

Artigos

03

- Medicamentos de terapia avançada
- Ácido valproico e gravidez: avaliação de más-formações na França

O que há de novo

09

- Ibrutinibe – opção terapêutica para leucemia linfocítica crônica

Segurança de Medicamentos

13

- Risco da utilização de valproato na gravidez

Dia a dia

16

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

Novas Publicações

19

- Guia de Prática Clínica – Febre

EXPEDIENTE:

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlanson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Moraes 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), Gedayaz Medeiros Pedro (ES), Suezia Abadia de Souza Oliveira (GO), Luis 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 Moraes 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), Lérica Maria dos Santos Vieira (RO), Erlanson 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:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Letícia Nogueira Leite
Pamela Alejandra Escalante Saavedra

Secretária:

Ilana Socolik

Conselho Editorial:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editora-Chefe:

Carolina Maria Xaubet Olivera

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Marcus Tolentino
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton 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 Ueleres Braga, Luciane Cruz Lopes, Maely Peçanha Fávoro Retto, Maria Eline Matheus, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noêmia Liege Maria da Cunha Bernardo Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheilla Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sílvia 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: 71635-615 - Brasília - DF
Fone: +55 (61) 3878-8779 / 3878-8770
E-mail: cebrim@cff.org.br
Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

Entre os grandes avanços da ciência, pode-se citar as terapias genéticas e celulares. Do que trata a terapia T CAR? Quais são as terapias aprovadas pela agência norte-americana Administração de Alimentos e Medicamentos? Quais são os resultados dos estudos clínicos realizados, até o momento, sobre o assunto? Confira as respostas para essas questões na seção “Artigo Principal”.

“O que há de novo?” Imbruvica® (ibrutinibe) é um antineoplásico com registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 27 de julho de 2015. Nesta edição, são informadas as suas indicações, a posologia, o mecanismo de ação, os efeitos adversos, as características farmacológicas, as interações com fármacos, o manejo clínico e os resultados de estudos clínicos.

O assunto discutido pelas agências reguladoras, no momento, em relação à “Segurança de Medicamentos”, consiste na utilização dos valproatos e o risco de teratogenicidade. Destacam-se, nesta edição, o alerta da Agência Europeia de Medicamentos “Risco da utilização de valproato na gravidez”. De igual forma, os resultados de um estudo de coorte retrospectivo divulgado pelo periódico independente *La revue Prescrire*, apresentados na seção “Artigo Principal”.

No “Dia a dia” do Cebrim, recebem-se perguntas, como por exemplo: Qual é a diferença entre o ácido valproico e o valproato de sódio? A nitazoxanida substitui o mesmo esquema de tratamento de albendazol ou metronidazol? Existem diferenças farmacocinéticas entre o hemifumarato e o fumarato de quetiapina? As respostas encontram-se nesta edição.

Na seção “Novas Publicações”, divulgamos mais uma primorosa edição do Conselho Federal de Farmácia: “Guia de Prática Clínica - Febre” para apoiar a atuação clínica do farmacêutico.

Desejamos a todos uma excelente leitura!

Dra. Carolina Maria Xaubet Olivera
Editora-chefe do boletim Farmacoterapêutica

Agradecimentos: *Christophe Kopp, Daniel Correia, Davi Irair Souza Bento, Felipe Saldanha de Araujo, José Luis Miranda Maldonado, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, Letícia Nogueira Leite, Luiz Carlos Costa, Pamela Alejandra Escalante Saavedra, Marcus Tolentino, Rosa Maria Araújo Martins e Tarcísio José Palhano.*

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar a comunicação com você, haverá recepção de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, entretanto, em cada edição do boletim Farmacoterapêutica, uma carta específica poderá ser divulgada com comentários do Conselho Editorial. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por correspondência eletrônica e devem ser enviadas para boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br.

Artigo principal

Medicamentos de terapia avançada

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.;
Marcus Tolentino, MSc, Ph.D.

Introdução

O avanço tecnológico acelerado torna imprescindível a atualização contínua dos farmacêuticos e demais profissionais da saúde a respeito dos novos paradigmas de tratamento para doenças ainda incuráveis. Entre os grandes avanços da ciência, podemos citar as terapias genéticas e celulares.

Algumas questões sobre o tema ainda precisam ser respondidas, como por exemplo: quais são as promessas e desafios das terapias avançadas, durante o ciclo de vida do medicamento? Como elas diferem das abordagens moleculares convencionais? Como descobrir alvos potenciais? Como testar terapias derivadas de humanos em animais? A

legislação atual é suficiente para regulamentar terapias inovadoras? O presente artigo abordará uma modalidade de terapia celular conhecida como T CAR.

Terapia com células T CAR

Depois de serem extraídas do sangue do paciente, as células T são geneticamente modificadas em laboratório para incluir um novo gene que contém uma proteína específica (receptor de antígeno quimérico). Essa modificação direciona as células T para atacar e destruir as células que tenham um antígeno específico (CD19) na superfície. Uma vez que as células são modificadas, elas são infundidas de volta no paciente^{1,2} (figura 1).

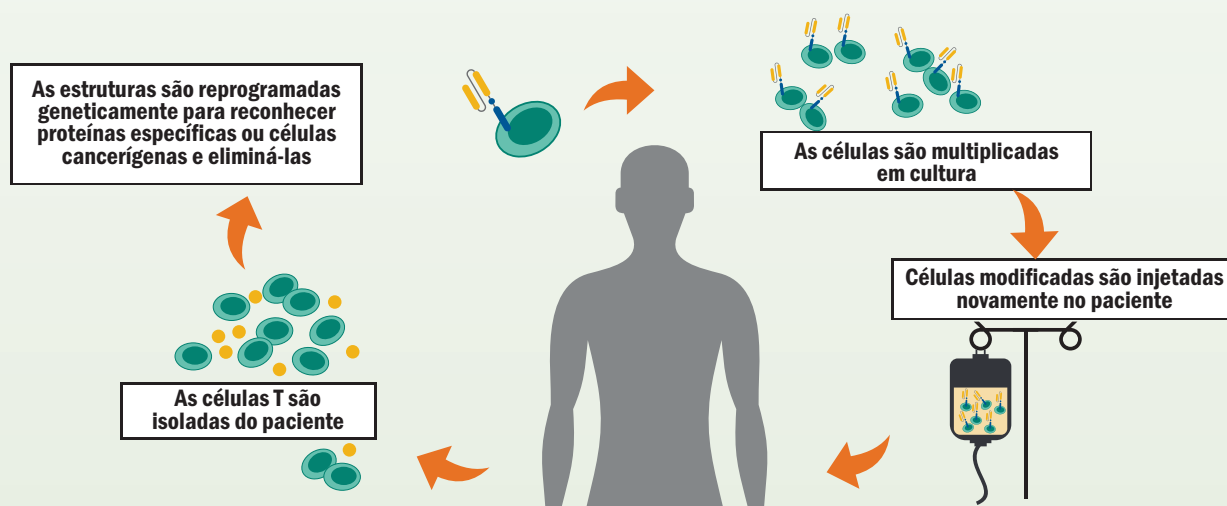


Figura 1. Terapia com células T-CAR
Fonte: (NCI, 2017a)

A agência norte-americana Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) disponibilizou a primeira terapia genética, nos Estados Unidos, ao aprovar o Kymriah® (tisagenlecleucel), em 2017. Assim, deu-se início a uma nova abordagem para o tratamento do câncer e de outras doenças graves e potencialmente fatais. O novo medicamento é indicado para certos pacientes pediátricos e adultos jovens, com até 25 anos de idade, com leucemia linfoblástica aguda. O produto é destinado a pacientes cujo câncer não respondeu ou retornou, após o tratamento inicial, o que ocorre entre 15% a 20% dos pacientes¹.

Um mês após a aprovação da primeira terapia contra o câncer que usa células imunes geneticamente modificadas coletadas de pacientes, a agência norte-americana FDA aprovou o uso do Yescarta® (axicabtagene

ciloleucel), uma forma de imunoterapia denominada terapia de células T CAR, em pacientes com linfomas de células B, cujo câncer progrediu, depois de receber pelo menos dois regimes de tratamento anteriores. Os linfomas de células B incluem o linfoma difuso de células B, o tipo mais comum; linfoma primário de células B do mediastino primário; linfoma de células B de alto grau; e linfoma folicular transformado³.

Os resultados de dois ensaios clínicos iniciais sugerem que uma forma de imunoterapia que usa células imunes geneticamente modificadas é eficaz em pacientes com mieloma múltiplo em estágio avançado. Nos dois estudos, as células T CAR foram projetadas para direcionar uma proteína para células de mieloma denominada de antígeno de maturação de células B (BCMA)⁴.

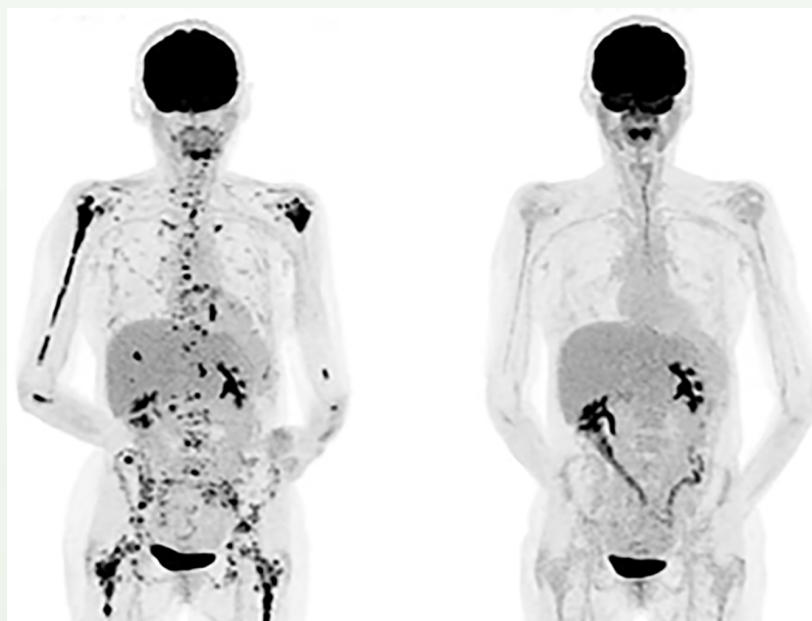


Figura 2. Antes (esquerda) e após (direita) PET scan de pacientes com mieloma múltiplo tratado com células T CAR com a proteína BCMA como alvo

Fonte: (NCI, 2017c)

Tratamento com tisagenlecleucel

A segurança e a eficácia de tisagenlecleucel foram demonstradas em um ensaio clínico multicêntrico de 75 pacientes pediátricos e adultos jovens com leucemia linfoblástica

aguda (câncer da medula óssea e do sangue). A taxa de remissão geral dentro de 3 meses foi de 81%. A síndrome de liberação de citocinas, que é uma resposta sistêmica à ativação e proliferação de células T CAR,

sinais e sintomas semelhantes aos da gripe, e para eventos neurológicos, ocorreu em 77% dos pacientes. Eventos adversos neurológicos ocorreram em 40% dos pacientes e foram tratados com cuidados de suporte; nenhum edema cerebral foi relatado^{1,5}.

O tratamento com tisagenlecleucel tem o potencial de causar reações adversas graves (síndrome de liberação de citocinas e reações neurológicas). Por esta razão, recomenda-se que as embalagens contenham advertências. Como o antígeno CD19 também está presente nas células B normais, elas conjuntamente serão alvo de destruição do tisagenlecleucel. Assim, haverá maior risco de infecções por um período prolongado de tempo¹.

Devido ao risco de síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos, o tisagenlecleucel foi aprovado com uma estratégia de avaliação e atenuação de risco, que inclui elementos para garantir o uso seguro. A FDA exige que os hospitais e suas clínicas associadas que dispõem de tisagenlecleucel sejam especialmente certificados. Como parte dessa certificação, a equipe envolvida na prescrição, dispensação ou administração deve ser treinada para reconhecer e gerenciar a síndrome de liberação de citocinas e eventos adversos neurológicos¹.

Além disso, os ambientes de assistência à saúde certificados devem ter protocolos estabelecidos para garantir que o tisagenlecleucel seja administrado aos pacientes somente após a verificação de que o tocilizumabe (utilizado para reverter a síndrome de liberação de citocinas) esteja disponível para administração imediata. O programa de avaliação do risco específico prevê que os pacientes sejam informados a respeito dos sinais e sintomas da síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos, das toxicidades associadas após a infusão, e da im-

portância de retornar prontamente ao local de tratamento, caso desenvolvam febre ou outras reações adversas, após o tratamento com tisagenlecleucel¹.

Para avaliar melhor a segurança em longo prazo, a indústria farmacêutica também é obrigada a realizar um estudo observacional pós-comercialização, com pacientes tratados com tisagenlecleucel¹.

Tratamento com axicabtagene ciloleucel

O axicabtagene, semelhante ao tisagenlecleucel, possui como alvo a proteína CD19 que, muitas vezes, é superexpressa em células B cancerígenas. Os componentes do receptor projetado nas células T ajudam a promover a capacidade das células imunológicas de destruir essas células e expandir-se ainda mais no corpo³.

Mais de 100 pacientes com linfomas de células B foram incluídos no estudo que levou à aprovação do chamado ZUMA-1. Todos os pacientes tinham doença avançada, que progrediu depois de terem recebido pelo menos dois tratamentos anteriores. Cerca de 20% desses pacientes já haviam sido submetidos ao transplante de células-tronco. Aproximadamente metade dos pacientes teve uma resposta completa ao tratamento - isto é, seu câncer havia desaparecido completamente. Quase 30% tiveram uma resposta parcial - alguma redução na extensão de sua doença. Para aqueles que inicialmente tiveram uma resposta completa, o efeito parece ser duradouro, com os dados mais recentes indicando que a maioria continua sem evidência de seu câncer por pelo menos 6 meses. Para muitos dos pacientes que tiveram respostas parciais, no entanto, os efeitos do tratamento tenderam a diminuir na marca dos 6 meses⁶.

O medicamento axicabtagene contém um alerta na embalagem a respeito dos ris-

cos de síndrome de liberação de citocinas e dos efeitos neurológicos. A FDA exige que as equipes de profissionais que atuam em hospitais e que oferecem o tratamento com axicabtagene recebam treinamento e certificação especiais³.

No ensaio clínico realizado, na China, 33 dos 35 pacientes do estudo entraram em remissão completa dentro de 2 meses, após receberem as células T CAR com a proteína BCMA como alvo, e os dois pacientes restantes tiveram respostas tumorais. Dos 19 pacientes que foram acompanhados por pelo menos 4 meses, 14 não possuíam nenhuma evidência da doença em sua medula óssea ou outros marcadores da doença em testes adicionais⁷.

O Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, anuncia que realizará os primeiros tratamentos experimentais com terapia gênica no Brasil em 2018⁸.

Na prática

Os medicamentos futuros que utilizam terapias genéticas e celulares já se tornaram uma realidade, mediante a aprovação de sua comercialização por agências reguladoras, em alguns países. Cabe destacar que a evidência clínica disponível é proveniente de estudos sem grupo controle, com pequeno tamanho de amostra, baseada em desfechos substitutos, e que a intervenção está em constante aprimoramento. Tais elementos induzem grande variedade de

resposta e tendem a superestimar os efeitos do tratamento.

Referências

1. US Food & Drug Administration. FDA approval brings first gene therapy to the United States. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>
2. National Cancer Institute. CAR T Cell: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers. 2017a. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
3. National Cancer Institute. With FDA Approval for Advanced Lymphoma, Second CAR T-Cell Therapy Moves to the Clinic. 2017b. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/yescarta-fda-lymphoma>
4. National Cancer Institute. CAR T Cells: Expanding into Multiple Myeloma. 2017c. [acesso em 2018 jun 14]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/car-t-cell-multiple-myeloma>
5. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; Feb 1; 378(5): 439-48.
6. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos D, Jacobson CA, et al. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15suppl): 7512-751.
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl J Med*. 2017; 377(26): 2531-44.
8. Instituto Oncoguia. Terapia gênica para o câncer deve chegar ao Brasil em 2018. [acesso em 2018 jun 13]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-genetica-para-o-cancer-deve-chegar-ao-brasil-em-2018/11305/7/>

Ácido valproico e gravidez: avaliação de más-formações na França

Texto "Valproic acid and pregnancy: assessment of malformations", traduzido da revista Prescrire International, v. 26, n° 188, pág. 294 de dezembro 2017 por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.; sob autorização dos editores.

Um estudo estimou que, na França, de 2.150 a 4.100 crianças nascidas vivas que foram expostas, ainda no útero, ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, entre 1967 e 2016, foram afetadas por pelo menos uma das principais más-formações congênicas.

Em abril de 2017, os resultados de pesquisa realizada, na França, à cerca da exposição ao ácido valproico ou a um dos seus derivados (valproato semissódico e valpromida) durante a gravidez e suas consequências tornaram-se disponíveis¹. Esse estudo de coorte retrospectivo utilizou informações sobre o reembolso de custos de assistência à saúde para segurados (Sistema Nacional de Informações de Seguro de Saúde) e o banco de dados nacional.

O total de 8.701 crianças expostas ao ácido valproico no útero entre 2007 e 2014.

Esse estudo incluiu 14.322 grávidas que foram expostas ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, na França, entre 2007 e 2014. Durante esse período, o número anual de gestantes expostas diminuiu progressivamente, caindo de 2.316 para 1.333. As afecções que levaram ao uso de ácido valproico ou um de seus derivados foram epilepsia, em 57% dos casos, e transtorno bipolar em, 43%. Vale ressaltar que, entre os 8.701 nasci-

dos vivos expostos ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, durante a gravidez, entre 2007 e 2014, 85% o foram durante os dois primeiros meses de gravidez (o período com maior risco de teratogenicidade). A duração média da exposição ao ácido valproico ou a um de seus derivados, durante a gravidez, foi respectivamente, de 117 dias e de 44 dias para o tratamento da epilepsia e do transtorno bipolar¹.

Milhares de crianças afetadas por, pelo menos, uma má-formação congênita entre 1967 e 2016.

Utilizando o banco de dados de internação, 26 principais más-formações congênicas foram estudadas. Durante todo o período de 1967 a 2016, os autores estimaram que cerca de 41.200 a 75.300 nascidos vivos foram expostos no útero ao ácido valproico ou a um dos seus derivados. Foi feito o registro de 2.150 a 4.100 dessas crianças como tendo sido afetadas pelo menos por uma má-formação congênita: 1.900 a 3.800 crianças nascidas de mulheres que usaram ácido valproico para o tratamento da epilepsia tiveram um risco geral de grande má-formação congênita, cerca de quatro vezes maior do que crianças não expostas; e 250 a 300 crianças nascidas de mulheres que usaram o fármaco para tratar

o transtorno bipolar tiveram um risco duas vezes maior do que as crianças não expostas². Esses números excluem crianças que não nasceram vivas, em razões ligadas às más-formações (abortos e mortes no útero), e aquelas afetadas por distúrbios do desenvolvimento neuropsiquiátrico, sem grande má-formação. Há um estudo em andamento, desde 2017, que está avaliando o desenvolvimento neuropsiquiátrico e os transtornos mentais (incluindo autismo) relacionados ao uso de ácido valproico e de seus derivados³.

Ampla gama de más-formações congênicas observadas

As crianças que foram expostas ao ácido valproico no útero, empregado no tratamento de epilepsia, tiveram risco significativamente maior de espinha bífida, defeitos do septo atrial ou ventricular ou hipoplasia ventricular esquerda, atresia pulmonar, fissura palatina, atresia anorretal, hipospádia e polidactilia pré-axial em comparação a crianças nascidas de mães não expostas ao medicamento. No estudo parece ter ocorrido aumento na frequência de outras más-formações (tetralogia de Fallot, lábio leporino ou fissura labio-

palatina combinada, e craniossinostose), mas isso não alcançou significância estatística².

Na prática

O ácido valproico e seus derivados aumentam o risco de más-formações congênicas. Quando não há tratamento alternativo aceitável para mulheres em idade fértil, é importante informá-las quanto a esse risco e, como parte de seus cuidados, ajudá-las a escolher um método contraceptivo eficaz.

Translated from Rev Prescrire July 2017 Volume 37 N° 405 • Page 513

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. ANSM "Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014: une étude observationnelle sur les données du Sniiram" 24 Ago 2016: 135 p.
2. ANSM "Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France" Abril 2017: 11 p.
3. ANSM "Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires Communiqué" 20 Abril 2017: 2 p.

O que há de novo?

Ibrutinibe – opção terapêutica para leucemia linfocítica crônica

*Davi Irair Souza Bento,
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, MSc, Ph.D.*

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) em 27 de junho de 2015. O medicamento, produzido pela Janssen-Cilag, é um inibidor de tirosina quinase, para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas. Atualmente, seu uso está aprovado também para linfoma de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenström e para a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica^{1,2}.

O ibrutinibe também foi aprovado pela agência norte-americana Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) nestas indicações, com base no estudo clínico RESONATE-2³.

As leucemias são neoplasias hematopoiéticas que comprometem as linhagens linfóide ou mieloide, sendo classificadas de acordo com o tipo e o estágio da maturação das células comprometidas, e diferem-se entre si em alguns aspectos clínicos como, por exemplo, o prognóstico e a faixa etária predominantemente acometida⁵. Estima-se, no Brasil, a ocorrência de 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, correspondendo a 2,8% dos cânceres em homens e

2,4% em mulheres⁴. Entre as leucemias, a LLC é considerada uma das mais importantes.

Leucemia linfocítica crônica

A LLC de células B caracteriza-se pelo acúmulo de linfócitos B no sangue, na medula óssea e em tecidos linfóides. É a forma de leucemia mais frequentemente encontrada em países ocidentais⁶ ocorrendo diagnóstico, nos Estados Unidos da América, em idade mediana de 70 anos, com apenas cerca de 11% dos casos em idade inferior aos 55 anos⁷.

O diagnóstico de LLC de células B requer a verificação de um número de linfócitos aumentado ($\geq 5000/\mu\text{L}$), além de imunofenotipagem específica, sendo subdividida em diferentes estádios^{8,9}.

Tratamento da leucemia linfocítica crônica

A terapia é aplicada a pacientes sintomáticos, com anemia ou trombocitopenia significativa, linfadenopatia maciça ou progressiva ou hepatoesplenomegalia, infecções recorrentes ou rápido tempo de duplicação de linfócitos. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença podem ser alcançadas com o tratamento, embora ainda não esteja disponível uma terapia definitivamente curativa. Não existem justificações para o tratamento

de pacientes minimamente afetados, uma vez que não há expressiva melhora de sobrevivência pelo tratamento nesses casos. O tratamento primário da LLC consiste de análogos de purina, como fludarabina e pentostatina, em combinação com agentes alquilantes, como o clorambucil e a ciclofosfamida⁹.

A quimioimunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20) é padrão em pacientes jovens com LLC, mas devido aos seus efeitos tóxicos, este regime não é adequado para pacientes idosos ou com outras doenças intercorrentes, por não alcançarem os mesmos benefícios esperados¹⁰. O ibrutinibe e o clorambucil em combinação com anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 (obinutuzumabe ou ofatumumabe) são recomendados pela Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) para pacientes com LLC não tratados e que não estão aptos para quimioterapia com fludarabina³.

Posologia

A dose diária de ibrutinibe para o tratamento da LLC, na forma isolada ou combinada, é de 420 mg/dia, por via oral, até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável².

Mecanismo de ação e características farmacológicas

O ibrutinibe é um inibidor covalente de tirosina quinase de Bruton (BTK), a qual é indispensável para a sinalização por meio dos receptores das células B e de quimiocinas, utilizados pelas células neoplásicas para sobrevivência e proliferação¹⁰. Desta forma, interfere na proliferação e sobrevivência de células B neoplásicas².

O ibrutinibe apresenta biodisponibilidade quando administrado por via oral de 2,9%, em jejum; apresenta 97,3% de ligação às

proteínas plasmáticas, metabolismo hepático, primariamente pelo citocromo P450, CYP3A4/5, excreção predominantemente fecal (80% dos metabolitos) e meia-vida de 4-6 horas².

Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns ao ibrutinibe são cefaleia, xerostomia, constipação, tontura, visão turva, desidratação, diarreia, edema periférico, epistaxe, hematomas, hemorragia, artralgia, algia musculoesquelética, petéquias, pirexia, erupção cutânea, infecção do trato respiratório, sepse, sinusite, infecção de pele, hematoma subdural, infecção do trato urinário, fibrilação atrial e taquiarritmia ventricular. De forma incomum, podem surgir a reativação da hepatite B e a leucostase e, de frequência desconhecida, náusea, vômito, alopecia, supressão da medula óssea, hiperuricemia, mucosite oral, tromboembolismo e síndrome de lise tumoral¹¹.

A contracepção eficaz (deve incluir um método não hormonal) é necessária, durante 3 meses após a interrupção do tratamento. Recomenda-se também a suspensão da amamentação durante o tratamento com ibrutinibe. Em casos de insuficiência renal leve e moderada, aconselha-se a hidratação e o monitoramento periódico dos níveis séricos de creatinina sérica¹¹.

Os motivos mais comuns para a descontinuação do uso de ibrutinibe foram a ocorrência de fibrilação atrial, infecção, pneumonite, hemorragia e artralgia, toxicidades bem reconhecidas do ibrutinibe¹². A idade é um fator de risco para a ocorrência de efeitos adversos a esse fármaco. Os estudos da Universidade de Ohio identificaram o aumento da idade como principal preditor de descontinuação por outros motivos que não a progressão da doença, com índices maiores que 60% de descontinuação aos 6 meses

de tratamento, em pacientes com mais de 80 anos^{13,14}. Tendo em vista que a maior incidência da LLC é em idosos, deve-se pesar cuidadosamente sobre o risco do tratamento da LCC quando há outras doenças que podem aumentar as complicações¹².

Interações farmacológicas e manejo clínico

No que se refere às interações farmacológicas, se o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, como por exemplo, amiodarona e ciprofloxacino, é inevitável, aconselha-se a redução da dose para 140 mg, uma vez por dia, ou a descontinuação do uso de ibrutinibe por até 7 dias¹¹.

No Reino Unido, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde recomenda que o uso do ibrutinibe seja temporariamente suspenso em pacientes que desenvolvam sintomas sugestivos de arritmia ventricular, além da avaliação da relação risco-benefício, antes de reiniciar a terapia. Para pacientes com sorologia positiva para hepatite B, recomenda-se consulta com um especialista em doença hepática, antes do início do tratamento; além do acompanhamento do tratamento dos pacientes, de acordo com os protocolos clínicos locais, a fim de reduzir o risco de reativação do vírus da hepatite B¹¹.

Estudos clínicos

O estudo de fase III (RESONATE) que comparou o ibrutinibe com ofatumumabe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária, envolvendo pacientes com leucemia linfocítica crônica previamente tratada, o ibrutinibe mostrou eficácia superior ao ofatumumabe, com um risco de progressão da doença 78% menor e risco de morte 57% menor¹⁵.

O estudo de fase III (RENONATE II) comparando o ibrutinibe com o clorambucil apresentou um risco de progressão ou morte 84%

menor do que com o clorambucil ($p < 0,01$), além de apresentar um índice global de resposta maior¹⁰.

Além disso, a análise univariada e multivariada demonstrou que os doentes que receberam ibrutinibe como terapêutica de primeira linha para leucemia linfocítica e aqueles sem doença expressiva tiveram mais possibilidade de tratamento. O índice de completa resposta de tratamento continuado com ibrutinibe, em longo prazo, foi superior ao de comunicados anteriores¹⁶.

A avaliação do custo-eficácia do ibrutinibe realizada, no Reino Unido, e de acordo com o modelo de Markov, em comparação à associação de obinutuzumabe com clorambucil em pacientes com leucemia linfocítica crônica não tratada com doenças intercorrentes, demonstrou que o ibrutinibe, parece ter uma redução de custos. Um ganho médio de 1,49 anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) foi estimado para ibrutinibe em comparação à associação de obinutuzumabe e chlorambucil, a custo adicional médio de £112.835 (R\$ 585,62) por paciente³.

Além disso, é necessário avaliar a possibilidade de acesso ao medicamento pelo paciente, uma vez que o mesmo não consta na Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (Rename)¹⁷ e apresenta custo elevado.

Na prática

Tendo em vista a robustez dos relatos apurados nos estudos de eficácia e efetividade, verifica-se a possibilidade de utilização do ibrutinibe como agente único em terapia inicial de pacientes com LLC. Entretanto, é decisiva a avaliação do profissional da saúde com relação ao estado clínico do paciente, levando em consideração possíveis efeitos adversos. Assim, conclui-se que o ibrutinibe surge como opção para o tratamento da LLC. Porém, o tratamento padrão deve ser man-

tido, resguardando-se ibrutinibe para situações específicas.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IMBRUVICA® (ibrutinibe). Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Anvisa. 2018. [acesso em 2018 jul 11]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7523172018&pIdAnexo=10709127
2. IBM Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 2018 jul 5]. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/8352A0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/10209C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ibrutinib&UserSearchTerm=Ibrutinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#
3. Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of IB Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 18(2): e131-42.
4. Instituto Nacional do Câncer. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. 2018. [acesso em 2018 jul 9]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
5. Zago, MA; Falcão, RP; Pasquini, R. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu; 2013.
6. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Clinical Oncology*. 3.ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone; 2004.
7. National Institutes of Health, National Cancer Institute. [acesso em 2018 jul 8]. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. 2018. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html?statfacts_page=clyl.html&x=13&y=13
8. Rai KRA, Sawistky A, Cronkite EP, Chanana AD, Lery RN. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975; 46(2): 219-34.
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 48: 198-206, 1981.
10. National Cancer Institute: Chronic Lymphocytic Leukemia (PDQ(R)): Treatment. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2006.
11. Burger JA, Tedeschi A, Barr, T, Robak, Owen C, Ghia P. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2425-37.
12. British National Formulary. [acesso em 2018 jul 5]. Disponível em: https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_999348110
13. Brown JR. How i treat CLL patients with ibrutinib. *Blood,* 2017 dez 18; 131(4): 379-86.
14. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 80-7.
15. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(13): 1437-1443.
16. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 213-23.
17. O'Brien SM, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum, KA, Fox CP et al. Prognostic Factors for Complete Response to Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol.* 2018.
18. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p.

Segurança de Medicamentos

Risco da utilização de valproato na gravidez

Tradução e adaptação do alerta de segurança da Agência Europeia de Medicamentos por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, PhD.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) divulgou um alerta intitulado “Novas providências para evitar a exposição ao valproato na gravidez”, em 23 de março de 2018. Segundo o documento, o Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), órgão regulador de medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega, endossou novas providências para evitar a exposição de bebês, no útero, a valproatos, visto que os fetos expostos apresentam elevado risco de má-formação e de problemas no desenvolvimento¹.

Qual é a situação do registro do valproato de sódio no Brasil?

No Brasil, o valproato de sódio tem registro e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de pacientes com episódio convulsivo mioclônico e tônico-clônico, estado de ausência epiléptica, simples ou complexa, estado de grande mal epiléptico, mal epiléptico parcial complexo e transtorno afetivo bipolar (episódio maníaco). Esse medicamento está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, na forma de apresentação de

cápsula ou comprimido de 250 mg, solução oral e xarope de 50 mg/mL e comprimido de 500 mg^{2,3}.

Em qual categoria de risco na gravidez o valproato se encontra?

O valproato foi classificado na categoria de risco D (classificação da FDA) na gravidez. Ou seja, há provas positivas de risco fetal humano; no entanto, os benefícios em potencial para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameacem a vida, para as quais não existe tratamento com outras substâncias mais seguras^{4,5}.

Um alerta visivo dos riscos na gravidez também deve ser adicionado na embalagem dos medicamentos (na forma de texto, com outros elementos possíveis, como um símbolo de advertência). Vale destacar que os avisos devem ser incluídos nos cartões dos pacientes, anexados à caixa dos medicamentos e fornecidos por ocasião da dispensação¹. Essa é uma prática ligada à rotina de serviço das farmácias comunitárias, na Europa e América do Norte, mas não é realidade, no Brasil. Entretanto, pode-se considerar que o medicamento deve ser dispensado com as orientações e advertências necessárias, como ocorre para a isotretinoína.

Os medicamentos contendo valproato estão, portanto, contraindicados em mulheres em idade fértil, ou seja, não devem ser usados em meninas e mulheres capazes de ter filhos, a menos que um programa especial de prevenção da gravidez seja instituído. Esse programa inclui: uma avaliação da possibilidade de cada paciente para engravidar; testes de gravidez, antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário; aconselhamento sobre os riscos do tratamento contendo valproato e a necessidade de contracepção eficaz, durante todo o tratamento; e uma revisão do tratamento em curso por um especialista, pelo menos, uma vez por ano, com a assinatura de um Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, em que a paciente reconhece os riscos e os prescritores reforçam o aconselhamento e esclarecem as suas dúvidas¹.

Qual é a posição das agências reguladoras inglesas sobre o uso do valproato em grávidas?

Para proteger a saúde pública, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) alterou a licença dos medicamentos contendo valproato (Epilim, Depakote e genéricos). Paralelamente, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE) alterou as diretrizes anteriores, estabelecendo outra atitude de regulação. O valproato não deve mais ser prescrito para mulheres ou meninas em idade fértil, a menos que elas façam parte do programa de prevenção da gravidez.

O NICE também começou a trabalhar em uma renovação completa da diretriz sobre epilepsia. Essa revisão se concentrará especificamente em áreas em que o valproato é atualmente considerado como fármaco de escolha e onde esta recomendação entrar em conflito com a nova diretriz. O professor Mark Baker, diretor do centro de diretrizes do

NICE, afirmou: “O NICE aplaude a restrição do uso de valproato em mulheres com possibilidade de engravidar.”⁶

O tratamento contendo valproato nunca deve ser iniciado, a menos que tratamentos alternativos não sejam adequados, inclusive em meninas em idade anterior à da puberdade. Durante a gravidez, o valproato é contraindicado e um tratamento alternativo deve ser decidido, com a devida consulta a um especialista, para mulheres que planejam engravidar. No entanto, pode haver um pequeno número de mulheres com epilepsia para as quais não há opção terapêutica equivalente ao valproato, devendo assim ser amparadas e aconselhadas¹.

Que alterações são necessárias nas informações do produto?

As alterações nas informações do produto estão previstas para refletir esta nova atitude de regulação e também para o acondicionamento do medicamento, incluindo uma advertência visiva em forma de texto, que pode ser acompanhada por outros elementos como, por exemplo, um símbolo. As autoridades de regulação de cada país da Europa avaliarão detalhes apropriados desse tipo de advertência considerando a situação nacional¹.

Materiais educacionais na forma de guias para pacientes e médicos também serão produzidos para divulgar a situação atual e proporcionar aconselhamento adequado conforme a idade. Adicionalmente, um cartão de alerta ao paciente será confeccionado e anexado à embalagem, para que os farmacêuticos possam conferir com o paciente quando o medicamento for dispensado¹. A utilização desse cartão também é uma prática ligada à rotina de serviço das farmácias comunitárias,

na Europa e América do Norte, mas não é realidade no Brasil. É importante que as pacientes discutam qualquer dúvida sobre seu medicamento com um profissional da área da saúde¹.

Qual é a percepção dos profissionais da área da saúde sobre o risco de teratogenicidade pela utilização de valproato na gravidez?

Os resultados do estudo realizado, na França, mostraram que os profissionais da área da saúde possuem limitada consciência do potencial teratogênico dos fármacos frequentemente utilizados, mas 97% dos clínicos gerais e 91% dos farmacêuticos eram conscientes do risco de teratogênese da isotretinoína e da talidomida. Mais de 80% dos profissionais de saúde consideraram a utilização da amoxicilina e do paracetamol segura durante a gravidez. Em contraste, apenas 19% dos clínicos gerais e 33% dos farmacêuticos sabiam do risco de teratogenicidade atribuído ao valproato. Os autores concluíram que mais esforços são necessários para gerar a percepção de clínicos gerais e farmacêuticos comunitários durante os treinamentos iniciais e contínuos e para melhor comunicação sobre risco de teratogênese às grávidas⁷.

Referências

1. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. 23 March 2018. EMA/145600/2018. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/03/news_detail_002929.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Brasil. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota Técnica N° 447/2014.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p.
4. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. 2018. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350684.htm>
5. Department of Health & Human Services (HHS.gov.U.S). [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancy/categories.htm>
6. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. [acesso em 2018 jun 8]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/valproate-banned-without-the-pregnancy-prevention-programme>
7. Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, Lacroix I & Monstastruc J L. (2008). Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharmacy Practice*. 2008; 6(1), 15–9.

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 1147/2017

Pergunta

Gostaria de saber se há diferença entre o ácido valpróico e o valproato sódico, tanto no sentido farmacológico, como também na farmacocinética.

Resposta

O ácido valpróico está disponível na forma ácida, como éster valproato de sódio ou como divalproato de sódio (composto estável de partes iguais de ácido valpróico e valproato de sódio)¹. Os três fármacos se convertem, *in vivo*, na mesma forma ativa (ânion valproato) e compartilham o mesmo mecanismo de ação e tolerabilidade, embora o tipo de formulação influencie na incidência de efeitos adversos gastrointestinais¹.

A título de exemplo: Depakene®, fabricado pela Abbott Laboratórios do Brasil, contém como princípio ativo o ácido valpróico para a forma farmacêutica cápsula, e valproato de sódio para as formas farmacêuticas comprimidos revestidos e xarope. Depakote®, também, fabricado pela Abbott contém o divalproato de sódio como princípio ativo². A dosagem de valproato de sódio e de divalproato de sódio é expressa em termos de ácido valpróico³. Assim, a dose de 300 mg de valproato de sódio corresponde a 260 mg de ácido valpróico. A dose de 576,2 mg

de valproato de sódio corresponde a 500 mg de ácido valpróico. Essas informações estão contidas na bula do fabricante do medicamento⁴.

Não foi encontrado estudo que estabeleça diferença clinicamente relevante entre esses compostos, no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade. Ademais, o perfil de efeitos adversos entre eles é similar. Esses dois fármacos possuem o mesmo mecanismo de ação. Observa-se que o uso de divalproato de sódio em formulações de liberação retardada reduz os efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal em alguns pacientes, mas o risco não é de todo eliminado.

A administração tanto do valproato de sódio como do ácido valpróico com as refeições, ou o início da terapia com a menor dose possível, aumentando-a muito gradativamente, podem minimizar possíveis efeitos adversos gastrointestinais¹. Valproato de sódio ou ácido valpróico é considerado como primeira escolha para crises generalizadas primárias, de ausência, mioclônicas e espasmos infantis⁵.

Apesar de o valproato de sódio, o ácido valpróico e o divalproato de sódio possuírem as mesmas indicações terapêuticas e se converteram *in vivo* no mesmo ânion valproato (substância ativa), os mesmos não são intercambiáveis (não podem ser trocados um pelo outro), conforme definição da

Lei 9.787/1999, e da RDC 16/2007 da Anvisa, pois não são bioequivalentes (não possuem a mesma biodisponibilidade).

Conclusão

Ácido valpróico, divalproato de sódio e valproato de sódio possuem o mesmo mecanismo de ação e as mesmas indicações terapêuticas, mas não são intercambiáveis. Para substituir um por outro, é necessária nova prescrição médica e monitoramento do paciente para eventual necessidade de ajuste de dose.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de As-

sistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Renome. 6ª. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 16, de 02 de março de 2007. [acesso em 2017 outubro 27]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html
3. McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists;2015.
4. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. DEPAKENE ácido valpróico valproato de sódio [internet]. [acesso em 2017 outubro de 27]. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/depakene.pdf>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico nacional 2010: RENAME 2010: Renome 2010. 2ª. Edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. [acesso em 2017 outubro de 27]. Disponível em: <http://portal-arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/29/FTN-2010.pdf>

Solicitação Nº 11135/2017

Pergunta

A nitazoxanida, no seguinte esquema de tratamento: comprimido de 500 mg ou 0,375 mL (7,5 mg) por kg, de 12/12 horas, por 3 dias, para o tratamento de helmintíases, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose, substitui o mesmo esquema de tratamento de albendazol (400 mg, 3 dias) e metronidazol (500 mg, 8-8 horas, 5 dias)?

Resposta

Nitazoxanida é um antiprotozoário empregado no tratamento de pacientes com criptosporidiose e giardíase. As doses orais usuais são de 500 mg, duas vezes ao dia, por 3 dias². Para crianças infectadas com criptosporidiose ou giardíase, a nitazoxanida é empregada em doses orais de 100 mg, duas vezes ao dia, por 3 dias (crianças com 1 a 3 anos de idade) ou 200 mg, duas vezes ao dia, por 3

dias (crianças com 4 a 11 anos de idade). A nitazoxanida também é empregada no tratamento de pacientes com amebíase intestinal, blastocistose, leishmaniose cutânea e microsporidiose, ascaridíase, himenolepíase, fasciolíase e tricuríase².

Todavia, não foram encontrados ensaios clínicos comparativos entre nitazoxanida e albendazol, ou metronidazol, capazes de demonstrar equivalência ou superioridade terapêutica da nitazoxanida. Vale mencionar que apenas o albendazol e o metronidazol constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Renome, publicada em 2017¹.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2017. 9a. Edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
2. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical.

Solicitação Nº 11268/2018

Pergunta

Existem diferenças farmacocinéticas entre o hemifumarato e o fumarato de quetiapina?

Resposta

Quetiapina é um antipsicótico atípico¹. Nos Estados Unidos e em alguns outros países, o composto presente no medicamento é denominado “quetiapine fumarate”, cuja tradução livre para o português seria “fumarato de quetiapina”¹.

Porém, no Brasil e em diversos outros países, adotou-se a nomenclatura “quetiapine hemifumarate”, cuja tradução oficial para o português (Denominação Comum Brasileira - DCB) é “hemifumarato de quetiapina”^{2,3}.

Portanto, o termo oficial para o fármaco, no Brasil, é hemifumarato de quetiapina². Segundo a lista atual das DCBs, há apenas duas

nomenclaturas para o fármaco quetiapina: quetiapina (nº DCB: 07538 e nº de registro CAS: 111974-69-7) e hemifumarato de quetiapina (nº DCB: 07539 e nº de registro CAS: 111974-72-2)². A fórmula molecular da quetiapina é C₂₁H₂₅N₃O₂S e a do hemifumarato de quetiapina é (C₂₁H₂₅N₃O₂S)₂.C₄H₄O₄^{4,3}.

Enfim, hemifumarato de quetiapina e fumarato de quetiapina são nomes diferentes para o mesmo fármaco, com as mesmas propriedades farmacológicas.

Referências

1. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DCB - Denominações Comuns Brasileiras, 2018.
3. ONeil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition. The Royal Society of Chemistry; 2013.
4. Index Nominum® System [Internet]. Colorado: Truven Health Analytics, Greenwood Village, 2018. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>

Novas Publicações

O Conselho Federal de Farmácia (CFF) publicou o seu terceiro Guia de Prática Clínica – Febre. Este guia faz parte do Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (ProFar).

Febre é o terceiro de uma série de livros produzidos pelo Conselho Federal de Farmácia, que tem como objetivo contribuir para a disseminação de conhecimentos e o desenvolvimento de habilidades para a provisão do cuidado farmacêutico. “Essa coleção tem o apoio da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC)”, destaca a coordenadora do programa, Josélia Frade.

Este terceiro guia inclui método de busca da evidência, acolhimento da demanda, anamnese farmacêutica, alertas de encaminhamento, plano de cuidado, orientações ao paciente, avaliação dos resultados e algoritmo de decisão.



Faça o download em:

http://www.cff.org.br/userfiles/Profar-vol3-Febre_TELA_pgdupla%20-%20final.pdf

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

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



**Conselho
Federal de
Farmácia**