



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

# FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XI • Número 04 • jul-ago/2006

## Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos

Rogério Hoefler, Carlos C. F. Vidotti, Elisa Silveira de Menezes e Suzan Pinheiro

### Introdução

Estima-se que cerca de dois milhões de pacientes desenvolvem infecção hospitalar, anualmente, nos Estados Unidos da América. Destes, cerca de 90.000 morrem devido à infecção.<sup>1</sup>

Mais de 70% das bactérias que causam infecções hospitalares são resistentes a, pelo menos, um dos antimicrobianos comumente usados para combatê-las. Pessoas infectadas com microrganismos resistentes a antimicrobianos apresentam maior permanência hospitalar e requerem tratamento com fármacos de segunda ou terceira escolha, que podem ser menos efetivos, mais tóxicos ou mais caros.<sup>1</sup>

Antimicrobianos são fármacos capazes de destruir microrganismos ou de suprimir sua multiplicação ou crescimento. Podem ser utilizados com finalidades profilática ou curativa.<sup>2</sup>

Além da extensiva utilização em humanos, os antimicrobianos são empregados em animais e plantas. A utilização em qualquer ambiente resulta na seleção de bactérias resistentes, podendo atingir pessoas, animais e plantas.<sup>3,4</sup>

A facilidade de uso dos antimicrobianos, o diagnóstico impreciso, o deficiente controle sanitário, a medicina popular, as dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico correto de um processo infeccioso, a utilização subótima e a falta de fiscalização da venda de antimicrobianos<sup>5</sup> são fatores que contribuem para o uso impróprio e, conseqüentemente, para o aumento na formação de cepas multirresistentes. A implementação de políticas efetivas de uso racional de antimicrobianos é essencial para reverter esse processo.

### Terapia antimicrobiana

Terapia antimicrobiana é a administração de antimicrobianos em pacientes com sinais e sintomas clínicos de infecção, tendo como finalidade a cura de doença estabelecida ou combater um agente infeccioso situado em determinado foco.<sup>6</sup>

As aplicações dos antimicrobianos são definidas, essencialmente, com base no conhecimento do microrganismo infectante e no tipo de atividade pretendida, se curativa ou profilática. O uso profilático é aceito quando se deseja prevenir uma infecção em situações onde há risco elevado, obedecendo a critérios bem definidos de análise de benefício para sua instalação.

A terapia antimicrobiana pode ser específica ou empírica: a específica é executada mediante identificação do microrganismo por meio de teste laboratorial ou quando a manifestação clínica é característica deste microrganismo; a presuntiva, ou empírica, é guiada pelo possível agente infeccioso que é prevalente naquele tipo de manifestação clínica.<sup>2</sup>

Terapia específica é o procedimento preferencial. Em ca-

sos graves, admite-se a terapia empírica, sobretudo se o prazo requerido para a realização dos testes laboratoriais representar risco significativo ao paciente. Contudo, devido às dificuldades de isolamento do microrganismo e descrição de sua sensibilidade, a terapia empírica é usualmente empregada, por vezes, de forma excessiva. A terapia empírica deve ser baseada em dados epidemiológicos, potencial patogênico e padrão de suscetibilidade microbiana.<sup>6-9</sup> Essa conduta pode ser exemplificada pela abordagem sindrômica no tratamento das doenças sexualmente transmissíveis.<sup>6,7</sup>

### Profilaxia antimicrobiana

A profilaxia antimicrobiana pode ser cirúrgica ou não-cirúrgica (clínica). Aproximadamente 30 a 50% dos antimicrobianos utilizados em meio hospitalar se destinam à profilaxia cirúrgica, sendo estimado em 30 a 90% a taxa de uso inadequado, nesses casos.<sup>8,10</sup>

A profilaxia antimicrobiana, em cirurgia, é definida como o uso de antimicrobianos para prevenção de infecções no sítio cirúrgico.<sup>8,10</sup> O procedimento é justificado quando há risco conhecido de complicações infecciosas e(ou) quando as conseqüências de uma infecção forem graves e representarem custo significativo ao tratamento.<sup>11</sup>

O risco de contaminação durante a cirurgia define a indicação da profilaxia antimicrobiana:<sup>7</sup>

- **Cirurgias limpas:** são aquelas geralmente realizadas de forma eletiva, na ausência de processo infeccioso local, em tecidos estéreis ou de fácil descontaminação. Em condições tecnicamente adequadas, o potencial de infecção é baixo (inferior a 5%), o que, em geral, não justifica o uso profilático de antimicrobianos, exceto nos casos em que uma eventual infecção requeira tratamento complexo e represente risco significativo ao paciente.
- **Cirurgias potencialmente contaminadas:** são aquelas realizadas com presença de supuração ou em tecidos que albergam microbiota própria, pouco numerosa e de difícil descontaminação. O potencial de infecção, nessas cirurgias, situa-se entre 8 e 15%, por isso, habitualmente, se recomenda a profilaxia antimicrobiana.

### NESTE NÚMERO

- Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos
- Evidência Farmacoterapêutica: dicloridrato de levocetirizina
- Farmacovigilância: Inibidores da bomba de prótons e nefrite intersticial
- Dia-a-Dia: omeprazol x esomeprazol injetável



- **Cirurgias contaminadas:** são realizadas na ausência de supuração, em tecidos com microbiota própria, abundante, de difícil descontaminação. O risco de infecção nessas cirurgias é elevado (15 a 20%), por isso se indica profilaxia.
- **Cirurgias infectadas:** são aquelas realizadas em qualquer tecido que apresente supuração local, feridas traumáticas ocorridas há mais de seis horas do atendimento, feridas traumáticas grosseiramente contaminadas com sujeira ambiental ou fezes, ou fraturas expostas e perfurações de vísceras ocas no abdome. A infecção ocorre em mais de 50% dos casos.

Os problemas comumente encontrados em profilaxia antimicrobiana estão relacionados ao momento de administração e ao uso de antimicrobiano por tempo maior que o necessário.<sup>8,10,11</sup>

A seleção de um antimicrobiano e o modo de administração, em profilaxia cirúrgica, deve levar em consideração:

- **espectro antimicrobiano:** a seleção deve ser conduzida com base no conhecimento dos tipos de microrganismos prevalentes em determinado procedimento cirúrgico, bem como no conhecimento dos padrões de sensibilidade antimicrobiana local;<sup>11</sup>
- **farmacocinética:** os antimicrobianos devem atingir concentração no plasma, tecidos e fluidos teciduais, durante todo o procedimento cirúrgico, que seja suficiente para prevenir infecções pós-cirúrgicas. A profilaxia deve ser iniciada antes do procedimento cirúrgico para proporcionar concentração adequada do fármaco no momento em que houver risco de contaminação bacteriana. Recomenda-se que a dose de antimicrobianos com meia-vida plasmática curta (até 1 hora; ex.: muitas penicilinas e cefalosporinas) seja repetida em procedimentos cirúrgicos prolongados (mais de 4 horas).<sup>8,11</sup> Perda de eficácia da profilaxia cirúrgica ocorre quando um antibacteriano com meia-vida plasmática curta é administrado mais de duas horas antes ou mais de três horas após a cirurgia.<sup>11</sup>
- **duração da profilaxia:** a manutenção de concentrações teciduais do antimicrobiano, após o período da cirurgia e de recuperação da fisiologia normal após anestesia, não melhora a eficácia e aumenta toxicidade e custo. A continuação da profilaxia antimicrobiana até drenagem cirúrgica está em desuso, é ilógica e sem benefício comprovado.<sup>8</sup>
- **dose e via de administração:** a dose profilática de um antimicrobiano nunca deve ser inferior à dose terapêutica. A via mais empregada é a intravenosa, em injeção direta (*bolus*) com início na indução anestésica. Contudo, há uma tendência de mudança para a via oral, especialmente para antimicrobianos com elevada biodisponibilidade, como doxiciclina, metronidazol e sulfametoxazol + trimetoprima. Um pré-requisito para profilaxia por via

oral é que o paciente tenha função gastrointestinal normal, devendo ser iniciada uma a duas horas antes da cirurgia e, preferencialmente, antes da pré-medicação. Nos casos de disfunção renal, os antimicrobianos que são predominantemente eliminados pela via urinária não requerem ajuste de dose devido ao curto período de uso.<sup>11</sup>

A profilaxia clínica (ou não-cirúrgica) consiste na administração de um antimicrobiano antes, durante ou imediatamente após exposição a um agente infeccioso. Está indicada para prevenir o desenvolvimento de infecção sintomática ou a propagação de uma doença. As indicações mais comuns são:<sup>6</sup>

- prevenção de doença meningocócica;
- prevenção primária de crises recorrentes de febre reumática;
- prevenção de meningoencefalite por *Haemophilus influenzae* tipo b;
- prevenção de infecção pneumocócica em pacientes esplenectomizados;
- prevenção de coqueluche em crianças expostas;
- prevenção de infecções bacterianas recorrentes do trato urinário;
- prevenção de otite média aguda recorrente;
- prevenção de difteria.

## Resistência microbiana

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno relacionado à formação de cepas não sensíveis, capazes de se multiplicar na presença de concentrações de antimicrobianos mais elevadas do que as provenientes de doses terapêuticas habituais.<sup>7,12</sup>

A *resistência natural* ou *intrínseca* faz parte das características biológicas primitivas dos microrganismos e é observada, regularmente, em uma determinada espécie bacteriana em relação a diferentes antimicrobianos. Resulta de genes que codificam a existência, na bactéria, de estruturas ou mecanismos que impedem o antimicrobiano de agir em seu receptor ou que codificam a falta do sítio de ação do fármaco ou que determinam a existência de receptores inativos para a ligação de uma substância específica. Uma vez identificado o microrganismo, a *resistência natural* é previsível, e tem importância clínica menor na atualidade, considerando a multiplicidade de antimicrobianos disponíveis.<sup>7</sup>

A *resistência adquirida* a um determinado antimicrobiano surge em uma bactéria originalmente sensível ao mesmo antimicrobiano. Refere-se, portanto, ao surgimento de exemplares de uma espécie bacteriana que não mais sofrem a ação dos fármacos que são efetivos contra a população original da bactéria. A *resistência adquirida* também tem origem genética e decorre de modificações na estrutura ou no funcionamento da



CFE – Conselho Federal de Farmácia  
Cebrim – Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos

**Coordenador:**  
Radif Domingos

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

**Secretária:**  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

**Elaboração:**  
Rogério Hoefler

**Revisão**

Carlos Cezar Flores Vidotti  
Emília Vitória da Silva

**FARMACOTERAPÊUTICA**

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

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



célula (bactéria) que bloqueiam a ação dos antimicrobianos. Este tipo de resistência é o mais importante devido à crescente participação de microrganismos com *resistência adquirida* na gênese de quadros clínicos infecciosos.<sup>7</sup>

A resistência bacteriana afeta diferentemente os envolvidos no processo de utilização de antimicrobianos:<sup>12</sup> o médico, que, diante de uma terapia ineficaz, pode ter sua credibilidade diminuída; o paciente, poderá ter qualidade de vida comprometida, maior custo com a terapia e eventual risco de morte aumentado; o sistema público de saúde, que gasta excessivamente, desequilibrando a aplicação de recursos; a sociedade, que passa a dispor de menos recursos terapêuticos para as

infecções que se tornam mais graves. O único segmento que lucra é o da indústria farmacêutica, comercializando mais antimicrobianos novos e de amplo espectro, que são mais caros.

## Intervenções recomendadas

O combate à resistência bacteriana deve envolver, de forma integrada e sistemática, os indivíduos e instituições que tenham interface com o processo de utilização de antimicrobianos. Dessa forma, as intervenções podem se dar em três níveis de ação: individual, institucional e do Estado, conforme quadro a seguir.<sup>4,13</sup>

NÍVEIS DE AÇÃO	POSSÍVEIS INTERVENÇÕES
<b>INDIVIDUAL</b> (pacientes e comunidade)	<p><b>Educativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• educação para o uso adequado de antimicrobianos</li> <li>• educação sobre a importância de medidas preventivas contra infecções, como imunização, controle de vetores, etc.</li> <li>• educação sobre medidas simples que podem reduzir a transmissão de infecção entre familiares e comunidade, como lavagem das mãos, higiene de alimentos, etc.</li> <li>• estímulo a comportamentos apropriados e informados de cuidados à saúde</li> <li>• educação sobre alternativas adequadas para antimicrobianos para alívio de sintomas</li> <li>• desestímulo à automedicação por parte dos pacientes</li> </ul>
<b>INDIVIDUAL</b> (prescritores e dispensadores)	<p><b>Educativas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• educação sobre a importância do uso adequado de antimicrobianos e da contenção da resistência microbiana (incluindo para "balconistas de farmácia")</li> <li>• educação sobre prevenção de doenças (incluindo imunização) e aspectos do controle de infecções</li> <li>• execução de programas educativos, na graduação e pós-graduação, sobre diagnóstico preciso e manejo de infecções comuns</li> <li>• estímulo à educação de pacientes sobre uso de antimicrobianos e sobre observância aos tratamentos prescritos</li> <li>• educação sobre fatores que podem influenciar negativamente hábitos de prescrição, como incentivos econômicos, atividades promocionais e persuasivas da indústria farmacêutica.</li> </ul> <p><b>Gestão, diretrizes e formulários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• melhoria do uso de antimicrobianos pela supervisão e apoio às práticas clínicas, especialmente estratégias de diagnóstico e tratamento</li> <li>• auditoria de práticas de prescrição e dispensação, nos moldes de "revisão por pares", ou comparações a padrões externos, para melhorar a qualidade da prescrição e da dispensação de antimicrobianos</li> <li>• estímulo ao desenvolvimento e uso de protocolos e algoritmos de tratamento para promover o uso adequado de antimicrobianos</li> <li>• autonomia aos gerentes da CCIH para exigirem o cumprimento de diretrizes e formulários estabelecidos para prescrição e utilização de antimicrobianos.</li> </ul> <p><b>Regulação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• registro para exercício profissional atrelado à educação permanente</li> </ul> <p><b>Outras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• estímulo à lavagem das mãos entre as visitas aos pacientes</li> <li>• desestímulo à prescrição desnecessária de antimicrobianos</li> <li>• estímulo à preferência para antimicrobianos de espectro mais estreito</li> <li>• isolamento de pacientes com infecções multirresistentes</li> <li>• familiarização com dados locais sobre resistência bacteriana</li> <li>• minimização da duração da terapia</li> <li>• estabelecimento de monoterapia nas situações em que for possível</li> </ul>
<b>INSTITUCIONAL</b> (hospitais, clínicas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• implantação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e Comissão de Farmácia e Terapêutica</li> <li>• provisão e estímulo de educação permanente aos profissionais de saúde</li> <li>• vigilância permanente do perfil de resistência dos microrganismos do hospital aos antimicrobianos utilizados</li> <li>• manutenção de estoque dos antimicrobianos selecionados na farmácia do hospital</li> <li>• manutenção de laboratório de microbiologia com capacidade para isolar, identificar e realizar provas de sensibilidade dos microrganismos</li> <li>• padronização de antimicrobianos para a rotina de profilaxia clínica e cirúrgica</li> <li>• padronização de antimicrobianos para o tratamento de infecções prevalentes</li> <li>• difusão de informação sobre eficácia, segurança e custo dos antimicrobianos.</li> </ul>
<b>ESTADO</b> (país, estados e municípios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• criação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar</li> <li>• elaboração de diretrizes clínicas</li> <li>• elaboração de lista de medicamentos essenciais</li> <li>• instituição de treinamento em farmacoterapia no currículo da graduação</li> <li>• informação independente sobre antimicrobianos e resistência bacteriana</li> <li>• educação pública sobre antimicrobianos e resistência bacteriana</li> <li>• investimento para garantir a disponibilidade de medicamentos e pessoal.</li> </ul>

## Controle de infecção hospitalar

Infecção hospitalar é qualquer infecção adquirida após a admissão de paciente em hospital e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou com os procedimentos hospitalares.<sup>9</sup>

No Brasil, a instalação de uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) é obrigatória para todos os hospitais, e tem as seguintes atribuições:<sup>5,9,14</sup>

- monitorar o perfil de sensibilidade dos antimicrobianos utilizados na instituição;
- realizar treinamento em serviço;

- elaborar normas técnicas para prevenção de infecções, com ênfase na regulamentação das necessidades e medidas de isolamento e acompanhamento de sua aplicação;
- sugerir medidas que resultem na prevenção ou redução das infecções hospitalares;
- implementar todas as medidas recomendadas e supervisionar sua aplicação;
- implantar controle do uso de antimicrobianos;
- elaborar, para a direção do hospital, relatório dos casos de doenças de notificação compulsória, a ser remetido ao órgão estadual de saúde de sua jurisdição;



- participar na investigação de casos notificados, procurando identificar como o paciente adquiriu a infecção e se, ao ser notificada, já foi transmitida a outro.

É de grande relevância a contribuição da farmácia para o controle de infecção hospitalar. Segundo a *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP - EUA), a principal atividade que a farmácia deve desenvolver neste sentido é a promoção do uso racional de antimicrobianos. O farmacêutico hospitalar deve fornecer, à equipe de saúde, informação sobre indicações terapêuticas, farmacocinética, mecanismo de ação, reações adversas e custo dos antimicrobianos, visando otimizar sua utilização.<sup>14</sup> Além disso, estabelecer mecanismos de controle de dispensação desses fármacos.

## Sistema Nacional de Informação para o Controle de Infecções em Serviços de Saúde (SINAIS)

O SINAIS, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, oferece, aos hospitais brasileiros e gestores de saúde, uma ferramenta para aprimoramento das ações de prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência de saúde. O uso do programa é gratuito para todos os hospitais, independente da entidade mantenedora e apóia o controle de infecções hospitalares. O Sistema permite a entrada de dados e emissão de relatórios conforme atividades já desenvolvidas pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCH). A análise dos indicadores permite acompanhamento da evolução das infecções e do impacto das medidas de controle adotadas.<sup>15</sup>

## Conclusão

A disponibilidade de tratamentos antimicrobianos efetivos está ameaçada pelo surgimento de microrganismos multirresistentes. Este é um problema que afeta indivíduos, instituições, governos e toda a comunidade mundial, de forma diferente dos problemas associados ao uso irracional de outros fármacos.

A medida mais adequada, em oposição à seleção de microrganismos resistentes, certamente, é a promoção do uso racional de antimicrobianos, pois também reduz a ocorrência de efeitos adversos e otimiza o emprego dos recursos finan-

ceiros já escassos. A seleção dos antimicrobianos, levando em consideração aspectos de efetividade, segurança e dados epidemiológicos é de suma importância, sobretudo diante de um mercado farmacêutico com oferta excessiva de produtos. A redução de uso desnecessário, inadequado e descontrolado de antimicrobianos requer conscientização dos profissionais de saúde, orientação à população e adequada fiscalização pelos órgãos oficiais responsáveis.

## Referências bibliográficas

- Centers for Disease Control. Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings. Why a Campaign? Disponível em: 2. <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/problem.htm>
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- Alliance for Prudent Use of Antibiotics. Why should you care about antibiotic resistance? Disponível em: <http://www.tufts.edu/med/apua/Practitioners/RSMarticle.html>
- Levy SB. The Challenge of Antibiotic Resistance. *Scientific American* March 1998; 32-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Portaria No 930, de 27 de agosto de 1992.
- Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Coordenação Maria Zeinaide Paiva Gadelha, Eni Rosa Aires Mesiano, Sandra Suzana Prade...[et al.] – Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar, 1998. 36p.
- Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 1996.
- Munchof W. Antibiotics for surgical prophylaxis. *Australian Prescriber* 2005; 28:38-40. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Portaria No 196, de 24 de junho de 1983.
- Therapeutic Guidelines: Antibiotic. Version 12. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2003.
- Medical Products Agency, The Norwegian Medicines Control Authority. Workshop: Infection Prophylaxis in Surgery. Uppsala, Sweden, March 1999.
- Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados 2004; 1(4): 1-6. Disponível em: [http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE\\_URM\\_ATB\\_0304.pdf](http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/HSE_URM_ATB_0304.pdf)
- World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2001. Disponível em: [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal\\_Strat.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf)
- Gomes MJVM, Reis AMM (eds.). Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1ª edição. São Paulo: Atheneu, 2000.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do Sistema Nacional de Informações para Controle de Infecção em Serviços de Saúde – SINAIS. Brasília: Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/sinais/login.asp>

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>a</sup>

## Dicloridrato de levocetirizina

Zyxem® (Farmalab Indústrias Químicas Farmacêuticas Ltda); comprimidos revestidos com 5 mg.<sup>1</sup>

- ★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.<sup>b</sup>

As reações alérgicas caracterizam-se por apresentar uma fase imediata, até 30 minutos após exposição ao alérgeno, com

intensa liberação de histamina, e uma fase tardia, quatro a seis horas após a exposição, com eventos relacionados à liberação de outros mediadores independentes da histamina.<sup>2</sup>

As principais situações clínicas relacionadas a fenômenos alérgicos são: rinite alérgica, rinoconjuntivite alérgica, asma alérgica (extrínseca), dermatite atópica, urticária e angioedema, e anafilaxia.<sup>2</sup>

A rinite alérgica acomete cerca de 20% da população adulta.<sup>3</sup> Estima-se, ainda, que 15 a 25% dos indivíduos da popula-

<sup>a</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcisio José Palhano.

<sup>b</sup> Classificação do medicamento

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



ção geral terá pelo menos um episódio de urticária em algum momento da vida.<sup>4</sup>

O manejo da alergia se dá com o uso de fármacos anti-histamínicos, corticosteróides, estabilizadores de membrana dos mastócitos, antileucotrienos, descongestionantes e anticolinérgicos; e com medidas não-farmacológicas, incluindo controle ambiental, imunoterapia e abordagem cirúrgica.<sup>3</sup>

Os anti-histamínicos bloqueiam reversível, seletiva e competitivamente os receptores H1 por apresentarem semelhança estrutural com o agonista e são classificados em duas categorias: fármacos de primeira geração, ou clássicos (ex.: dexclorfeniramina, hidroxizina, prometazina), e fármacos de segunda geração (ex.: loratadina, cetirizina, fexofenadina).<sup>3</sup>

Os anti-histamínicos clássicos apresentam efeitos sedativos, anticolinérgicos e orexígenos devido a agirem em receptores centrais.<sup>3</sup> Os anti-histamínicos de segunda geração apresentam início de ação mais tardio e menor incidência de efeitos sedativos e anticolinérgicos.<sup>5,6</sup> Em algumas situações, como na urticária crônica, os fármacos de primeira geração são preferíveis, pois a atividade sedativa contribui para o alívio dos sintomas (prurido).<sup>2</sup>

A ação preventiva dos anti-histamínicos é mais intensa que a curativa, porque agem justamente na fase imediata da alergia. Por outro lado, são menos eficazes no controle da obstrução nasal e do broncoespasmo da asma, característicos da fase tardia da reação alérgica.<sup>3</sup>

Os anti-histamínicos apresentam benefício definido em urticária crônica (prurido) e rinite alérgica sazonal, benefício provável em rinoconjuntivite alérgica, anafilaxia e reações anafilactóides, dermatite atópica e prurido na gestação.<sup>7</sup>

A cetirizina, anti-histamínico de segunda geração, é um racemato que contém quantidades iguais dos enantiômeros levocetirizina e dextrocetirizina.<sup>8,9</sup>

A levocetirizina apresenta afinidade pelos receptores H1 duas vezes maior que a cetirizina e é cerca de dez vezes mais potente que a dextrocetirizina.<sup>10</sup> Além disso, a levocetirizina dissocia-se mais lentamente do receptor H1 que a dextrocetirizina.<sup>10</sup>

Os ensaios clínicos disponíveis, que avaliaram eficácia e segurança da levocetirizina, apresentaram diversas limitações metodológicas, como: emprego de placebo como controle,<sup>11-16</sup> omissão de dados sobre abandonos de tratamento<sup>12,15-18</sup> e randomização ou cegamento comprometido.<sup>11,13-19</sup>

Nettis *et al.*, 2006,<sup>11</sup> publicaram resultados de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo 106 pacientes com diagnóstico de urticária idiopática crônica, comparando levocetirizina 5 mg a placebo, ambos por via oral, uma vez ao dia, por um período de sete semanas. Ao final do tratamento, o desaparecimento dos sintomas (prurido e placas) foi observado em 27(50,9%) dos pacientes tratados com levocetirizina e nenhum do grupo placebo (RRA=51%; NNT=1,96; RR=0,49 IC 95%: 0,37-0,65;

$p < 0,0001$ ). Uma semana após a interrupção do tratamento, 12 (22,6%) pacientes do grupo da levocetirizina e 3 (5,7%) do grupo do placebo apresentavam-se assintomáticos (RRA=16,9%; NNT=5,9).

São necessários estudos comparativos adicionais, metodologicamente adequados, cujo controle seja a cetirizina ou a loratadina, nas indicações propostas, para se estabelecer a importância da levocetirizina na terapêutica. Atualmente, além da insuficiência de dados comparativos sobre eficácia e segurança da levocetirizina, o custo diário estimado de tratamento com o novo fármaco, considerando a dose diária definida (DDD), é 39% a 70% mais elevado que o custo diário estimado de tratamento com cetirizina e loratadina, estes já disponíveis como produtos genéricos no Brasil.<sup>20,21</sup>

Última revisão: 23.08.2006

## Referências bibliográficas

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos de Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2006.
2. Lubianca Neto JF. Antialérgicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 329-38.
3. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
4. Criado RFJ, Criado PR, Sittart JAS, Pires MC, Mello JF, Aun WT. Urticária e doenças sistêmicas. Revista da Associação Médica Brasileira set./dez. 1999; 45 (4): 349-56.
5. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 51<sup>th</sup> ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2006. Disponível em: <http://www.bnf.org>.
6. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Boletín Terapéutico Andaluz: Antihistamínicos H<sub>1</sub> de segunda generación. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; Volume 14 Numero 2 del año 1998. Disponível em: <http://www.easp.es/cadime>
7. Ferreira MBC, Wannmacher L. Fármacos utilizados em alergia. Evidências Farmacológico-Clinicas. In: Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente. Rio de Janeiro: ENSP; 2002. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/publico/livro\\_eletronico/INDEX.HTM](http://www.anvisa.gov.br/divulga/publico/livro_eletronico/INDEX.HTM)
8. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Ficha de Novedad Terapéutica: Levocetirizina. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; Numero 6 del año 2003. Disponível em: <http://www.easp.es/cadime>.
9. Levocetirizine. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 129, 2006.
10. Levocetirizine. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICRO-MEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 129, 2006.
11. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Levocetirizine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology* 2006; 154: 533-8.
12. de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatric Allergy Immunology* 2005; 16: 267-75.
13. Potter PC. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy* 2003; 58: 893-9.
14. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, *et al.* Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Oct; 114 (4): 838-44.

**Livraria Científica**  
**ERNESTO REICHMANN**  
Desde 1936 Livros Nacionais e Importados

<p><b>Loja 1</b> R. Dom José de Barros, 158 Centro - SP Tels: (11) 3255-1342/3214-3167 Telefax: (11) 3255-7501 e-mail: loja1@lcer.com</p>	<p><b>Loja 3</b> <a href="http://www.brasilbooks.com">www.brasilbooks.com</a> e-mail: loja3@lcer.com</p>
<p><b>Loja 2</b> R. Pedro de Toledo, 597 V. Mariana - SP Tels: (11) 5575-8283/5082-5060 Telefax: (11) 5575-9037 e-mail: loja2@lcer.com</p>	<p><b>Loja 4</b> R. Martiniano de Carvalho, 1085 Paraíso - SP Tels: (11) 3284-0859/3285-1750 Telefax: (11) 3284-7308 e-mail: loja4@lcer.com</p>

## MICROMEDEX/DRUGDEX

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.

**dot.lib**

(34) 3236-1096 (MG); (11) 3253-7553 (SP);  
(21) 3431-3430 (RJ).

Emails: [celso.carvalho@dotlib.com.br](mailto:celso.carvalho@dotlib.com.br) (MG)  
[marcos.criado@dotlib.com.br](mailto:marcos.criado@dotlib.com.br) (SP)  
[luiz.mauro@dotlib.com.br](mailto:luiz.mauro@dotlib.com.br) (RJ)



15. Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta oto-rhino-laryngologica belg.* 2001; 55: 305-12.
16. Deruaz C, Leimgruber A, Berney M, Pradervand E, Spertini F. Levocetirizine better protects than desloratadine in a nasal provocation with allerg. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Apr; 669-76.
17. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract* 2004 Feb; 58(2) : 109-18.
18. Horak F, Ziegimayer PU, Ziegimayer R, Kavina A, Lemell P. Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 24-31.
19. Devalia JL, de Vos C, Hanotte F, Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56: 50-7.
20. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2006. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
21. Revista Farmacêutica K@iros. Ano XVIII, N° 212, julho 2006.

## Farmacovigilância

### Inibidores da bomba de prótons e nefrite intersticial

A insuficiência renal aguda causada por nefrite intersticial é uma complicação já conhecida do tratamento com omeprazol. Os sintomas apresentados podem ser inespecíficos e incluem mal estar, febre, náusea, letargia, perda de peso, erupção cutânea e eosinofilia. Pacientes que estejam utilizando omeprazol e apresentem estes sintomas devem realizar exame microscópico de urina e avaliação da função renal. Se for observada anormalidade em um ou ambos os exames, o omeprazol deve ser suspenso aguardando avaliação nefrológica.<sup>1</sup> A nefrite intersticial também deve ser considerada se houver elevação inesperada da creatinina sérica.

Desde a publicação de dados sobre indução de nefrite intersticial relacionada ao omeprazol, em 2000,<sup>1</sup> o *Centre for Adverse Reactions Monitoring* (CARM), Nova Zelândia, recebeu 21 notificações adicionais, nove delas em 2005. A nefrite intersticial também foi relacionada ao pantoprazol<sup>2</sup> e lansoprazol;<sup>3</sup> o CARM recebeu três notificações relacionadas ao pantoprazol. Esta reação parece ser rara, porém, atualmente, acredita-se que os inibidores da bomba de prótons sejam a causa mais comum de nefrite intersticial na região de Auckland, Nova

Zelândia, talvez devido à ampla utilização.<sup>4</sup> Por isso, recomenda-se que os prescritores e farmacêuticos estejam vigilantes para a ocorrência desta reação adversa em pacientes sob uso de omeprazol ou outro inibidor da bomba de prótons.

No Brasil, os inibidores da bomba de prótons estão disponíveis, entre outras, sob as marcas: omeprazol - Losec® (Astra Zeneca), Peprazol® (Libbs); lansoprazol - Ogastro® (Abbott), Lanzol® (Aché); pantoprazol - Zurcal® (Novartis), Pantozol® (Altana Pharma).<sup>5</sup>

### Referências bibliográficas

1. Savage R. Omeprazol-induced interstitial nephritis. *Prescriber Update* 2001; n° 20 (Feb):11-13. [www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/omeprazol.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/omeprazol.htm)
2. Pfizer New Zealand Ltd. Somac pantoprazole) tablets data sheet 4 april 2005. [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/somactab.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/somactab.htm)
3. Wyeth (NZ) Limited. Zoton (lansoprazole) capsules data sheet 17May 2002. [www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/z/zotoncap.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/z/zotoncap.htm)
4. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis – report and analysis of 15 cases. *Nephrology* (In Press).
5. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos de Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2006.

Traduzido e adaptado de: Medsafe Pharmacovigilance Team. Proton pump inhibitors and interstitial nephritis. *Prescriber Update* 2006;27(1): in press. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/watchingbriefsJune06.htm>

## Dia-a-Dia

### SI n° 215/2006

#### Pergunta

Solicita estudo comparativo entre omeprazol e esomeprazol injetáveis?

#### Resposta

Os inibidores da bomba de prótons - ex.: omeprazol, esomeprazol (isômero S do omeprazol), pantoprazol e lansoprazol - suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Os fármacos representantes desta classe apresentam eficácia similar entre si, reduzindo em cerca de 95% a produção diária de ácido.<sup>1</sup>

Na literatura consultada, não foi encontrado estudo comparativo entre as formas injetáveis de omeprazol e esomeprazol.

Os estudos disponíveis relacionam-se à forma oral destes fármacos e sugerem eficácia superior do esomeprazol, contudo, os resultados são questionáveis porque as doses comparadas não foram equivalentes e os dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa.<sup>1</sup>

Além disso, o esomeprazol é produzido por apenas um fabricante no Brasil, enquanto que o omeprazol é produzido por vários fabricantes, incluindo medicamentos genéricos. Isso se traduz em custo estimado de tratamento diário mais elevado para o esomeprazol que para o omeprazol, R\$23,17 versus R\$17,13, respectivamente, quando considerado preço de fábrica em região com ICMS de 18%.<sup>2,3</sup>

### Referências bibliográficas

1. Esomeprazole. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Vol. 129, 2006.
2. Norwegian Institute of Public Health.WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2006. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
3. Revista Farmacêutica K@iros. Ano XVIII, n° 210, maio de 2006.