization Group - TAG*) é formado por especialistas em anonimização de dados, incluindo representantes da academia, da indústria, dos pacientes e dos profissionais da saúde. O TAG foi estabelecido para apoiar a EMA no desenvolvimento das melhores práticas para a anonimização dos relatórios de ensaios clínicos.

Texto traduzido e adaptado, por Rogério Hoefler, de: European Medicines Agency. Clinical data publication. [Cited on 2nd March 2018]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000555.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp)

## Catálogo de Vieses

### Introdução

Vieses podem estar presentes em qualquer das etapas dos estudos em saúde e, frequentemente, influenciam a magnitude e a direção dos resultados. Para que sejam obtidas informações menos enviesadas, os pesquisadores devem reconhecer a potencial presença de vieses e adotar medidas para evitar e minimizar seus efeitos. Da mesma forma, quem analisa os resultados de es-

tudos – por exemplo, em avaliação de tecnologia em saúde (ATS) – deve estar atento aos diferentes tipos de vieses, seu potencial impacto e como afetam a interpretação e o uso da evidência na tomada de decisões nos cuidados à saúde.

Para melhor compreender a presença persistente, a diversidade e o impacto dos vieses, decidiu-se compilar um Catálogo de Vieses, decorrente do trabalho original de David Sackett. Trata-se de um trabalho progressivo,

que descreve uma ampla variedade de vieses e apresenta seu potencial impacto nas análises de pesquisas.

Sackett reconheceu a importância do viés na pesquisa. Em seu artigo “Viés em Pesquisa Analítica” (*Bias in Analytic Research*), publicado em 1979, no *Journal of Chronic Disease*, apresentou o primeiro esboço de um “catálogo de vieses que podem distorcer o planejamento, a execução, a análise e a interpretação de uma pesquisa”<sup>Ω</sup>. Sackett catalogou 35 vieses que surgem no contexto de ensaios clínicos, na amostragem e na aferição, e listou 56 vieses que potencialmente afetam estudos de caso-controle e estudos de coorte.

Ele propôs o desenvolvimento contínuo de um catálogo anotado de vieses, como uma prioridade em pesquisa, e recomendou que cada tipo de viés citado incluísse uma definição útil, um exemplo referenciado que ilustre a magnitude e a direção de seus efeitos, e uma descrição das medidas preventivas apropriadas, quando houver.

Portanto, essa colaboração toma a dianteira da tarefa de criar um Catálogo de Vieses, em memória ao trabalho de David Sackett. Novas contribuições e colaborações são bem-vindas, para que este recurso seja continuamente refinado e atualizado.

### Como funciona a colaboração do Catálogo de Vieses

O grupo de colaboradores se encontra, semestralmente, para desenvolver e refinar os conteúdos do catálogo e, em outras ocasiões, para atualizar o conteúdo.

### Como podemos ajudar no desenvolvimento do Catálogo de Vieses

As formas de colaboração incluem:

- Encaminhar comentários sobre os vieses, dizendo o que funciona e o que não

funciona, e como o Catálogo pode melhorar.

- Sugerir recursos adicionais, como apresentações ou exemplos da literatura.
- Juntar-se à equipe editorial, escrevendo e revisando textos sobre vieses para publicação no Catálogo.

O Catálogo será gradualmente expandido, com a adição de novos vieses. Qualquer pessoa interessada em escrever sobre um novo viés poderá contribuir com esse projeto, por meio de formulário disponível na internet.

**Editores:** Badenoch D, Heneghan C, Nunan D, Spencer EA.

**Autores colaboradores:** Aronson JKA,<sup>1</sup> Badenoch D,<sup>2</sup> Banerjee A,<sup>3</sup> Bankhead C,<sup>1</sup> Brassey JA,<sup>4</sup> Davis R,<sup>1</sup> Heneghan C,<sup>1</sup> Mahtani K,<sup>1</sup> Nunan D,<sup>1</sup> O’Sullivan J,<sup>1</sup> Pluddemann A,<sup>1</sup> Spencer EA.<sup>1</sup>

**Correspondências podem ser encaminhadas para:** [carl.heneghan@phc.ox.ac.uk](mailto:carl.heneghan@phc.ox.ac.uk)

<sup>1</sup> Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford.

<sup>2</sup> Minnervation Ltd. [www.minnervation.com](http://www.minnervation.com).

<sup>3</sup> Institute of Health Informatics, Faculty of Population Health Sciences, University College London.

<sup>4</sup> Trip Database Ltd.

### Créditos

O desenvolvimento do Catálogo de Vieses é apoiado e financiado pela Fundação McCall MacBain (<http://www.mccallmacbain.org/>).

### Contato

Contatos com um membro do Catálogo de vieses, ou da equipe do Centre for Evidence-Based Medicine - CEBM, podem ser estabelecidos pelo e-mail: [cebmm@phc.ox.ac.uk](mailto:cebmm@phc.ox.ac.uk).

## Segurança de Medicamentos

### Risco de reações adversas cutâneas graves, associado ao uso de epoetinas

A agência irlandesa *Health Products Regulatory Authority - HPRA* reconheceu que reações adversas cutâneas graves (acrônimo em inglês *SCARs*) são efeitos de classe associados a todas as epoetinas.

A eritropoietina humana endógena é um fator de crescimento produzido, principalmente pelos rins, em resposta à hipóxia. Há muitas formas de eritropoietina sintética (exs.: alfadarbepoetina, alfaepoetina, betaepoetina, tetaepoetina, zetaepoetina e betaepoetina metoxipolietilenoglicol) aprovadas para o tratamento de pacientes com anemias, ou, certas epoetinas, para uso antes da doação autóloga de sangue, ou, ainda, para pacientes com risco elevado antes de certas cirurgias.

O Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*), da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*), concluiu uma análise detalhada de reações adversas cutâneas graves associadas ao uso de medicamentos contendo epoetina. Essa revisão foi iniciada após o recebimento de relatos de casos de reações adversas cutâneas graves, pós-registro, incluindo Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), com algumas epoetinas. O PRAC concluiu que as reações adversas cutâneas graves, incluindo SJS e TEN, são consideradas efeitos de classe para todas as epoetinas e as bulas desses medicamentos serão devidamente atualizadas.

No Reino Unido, a Agência Reguladora de Medicamentos e produtos para a Saúde (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency - MHRA*) atualizou as informações de todas as eritropoietinas humanas recombinantes (alfaepoetina, alfadarbepoetina, betaepoetina, zetaepoetina e betaepoetina metoxipolietilenoglicol) para que conste um alerta sobre o risco de reações adversas cutâneas graves e para orientar profissionais da saúde e pacientes a descontinuarem permanentemente o uso de eritropoietinas humanas recombinantes, caso ocorram tais reações. Uma revisão europeia, de 2017, desencadeada por notificações pós-registro de reações adversas cutâneas graves, concluiu que o uso de qualquer representante da classe de eritropoietinas humanas recombinantes está associado ao risco de ocorrência de reações adversas cutâneas graves, incluindo SJS e TEN. A revisão avaliou todos os casos mundiais notificados até fevereiro de 2017 e identificou um total de 23 relatos de SJS e 14 de TEN, com o uso de eritropoietinas humanas recombinantes. A revisão concluiu que oito casos de SJS e um de TEN tiveram relação causal com o uso de eritropoietinas humanas recombinantes. Casos mais graves foram observados com eritropoietinas humanas recombinantes de longa ação (alfadarbepoetina e betaepoetina metoxipolietilenoglicol). A revisão concluiu que o risco de reações adversas cutâneas graves foi um efeito de classe, com todas as eritropoietinas humanas recombinantes.

## Referências

1. Drug Safety Newsletter, HPRA, November 2017 (<https://www.hpra.ie/docs/defaultsource/publicationsforms/newsletters/hpra-drug-safetynewsletter-edition-83.pdf?sfvrsn=5>)

2. Drug Safety Update, MHRA, Vol. 11, Nº6: 2, Janeiro 2018 ([www.gov.uk/mhra](http://www.gov.uk/mhra)).

Traduzido e adaptado, por Rogério Hoefler, de: *Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions -SCARs*. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº 1, 2018, p. 6-7.

## Risco de lúpus eritematoso cutâneo associado ao uso de inibidores da bomba de prótons

O órgão canadense *Health Canada* atualizou as informações relativas à segurança de todos os inibidores da bomba de prótons (IBPs) para alertar aos profissionais da saúde e aos pacientes sobre o risco, raro, de ocorrência de lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS). Os IBPs são fármacos empregados para reduzir a acidez gástrica, no tratamento de gastrites, úlceras gástricas e duodenais, e de síndromes que produzem hipersecreção gástrica. No Canadá, alguns desses IBPs são comercializados sob prescrição e outros são isentos de prescrição.

A agência canadense, *Health Canada*, reavaliou o risco de ocorrência de LECS após a publicação de um artigo que indicou o risco deste efeito adverso. Desde 30 de setembro de 2016, a *Health Canada* recebeu duas notificações locais de potenciais casos de LECS, associados ao uso de IBP. No entanto, as informações nesses relatos foram insuficientes para mostrar que os pacientes tinham todos os sintomas sugestivos de LECS ou para concluir que o IBP havia causado a reação na pele.

A *Health Canada* revisou outros 18 relatos potenciais de LECS, associados ao uso de

IBP, publicados na literatura científica internacional. Outros fatores, como o uso concomitante de outros medicamentos, podem ter contribuído para a ocorrência das reações na pele. Todavia, observou-se que, destes pacientes, 16 se recuperaram após interrupção do uso do IBP suspeito. Embora não haja relatos de casos de LECS para todos os IBPs, supõe-se que todos os representantes deste grupo farmacológico têm o potencial para desencadear o desenvolvimento de LECS em alguns indivíduos. A *Health Canada* concluiu que o uso de IBP está associado ao risco de ocorrência de LECS, embora seja um efeito raro.

## Referências

1. Summary Safety Review, Health Canada, 5 Dec. 2017 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca))
2. Traduzido e adaptado de: *Proton Pump Inhibitors (PPIs): Risk of subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)*. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº1, 2018, p. 10-11.
3. Veja, também: Proton pump inhibitors: Very low risk of subacute cutaneous lupus erythematosus. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº5, 2015: p.10-11.
4. Suspeitas de reações adversas a medicamentos devem ser notificadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), na página do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa): <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>.

## Dia-a-dia

# Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

### Solicitação Nº 11105/2017

#### Pergunta

Em uma inspeção sanitária, foram encontradas embalagens com solução de manitol a 20%, as quais apresentavam cristais e depósitos à temperatura de 23,4°C. Daí pergunto:

1. Existe alguma referência que apresente a faixa de temperatura mínima a partir da qual o manitol terá maior risco de formar cristais ou depósitos?
2. O que poderia explicar a formação destes cristais a 23,4°C?

#### Resposta

Manitol é um isômero do sorbitol, porém, fornece pouca energia por ser amplamente eliminado do organismo humano, antes de sofrer biotransformação. O manitol é empregado, associado à adequada hidratação, principalmente, para aumentar o fluxo urinário em pacientes com insuficiência renal aguda e para reduzir hipertensão intracraniana, em pacientes com edema cerebral<sup>1</sup>.

O manitol é estável sob a forma desidratada ou em soluções aquosas; é solúvel em água, na proporção de 1 g para 5,5 mL<sup>2</sup>. As soluções aquosas de manitol podem ser esterilizadas por filtração ou por autoclavação; se

necessário, podem ser autoclavadas, repetidamente, sem ocasionar degradação. Em solução aquosa, a frio, e na ausência de agentes catalíticos, o manitol não é atacado por ácidos ou bases diluídos, nem por oxigênio atmosférico. O manitol não sofre reações de Maillard<sup>3</sup>.

Soluções contendo mais de 15% de manitol podem sofrer cristalização durante o armazenamento, particularmente sob baixas temperaturas; os cristais podem ser redissolvidos por aquecimento antes do uso e um filtro deve ser empregado no equipo de infusão intravenosa<sup>1,2,4</sup>.

As soluções aquosas de manitol supersaturadas (20% e 25%) são preparadas sob aquecimento. Os cristais que se formam durante o armazenamento da solução injetável devem ser dissolvidos por aquecimento, antes do uso; este é um problema particular para as soluções supersaturadas<sup>1</sup>.

As soluções de manitol devem ser armazenadas à temperatura ambiente controlada e protegidas do congelamento. Se houver cristalização, a solução de manitol não deve ser administrada sem antes promover redissolução. Para tanto, recomenda-se aquecer a solução em estufa de calor seco, a 70°C, no caso de embalagem plástica flexível, com envoltório intacto, ou a 80°C, para recipientes de vidro, com subsequente agitação vigorosa. Não é recomendado o uso de banho-

<sup>3</sup> as reações de Maillard, primeiramente descritas em 1912, pelo bioquímico francês Louis-Camille Maillard, referem-se a complexas cascatas de reações, iniciadas por aminoácidos e açúcares redutores, durante o aquecimento. Elas resultam na formação de substâncias marrons chamadas de melanoidinas.

-maria. O uso de forno de micro-ondas para a ressolubilização do manitol cristalizado é perigoso, em razão do risco de explosão do recipiente. Quando dispostas em bolsas de PVC, as soluções de manitol são mais instáveis e de difícil ressolubilização. A solução deve ser resfriada até a temperatura corporal antes do uso<sup>2,4</sup>.

Não foi encontrada faixa de temperatura de maior incidência de cristalização do manitol em solução aquosa, apesar de constituir um problema já descrito na literatura e de fácil resolução nos serviços de saúde.

## Solicitação Nº 11095/2017

### Pergunta

Como deve ser administrada a solução aquosa de glicose a 50%, em pacientes com hipoglicemia? Qual a diluição e velocidade de administração recomendadas? A administração pode ser realizada em veia periférica?

### Resposta

A solução aquosa de glicose pode ser administrada pelas vias oral ou intravenosa, no tratamento de pacientes com depleção de carboidratos ou fluidos, e no tratamento de hipoglicemia<sup>1</sup>.

A solução de glicose para administração intravenosa se apresenta sob várias concentrações, sendo as principais: 5%, 10%, 20%, 25% e 50%<sup>1</sup>.

A escolha da concentração depende da condição de cada paciente. Soluções de glicose em água são iso-osmóticas em relação ao sangue, em concentração de glicose anidra de 5,05% ou glicose monoidratada de 5,51%. A solução de glicose a 5% é frequentemente empregada para reposição de fluidos, podendo ser administrada em vasos periféricos<sup>1</sup>.

Soluções de glicose em concentrações superiores a 5% são hiperosmóticas e, geralmen-

### Referências bibliográficas

1. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Allen LV, Lawson LA. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 22nd edition. London: Pharmaceutical Press; 2013.
3. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4th edition. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2003.
4. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 17th edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.

te, são usadas como fonte de carboidrato; a solução de glicose a 50% é frequentemente utilizada no tratamento de hipoglicemia grave. Preferencialmente, as soluções hiperosmóticas devem ser administradas em veias centrais, de maior calibre. Contudo, sugere-se que concentrações acima de 10% podem ser administradas em veias periféricas calibrosas. No tratamento de emergência de hipoglicemia, pode ser necessário usar uma veia periférica; nesse caso, a solução deverá ser administrada lentamente. A velocidade sugerida para administração de glicose a 50% é de 3 mL/minuto<sup>1</sup>.

Segundo o Guia Farmacêutico do Hospital Sírio-Libanês<sup>2</sup>, as soluções mais concentradas de glicose devem ser diluídas, antes de administração em vaso periférico, a uma concentração máxima de 12,5%. Em situações de emergência, a glicose a 25% tem sido utilizada periféricamente, por infusão intravenosa direta (bolo), a uma velocidade máxima de 200 mg/kg/min.

Os esquemas para administração de glicose, recomendados no Formulário Terapêutico Nacional<sup>3</sup> para tratar pacientes com hipoglicemia, são:

### Neonatos e lactentes

Hipoglicemia - 250 a 500 mg/kg/dose, empregando-se solução de glicose a 50%, por



infusão intravenosa, em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

### Adultos

Hipoglicemia - 25 mL da solução de glicose a 50%, por infusão intravenosa, em veia de grande calibre, à velocidade de 3 mL/minuto.

### Conclusão

A solução aquosa de glicose a 50% pode ser administrada por via intravenosa, diluída ou não. Porém, quando concentrada, deve ser infundida em veia de grande calibre, com velocidade máxima de 3 mL/minuto. Preferentemente, as soluções hipertônicas de glicose devem ser infundidas em cateter venoso central, para evitar tromboflebite e trombose. A glicose pode ser diluída com água estéril para injeção ou com solução de cloreto de sódio 0,9%.

## Solicitação Nº 11128/2017

### Pergunta

Criança com 2 anos de idade tomou amoxicilina por 10 dias para o tratamento de infecção respiratória. No último dia, apresentou várias manchas vermelhas pelo corpo. A criança pode ter desenvolvido alergia à amoxicilina depois de vários dias de uso?

### Resposta

O uso de amoxicilina está associado à ocorrência de efeitos adversos na pele. Há um caso de penfigoide bolhoso, descrito em um homem com 23 anos de idade, duas semanas após um curso de tratamento de 7 dias com amoxicilina. A erupção, similar a eritema multiforme bolhoso, regrediu após terapia com prednisona.

Reações de hipersensibilidade e alérgicas, incluindo eritema multiforme, dermatite exfoliativa (eritroderma), pustulose exantematosa generalizada aguda, síndrome de Ste-

Caso haja necessidade de uma solução mais diluída, é importante considerar que as soluções de glicose a 5%, 10%, 20% e 25% estão disponíveis no mercado, prontas para uso.

### Referências bibliográficas

1. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Hospital Sírio-Libanês. Guia Farmacêutico 2014/2015. 8ª. Edição. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; 2014. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Anexo2-%20Guia%20Farmac%C3%AAutico%202014.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2010.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf)

vens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, também podem ocorrer com o uso de penicilinas. Em um relato que descreveu exantema palmar exfoliativo em cinco pacientes, com surgimento entre o primeiro e o oitavo dia de tratamento com amoxicilina, também foram observados estomatite e prurido. O teste cutâneo intradérmico e o doseamento de IgE para grupo penicilina apresentaram resultado negativo nos cinco pacientes. Três deles foram novamente expostos à amoxicilina e rerepresentaram os eventos adversos.

Um paciente, com 17 meses de idade, desenvolveu pustulose exantemática generalizada aguda, após ter sido tratado por dois dias, com amoxicilina, em razão de faringite estreptocócica presumida. A pustulose foi caracterizada por eritema macular difuso, com pústulas e papulopústulas eritematosas, acompanhados por febre, irritabilidade e redução do apetite. O paciente não havia tido contato anterior com pessoas doentes. A amoxicilina foi descontinuada (total de dois dias de exposição) e a erupção cutânea cessou em 10 dias.

Em um estudo que envolveu 68 pacientes tratados com amoxicilina oral, 500 mg a 1.000 mg, três vezes ao dia, para o tratamento de infecções do trato urinário, a ocorrência de exantema, com e sem enantema ou urticária, foi relatada em 14 pacientes. Dois pacientes apresentaram eritema maculopapular, com leve eosinofilia.

Um dos eventos adversos mais comuns em ensaios clínicos é o exantema (rash), com incidência superior a 1% entre pacientes tratados com amoxicilina em cápsulas, comprimidos ou suspensão oral. Relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo exantemas maculopapulares eritematosos, são descritos em relatórios de vigilância pós-registro da amoxicilina.

Um relatório, do *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, apresentou a incidência de reações cutâneas induzidas por fármacos em 15.438 pacientes. Ocorreram 358 reações cutâneas em 347 pacientes, os quais haviam recebido uma média de oito diferentes fármacos. Setenta e cinco por cento das reações alérgicas cutâneas estavam associadas ao uso de antimicrobiano, produto para o sangue ou mucolítico inalante; o índice de reação alérgica mais elevado foi atribuído à amoxicilina (51,4 reações/1.000 pacientes expostos). O segundo e terceiro índices mais elevados de reações foram com sulfametoxazol + trimetoprima (33,8/1.000) e ampicilina (33,2/1.000), respectivamente. Quando a amoxicilina é administrada a pacientes com infecções virais como Epstein-Barr (mononucleose) ou citomegalovírus, ou em pacientes com leucemia linfocítica aguda, a incidência de exantema é muito mais elevada (69% a 100% dos pacientes). O uso de amoxicilina não é recomendado em pacientes com mononucleose.

Uma mulher, com 42 anos de idade, desenvolveu erupção pustular recorrente no queixo, 24 horas após uma dose de 3 g de amoxicilina oral. A reação foi reproduzida após reexposição ao fármaco.

O tratamento com amoxicilina também está relacionado com aumento da incidência de dermatite de fralda em razão do aumento da densidade de *Candida albicans* no trato gastrointestinal.

Psoríase pustular generalizada foi observada em um homem, com 26 anos de idade, tratado com amoxicilina 500 mg. Os autores do relato sugeriram que os médicos deveriam ser cautelosos com o uso de penicilinas em pacientes com psoríase vulgar, psoríase eritrodérmica ou psoríase pustular.

Um homem com 48 anos de idade, com febre, dor de garganta e mal-estar, iniciou tratamento com amoxicilina e desenvolveu eritema generalizado no dia seguinte. O problema na pele do paciente regrediu em 10 dias. Uma adolescente com 17 anos de idade, tratada com amoxicilina, 250 mg, três vezes ao dia, por dois dias, desenvolveu eritema maculopapular irritativo. Em ambos casos, os pacientes tinham mononucleose.

## Conclusão

A amoxicilina pode desencadear efeitos adversos dermatológicos, com início imediato ou tardio, portanto, não deve ser descartada a possibilidade de associação entre o evento mencionado e o uso da amoxicilina. Todavia, recomenda-se análise apropriada para descartar outras eventuais causas.

## Bibliografia

1. DRUGDEX® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village; 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>

## Novas Publicações

Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM (orgs.). Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. 456 páginas.

Disponível para acesso livre em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/avaliacao\\_tecnologia\\_saudepoliticas\\_inf\\_evidencias.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/avaliacao_tecnologia_saudepoliticas_inf_evidencias.pdf)

O Instituto de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, é uma instituição de ensino e pesquisa criada em 1969, cuja missão é “produzir conhecimento científico e tecnológico no campo da Saúde Coletiva e promover sua apropriação para o desenvolvimento de políticas públicas, visando à melhoria da qualidade de vida da população, prestando assessoria e colaborando na formação de recursos humanos, em consonância com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS): universalidade, integralidade, equidade e participação social”.

Em 2009, foi criado o Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, em resposta a novas necessidades da gestão da saúde no estado de São Paulo. As atribuições desse centro consistem na realização da avaliação de tecnologias de saúde (ATS) em uso e a serem incorporadas pelo SUS; na proposição de parcerias e cooperação técnica para o desenvolvimento da ATS, com as diferentes instâncias dos sistemas pertinentes; e na difusão do conhecimento produzido, promovendo o fomento e a indução da ATS para o SUS/SP, de acordo com a agenda de prioridades definidas pela SES-SP. O centro é membro da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) e da Rede

para Políticas Informadas por Evidências (EVIPNet Brasil).

Com o intuito de contribuir e facilitar o trabalho de quem está se aproximando das áreas de ATS e Políticas Informadas por Evidências (PIE), surgiu a ideia de produzir esse livro, dentro da série “Temas em Saúde Coletiva”, que o Instituto de Saúde vem organizando desde o ano 2000.

Esse livro contém 24 capítulos, distribuídos em sete seções, cujos conteúdos foram escritos por vários autores que se dispuseram a colaborar sem remuneração. A maioria deles atua em instituições-membros da REBRATS e/ou da EVIPNet Brasil.

Os capítulos permitem ao leitor conhecer como as áreas de ATS e PIE têm se institucionalizado no mundo e no país; os desenhos de estudos que servem de base para construir as evidências; os tipos de revisão rápida que podem subsidiar a tomada de decisão em saúde; as ferramentas necessárias para identificar e avaliar a qualidade dos estudos e das evidências; os mecanismos para implementação e monitoramento em ATS; os aspectos relacionados ao direito e à ética em saúde; e as perspectivas para o futuro.

(Texto extraído e adaptado da Apresentação do próprio livro).

## Está no ar novo Sistema para gerenciamento das solicitações de informação sobre medicamentos dirigidas ao Cebrim

O Sistema de Informação Farmacoterapêutica (Sifar), em uso desde 2010, ganhou versão mais moderna e prática. A ferramenta, desenvolvida para apoiar farmacêuticos e demais profissionais da saúde em suas dúvidas sobre medicamentos, gerencia os questionamentos dirigidos ao Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamento, do Conselho Federal de Farmácia (Cebrim/CFF).

**Nesta nova versão, denominada Sifar-2, foram introduzidas algumas inovações, como:**

- Eliminação de campos de preenchimento desnecessários ao solicitante;
- Acesso melhorado, compatível com diversos sistemas operacionais, navegadores de internet, smartphones, tablets e microcomputadores;
- Disponibilização de um banco de dados com perguntas já respondidas, resguardando-se o sigilo dos solicitantes e de eventuais pacientes envolvidos, para prévia consulta dos usuários antes de decidir pelo encaminhamento de uma nova solicitação ou não.

dando-se o sigilo dos solicitantes e de eventuais pacientes envolvidos, para prévia consulta dos usuários antes de decidir pelo encaminhamento de uma nova solicitação ou não.

Apesar dos testes previamente realizados, como todo processo de mudança em sistemas de banco de dados, podem ocorrer eventuais erros. Caso isso ocorra, solicitamos a gentileza de comunicar-nos, por meio do e-mail [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br), para que seja providenciado o ajuste necessário.

Para obter mais informações sobre o Sifar-2, recomenda-se a leitura do Manual do Usuário, disponível no próprio Sistema.

Recomendamos também a atualização de seu cadastro no Sistema, a partir do Formulário de Cadastro de Usuário.

O novo Sistema está disponível no link: <http://sifar.cff.org.br>.

### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

SHIS QI 15, Lote L, Lago Sul

CEP: 71635-200 – Brasília – DF

Fone: +55 (61) 3878-8785 / 3878-8750

E-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)

Home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho  
Federal de  
Farmácia