



# FARMACOTERAPÊUTICA

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

Ano VIII - Número 03  
ago/2003 a set/2003  
ISSN 1413-9626

## Talidomida: um medicamento controverso

Apresentamos, abaixo, um texto que discute a reintrodução da talidomida na terapêutica de algumas doenças, entre elas a hanseníase, o câncer e a AIDS. Apesar de não ser um documento oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS), foi desenvolvido por um técnico que faz parte do Grupo de Hanseníase da OMS, e publicado no *WHO Pharmaceutical Newsletter*, revista desta organização.

(\*)

O nosso propósito é gerar uma discussão sobre a utilização da talidomida para estas doenças, as vantagens de sua aplicação na terapêutica e se os benefícios prevalecem sobre os riscos inerentes ao seu uso. Isto se justifica, porque, no Brasil, este medicamento faz parte do

programa do Ministério da Saúde para eliminação da hanseníase, no País. Segundo a Portaria 1.073/GM, de 26 de setembro de 2000, que estabelece as Instruções Normativas para o Controle e Eliminação da Hanseníase, “recomenda-se o uso de talidomida, na dose de 100 a 400 mg, conforme avaliação clínica, para reações do tipo II (eritema nodoso hansenótico).” (\*\*)

Existem outros documentos sobre a talidomida que devem ser considerados. É importante avaliar, continuamente, ancorado por literatura técnico-científica independente e de qualidade, a validade de utilização de um medicamento, buscando uma terapêutica mais racional para o paciente.

## O retorno da talidomida: novos usos e preocupações renovadas

Dr V. Pannikar

Gerente médico, Doenças Contagiosas (Grupo da Hanseníase), OMS

### História

A talidomida, ou á-(N-fitalimido) glutarimida, era comercializada, em 1957, para náusea, no início da gravidez, e, logo, se tornou o ‘fármaco de escolha para tratar mulheres grávidas’. Foi introduzida para o uso geral, no ano seguinte, e amplamente prescrita na Europa, Austrália, Ásia, África e na América.<sup>1</sup> Supunha-se que o fármaco era inofensivo e não foi estabelecida uma dose letal.<sup>2</sup> Contudo, no início dos anos 60, houve o que poderia ser descrito como o pior caso da negligência farmacêutica – descobriu-se que o fármaco estava associado a uma anormalidade congênita, provocando defeitos graves em recém-nascidos de mulheres que usaram a talidomida, durante a gravidez.

Mais de 10.000 casos de defeitos congênitos pela exposição à talidomida foram relatados em mais de 46 países. Crianças nasceram com ausência (amelia) ou com anormalidade (focomelia) das pernas, braços, pés e mãos; defeitos na medula espinhal; fissura no lábio ou palato; ausência ou anormalidade no ouvido externo; coração, rins, anormalidades genitais e formação anormal do sistema digestivo. Estima-se que 40% das vítimas da talidomida morreram dentro do primeiro ano de vida.<sup>3</sup> Hoje são aproximadamente 5.000 sobreviventes da talidomida.<sup>1</sup> A ‘síndrome da talidomida’ provocou uma resposta mundial.

Sistemas de monitoramento e segurança foram instalados para prevenir que outra tragédia como esta acontecesse novamente e o fármaco foi retirado do mercado, em muitos países, em 1961.

### A talidomida na hanseníase

Poucos anos mais tarde, entretanto, a talidomida foi reintroduzida na terapêutica para o tratamento de uma complicação da hanseníase, denominada eritema nodoso hansenótico (ENH). Embora as evidências não estivessem totalmente estabelecidas, tão logo o fármaco foi anunciado como o de escolha para as reações de ENH em hanseníase, as autoridades reguladoras concederam isenção de licença e permitiram aos médicos obter suprimentos limitados de talidomida, sob controle restrito, para uso em pacientes específicos. A efetividade da talidomida em minimizar sintomas do ENH foi principalmente devida à sua ação antipirética. Sua eficácia no controle de neurite, a maior causa de incapacidade permanente em hanseníase, é limitada.

Vários estudos controlados, realizados, nos anos 70, demonstraram que a prednisolona é mais eficaz no controle do ENH e neurite associada.<sup>4-6</sup> Adicionalmente, foi demonstrado que a clofazimina, um fármaco contra

(\*) – Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2003; 2:11-2.

(\*\*) – Ministério da Saúde. Normas Técnicas para Eliminação da Hanseníase no Brasil. Brasília, 2001. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sps/areastecnicas/atds/home.htm>

hanseníase introduzido em uma menor escala no início dos anos 60, tinha ação antiinflamatória. Estudos mostraram que a clofazimina seria o fármaco de escolha para o tratamento de reações crônicas recorrentes de ENH, bem como apresentava efeito contra a hanseníase e suas reações. Além disso, enquanto quase a totalidade dos pacientes que receberam talidomida sofreu recaída, depois da descontinuação do fármaco, nenhum dos pacientes tratados com clofazimina apresentou novas reações de ENH.<sup>9-11</sup> A clofazimina é, atualmente, um componente da terapia com multidrogas (TMD), introduzida pela OMS, em 1981, como o tratamento padrão para hanseníase. A presença de clofazimina na combinação reduziu significativamente a freqüência mundial e severidade de reações de ENH.<sup>12,13</sup>

Hoje, o ENH é uma complicação rara, limitada a uma pequena parcela de pacientes multibacilares. A maioria das reações de ENH é de natureza branda e não requer nenhum tratamento específico, exceto com algum analgésico ou antipirético. Nos casos dolorosos, associado à neurite, o fármaco de escolha é a prednisolona e, para reações crônicas recorrentes, a clofazimina.

### A talidomida para outras indicações

Os pontos acima demonstram que não há lugar para a talidomida no tratamento da hanseníase. Contudo, muitas vezes, esta doença é usada como porta de entrada para reintrodução da talidomida para muitas outras indicações. Milhões de esquemas terapêuticos são prescritos anualmente e quase todos são para doenças que não a hanseníase, incluindo câncer e AIDS. Existem ensaios clínicos limitados, demonstrando a eficácia da talidomida em outras doenças.<sup>14,15</sup> **Cada doença deve ser avaliada particularmente, e a talidomida deve ser utilizada, seguindo restrições rigorosas com relação à disponibilidade. Adicionalmente, deve haver um sistema de monitoramento adequado.** Não há justificativa para a extrapolação de dados do sistema de monitoramento da hanseníase para outras enfermidades. **A comunidade médica que defende o uso da talidomida para outras doenças deveria justificá-lo.** Eles não podem fundamentar suas ações em estudos de hanseníase que são qualquer coisa, menos exaustivos.

### Conclusão

Hoje, um grande número de bebês vítimas da talidomida continua a nascer a cada ano,<sup>16-18</sup> possivelmente, devido à regulamentação insuficiente e ao seu uso difundido sob supervisão inadequada. No Brasil, que tem mais de 1.000 vítimas da talidomida registradas, o último caso

oficialmente conhecido ocorreu, em 1995.<sup>19,20</sup> Há evidências de que uma segunda geração de bebês com deformidades similares estão nascendo de vítimas da talidomida.<sup>21,22</sup> Nos EUA, a indústria *Celgene Corporation* obteve aprovação, junto à FDA (*Food and Drug Administration*), desde 1998, para a comercialização do fármaco para manifestações cutâneas do Eritema Nodoso Hansenótico (ENH) moderado a severo.

Na União Européia, a companhia norte-americana *Phamion Corporation* e sua rival francesa *Laphal* garantiram tanto a condição de medicamento órfão (\*) como sua comercialização para terapia de mielomas múltiplos e para ENH. Atualmente, a União Européia está discutindo sobre o relançamento da talidomida. Qualquer que seja o resultado dessas discussões, não se pode cessar a ênfase de que qualquer benefício potencial com o uso da talidomida deva ser equilibrado com sua toxicidade conhecida, o acompanhamento ético e restrições legais de seu uso. A experiência mostra que é praticamente impossível desenvolver e implementar um mecanismo de vigilância perfeitamente seguro para combater o uso abusivo da talidomida.

### Referências:

1. Thalidomide Victims Association of Canada. What is Thalidomide? TVAC. 1999. September 01. Disponível em: <http://www.thalidomide.ca>
2. James JS. (ATN) Thalidomide and HIV: Background. AIDS Treatment News Issue 1993. 179, July 23. Disponível em: <http://www.aegis.com/pubs/atn/1993/ATN17902.html>
3. Lenz W. The History of Thalidomide. TVAC: Thalidomide Victims Association of Canada, 1999 September 01. Disponível em: <http://www.thalidomide.ca>
4. Dharmendra. Leprosy Volume 1. Bombay, India: Kothari Medical Publishing House; 1978.
5. WHO. The final push strategy to eliminate leprosy a public health problem, questions & answers. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 2003.
6. Ramu G, Iyer CG. Treatment of reactions in leprosy. In: Chatterjee BR, editor. A window on leprosy. Published by Gandhi Memorial Leprosy Foundation; 1978.
7. Browne SG. B 663 – possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy. *Leprosy Review*, 1965; 36:9.
8. Waters MFR. Transactions of the Ninth International Leprosy Congress. *International Journal of Leprosy* 1968; 36: 560.
9. Iyer CG et al. WHO coordinated short term double blind trial with thalidomide on the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous cases. *Bull World Health Org* 1971; 45: 719.
10. Iyer CG, Ramu G. An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Leprosy in India* 1976; 48: 690.
11. Ramanujam K, Iyer CG, Ramu G. Open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction and of sulphone sensitive cases: A preliminary report. *Leprosy Review* 1975; 46 (supplement): 117.
12. Becx-Bluemink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Programme of All Africa Leprosy and



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

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

Secretária:  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

#### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM  
SBS Qd. 01 - Bl. K

Ed. Seguradoras - 8º andar  
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819  
CEP 70093-900 - Brasília - DF

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

- Rehabilitation training Centre (ALERT) in Ethiopia. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 1992; 60(2): 173.
13. Willcox ML. The impact of multidrug therapy on leprosy disabilities. *Leprosy Review* 1997; 36: 350.
  14. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australian Journal of Dermatology* 2002; 43(4): 229.
  15. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: The next "STEP". *The Journal of Investigative Dermatology* 2002; 119: 987.
  16. FDA tries to plug risky drug loopholes. *The Associated Press, ABCNEWS.com*, December 9, 2002. Disponível em: <http://www.boston.com/globe>
  17. Kranish M. New use is found for thalidomide: Fighting cancer. *Boston Globe Online*. 2002, October 20.
  18. 40 years after the thalidomide holocaust: Chemie-Grünenthal still makes a profit on thalidomide. Disponível em: <http://www.thalidomide.org/English/index.htm>
  19. Castilla EE et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54:273.
  20. CEATOX - Centro de Assistência Toxicológica, Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.S.P. Communication. São Paulo, Brazil.
  21. "Second generation" Thalidomide claims. *BBC News, Health*, 2000, October 2.
  22. A curse on my baby. *Sunday Times Focus*, 1997, July 20.

(\*) - Medicamento órfão: designação utilizada pela FDA (*Food and Drug Administration*) relativa a alguns medicamentos e produtos que se mostram eficazes no tratamento ou diagnósticos de doenças ou condições raras (que atingem menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos).

## Medicamentos combinados em doses fixas: considerações e proposta de metodologia de análise

Rogério Hoefler

O Brasil possui um mercado farmacêutico que está entre os dez maiores do mundo e foi alvo, no passado, de registro excessivo de medicamentos de perfil duvidoso de segurança e eficácia. Nesse universo, estão diversas formulações combinadas em doses fixas, que carecem de criteriosa e profunda revisão. Em 1978, por exemplo, 54 (37%) dos 146 medicamentos registrados, no Brasil, eram combinações em doses fixas. Baldy et al observaram, em 1984, que, de um universo de 835 produtos antimicrobianos, 69,2% continham associações de antimicrobianos entre si e(ou) com outros fármacos.<sup>1</sup> Em outubro de 1995, o Grupo de Estudos de Medicamentos Antibióticos (GEMA) concluiu relatório dirigido à Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, no qual apresentaram uma lista de 206 combinações com antimicrobianos, dos quais 174 (84%) foram considerados "indefensáveis".<sup>2</sup> Este relatório foi publicado, em 18 de abril de 1996, por meio da Portaria SVS N° 54.<sup>3</sup>

No início da década de 70, os medicamentos em combinações fixas representavam mais da metade dos produtos farmacêuticos e 40% dos medicamentos mais vendidos nos EUA.<sup>4</sup> Desde então, foi gerada muita controvérsia em relação ao uso desses produtos. Enquanto alguns médicos defendiam ferozmente seu direito de prescrever preparações combinadas,<sup>5</sup> as autoridades reguladoras tentavam restringir o uso. No fim da década de 60, a Academia Nacional de Ciência e o Conselho Nacional de Pesquisa conduziram uma revisão da eficácia de todos os medicamentos, nos EUA, comercializados, entre 1938 e 1962. Eles concluíram que apenas 45 dos 1200 medicamentos combinados em doses fixas poderiam ser classificados como efetivos.<sup>6</sup>

Em 1971, o FDA\* (EUA) publicou, no "*Federal Register*"\*\*, a inclusão de três requisitos fundamentais como parte da política de medicamentos em combinação fixa:

- i. cada componente deve contribuir para o efeito declarado;
- ii. a dose de cada componente deve ser tal que a combinação seja segura e efetiva para uso;
- iii. quando apropriado, e como aplicação especial do primeiro requisito, um componente pode ser adicionado, para aumentar a segurança ou a efetividade do ingrediente ativo principal, ou para minimizar o potencial de abuso deste ingrediente.

A restrição da FDA repercutiu na lista de 250 medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotada, em 1977, que incluiu somente sete medicamentos em combinação. O Conselho Americano sobre Medicamentos declarou, então: "as combinações ou misturas contendo dois ou mais ingredientes ativos em proporção fixa não são recomendadas na maioria dos casos". De fato, a lista dos medicamentos aprovados, em cada país, reflete as seqüências do equilíbrio de forças entre as indústrias farmacêuticas e as autoridades reguladoras e os hábitos de prescrição dos médicos.<sup>7</sup>

Cohen E *et al.*, 2001, observaram que o percentual de combinações em doses fixas, nos EUA, Reino Unido e Israel, foram, respectivamente, 19%, 15% e 4% na categoria cardiovascular, 36%, 38% e 19% na categoria gastrointestinal, e 42%, 38% e 28% na categoria dermatológica. Na categoria anti-infecciosos, a porcentagem dos medicamentos combinados em doses fixas foi baixa e similar nos EUA, Reino Unido e Israel, em 7%, 9% e 5%, respectivamente.<sup>7</sup>

A principal vantagem do tratamento combinado em doses fixas é a melhoria na observância ao tratamento em pacientes sob esquema polimedicamentoso, que são menos predispostos a cumprir o tratamento conforme prescrito.<sup>10</sup> Uma outra possível vantagem do tratamento combinado em doses fixas é o sinergismo. A combinação da trime-toprima com o sulfametoxazol, por exemplo, permite que cada fármaco interfira seletivamente em um dos dois passos sucessivos no mecanismo bacteriano do folato.<sup>11,12</sup> Um aumento na eficácia também pode ser uma vantagem, como na combinação da levodopa com a carbidopa.

O uso desta combinação reduz a dose de levodopa requerida e, portanto, diminui a incidência de efeitos colaterais que ocorrem no sistema nervoso central. A adição de um outro fármaco pode, algumas vezes, minimizar os efeitos colaterais de um medicamento. A amilorida, por exemplo, pode prevenir a hipopotassemia causada pela hidroclorotiazida. O potencial para abuso também pode ser diminuído pela combinação de um fármaco.<sup>7,11,12</sup>

A inflexibilidade das doses e as incompatibilidades farmacocinéticas são as principais desvantagens do tratamento com combinações em doses fixas. O uso de dois fármacos também pode aumentar o risco de reações ad-

versas idiossincrálicas. Adicionalmente, um paciente também pode desenvolver uma reação a um dos componentes de um medicamento combinado. Uma erupção cutânea devida ao sulfametoxazol (esta reação é tipicamente conhecida para este fármaco), na combinação com a trimetoprima, pode levar ao não uso também da trimetoprima. Além disso, em muitos casos, os médicos podem desconhecer os componentes de um medicamento combinado que prescrevem. Como resultado, os sintomas podem ser mascarados, levando a um diagnóstico impreciso. Isto, porque o médico dependerá de um medicamento combinado, de amplo espectro de ação, sem saber qual dos componentes contribui, de fato, para o resultado.<sup>7,11,12</sup>

Para a indústria farmacêutica, é de extrema importância a manutenção de determinada parcela do mercado. Considerando-se a vida finita de uma patente, torna-se estratégica a formulação de uma combinação, que é muito mais difícil de se produzir um genérico do que para uma monodroga, sobretudo, quando o produto apresenta características especiais de liberação. Os fabricantes podem tentar assegurar a posição de mercado, de um medicamento, contra a concorrência, empregando essa estratégia.<sup>11</sup>

Há poucos medicamentos combinados em doses fixas de reconhecido valor terapêutico, como os exemplos: contraceptivos orais, levodopa com inibidores da decarboxilase, pirimetamina com sulfadoxina e beta-lactâmicos com inibidores da beta-lactamase.

No entanto, algumas observações são importantes:

- As combinações em doses fixas podem ter valor em circunstâncias estritas e específicas, mas provavelmente sejam excessivamente prescritas;
- Observa-se o uso difundido e injustificável de combinações em medicamentos de venda sem prescrição, que podem apresentar efeitos adversos incompreensíveis;
- As combinações devem ser usadas apenas se cada componente for necessário para o efeito desejado e se as vantagens superam os riscos adicionados pelo uso de dois ou mais fármacos.

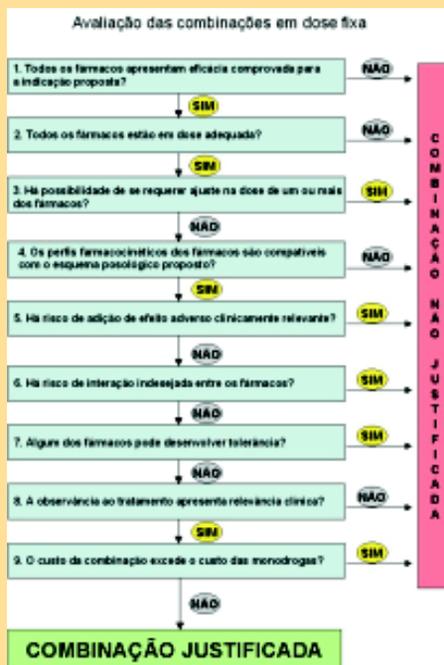
Pode-se considerar que, antes de prescrever medicamentos em combinação, os médicos devem sempre perguntar a si próprios se o paciente necessita de cada fármaco presente em uma combinação particular, ou se somente um componente seria suficiente.<sup>11,12</sup>

Como exemplos de combinações em doses fixas de valor questionável, podemos citar: antiinflamatório não esteroide (AINE) com analgésico, corticosteróide com AINE, antiácidos com dimeticona, multivitaminas, etc.<sup>11,12</sup>

Fundamentado nas referências bibliográficas consultadas,<sup>4,7,10,11,12</sup> sugiro a seguir uma árvore de decisão. Esta pode ser empregada como ferramenta, para a avaliação crítica das combinações em doses fixas, pelos profissionais envolvidos com a utilização de medicamentos.

Esta ferramenta será empregada em pesquisa, em

andamento no Cebrim, em que avaliaremos a racionalidade das principais combinações em dose fixa comercializadas no mercado brasileiro.



Notas:  
 \* FDA: Food and Drug Administration, agência reguladora dos Estados Unidos da América (EUA), similar a Anvisa no Brasil.  
 \*\*Federal Register\*\*: publicação oficial do Governo dos EUA, similar ao Diário Oficial da União, no Brasil.

### Referências bibliográficas:

1. Baldy JL, et al. Estudo crítico sobre os antimicrobianos comercializados no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 1984. 30(11/12): 253-60.
2. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Departamento Técnico-Normativo. Grupo de Estudos sobre Medicamentos Antibióticos. Estudo e recomendações sobre os medicamentos antibióticos. 1995.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria Nº 54, de 18.04.1996, DOU Nº76 de 19.04.1996, Seção 1, p.6663.
4. Drug efficacy study: FDA yields on fixed combinations. *Science* 1971; 172:1013-15.
5. Dollery CT. Pharmacological basis for combination therapy of hypertension. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17:311-23.
6. Crout JR. Fixed combination prescription drugs: FDA policy. *J Clin Pharmacol* 1974; 14:249-54.
7. Cohen E, Goldschmid A, Garty M. Fixed-Dose Combination Therapy in the United States, Britain and Israel. *IMAJ august 2001*. 3:572-4.
8. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
9. Cutler JA. Calcium-channel blockers for hypertension – uncertainty continues. *N Engl J Med* 1998; 338:679-81.
10. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261:3273-7.
11. When are drug combinations justified? *Drug Ther Bull* 1980; 18:37-40.
12. Shenfield GM. Fixed combination drug therapy. *Drugs jun 1982*.

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

**Loja 1**  
R. Dom José de Barros, 158  
Centro - SP  
Tels: (11) 3255-1342/3214-3167  
Telefax: (11) 3255-7501  
e-mail: loja1@lcer.com

**Loja 2**  
R. Pedro de Toledo, 597  
V. Mariana - SP  
Tels: (11) 5575-8283/5082-5080  
Telefax: (11) 5575-9037  
e-mail: loja2@lcer.com

**Loja 3**  
www.brasilbooks.com  
e-mail: loja3@lcer.com

**Loja 4**  
R. Martiniano de Carvalho, 1085  
Paraisópolis - SP  
Tels: (11) 3284-0659/3285-1750  
Telefax: (11) 3284-7308  
e-mail: loja4@lcer.com

### MICROMEDEX/DRUGDEX:

A melhor base de dados norte-americana em medicamentos.  
 CD-ROM Professional Ltda.: 034-236-1096 (MG); 011-289-7628 (SP); 021-567-2229 (RJ). E-mails: celso@triang.com.br (MG); cdromsp@hipernet.com.br (SP); cdromrj@ibm.net (RJ).

# Evidência Farmacoterapêutica

Informação independente para o uso racional de medicamentos

Ano I Nº 01 - 2003

## Etoricoxibe

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

**Evidências clínicas:** O etoricoxibe é eficaz no tratamento da osteoartrite (OA), artrite reumatóide (AR), artrite gotosa aguda, dismenorréia primária e dor aguda relacionada a procedimentos odontológicos simples. Contudo, os ensaios clínicos disponíveis até o momento não apresentam evidências de que o etoricoxibe seja mais eficaz do que os AINE não-seletivos para a COX-2 (ex: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etc.). Além disso, não há estudos comparativos entre o etoricoxibe e outros inibidores seletivos da COX-2 (ex: celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe). O efeito inibitório seletivo sobre a COX-2 pode apresentar vantagem relativa, em relação aos AINE não-seletivos, quanto a toxicidade gastrointestinal. Não obstante, não há evidência de que os eventos renais sejam reduzidos por qualquer inibidor seletivo da COX-2 e o etoricoxibe pode oferecer maior risco de eventos cardiovasculares trombóticos devido sua maior seletividade à COX-2.<sup>6,8-16</sup>

**Classificação ATC:** M01AH - Antiinflamatórios e anti-reumáticos não esteroidais.<sup>1</sup>

**Registro no Brasil:** Arcoxia<sup>®</sup> (Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.); Nº Reg. MS: 1.0029.0035/003-4.<sup>2</sup>

**Registro em Outros Países:** Arcoxia<sup>®</sup> (Austrália, Inglaterra, Suécia, Nova Zelândia).<sup>1,2,5-7</sup>

**Descrição:** Etoricoxibe é um antiinflamatório não esteroidal inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2).<sup>3-15</sup>

**Indicações:** Tratamento sintomático da osteoartrite, artrite gotosa aguda (Austrália,<sup>3</sup> Nova Zelândia,<sup>4</sup> Inglaterra<sup>5</sup>); dismenorréia primária e dor aguda relacionada a procedimentos odontológicos simples (Austrália,<sup>3</sup> Inglaterra<sup>5</sup>), dor musculoesquelética aguda (Nova Zelândia<sup>6</sup>).

**Precauções:** O uso do etoricoxibe não é recomendado em pacientes com doença renal avançada. O monitoramento da função renal deve ser considerado em pacientes com função renal comprometida, insuficiência cardíaca descompensada ou cirrose. Deve-se ter cautela no uso do etoricoxibe em pacientes desidratados. Recomenda-se a reidratação destes pacientes antes do início do tratamento. Em pacientes com edema, hipertensão ou insuficiência cardíaca pré-existente, deve ser considerada a possibilidade de ocorrer retenção de fluidos e exacerbação destes sinais. Devido ao perfil farmacodinâmico dos inibidores seletivos da COX-2, deve-se ter cautela em pacientes com história de doença cardíaca isquêmica. Observa-se um risco potencial de ocorrer perfurações, úlceras e sangramentos gastrointestinais em pacientes com história prévia destes distúrbios e em pacientes com mais de 65 anos de idade. Outras condições predisponentes para eventos gastrointestinais são: colite ulcerativa, tabagismo, uso concomitante de ácido acetilsalicílico ou corticosteróides, alcoolismo e estresse. Recomenda-se a interrupção do tratamento em pacientes com sintomas e(ou) sinais sugestivos de disfunção hepática ou nos quais os testes de função hepática apresentem anormalidade importante. O etoricoxibe deve ser usado com cautela em pacientes que experimentaram prévia crise asmática aguda, urticária ou rinite, precipitadas por salicilatos ou inibidores não-seletivos da ciclooxigenase. Este fármaco pode mascarar sinais de infecção como a febre. Há potencial de exacerbação de distúrbios hemorrágicos.<sup>4,6,8</sup>

**Interações Medicamentosas:** *Varfarina:* Em pacientes sob uso crônico de varfarina, que estejam estáveis, a administração de 120 mg/dia de etoricoxibe pode promover aumento no tempo de protrombina, o que torna necessário o monitoramento deste parâmetro clínico. *Rifampicina:* A coadministração de etoricoxibe com rifampicina, um potente indutor do metabolismo hepático, pode diminuir a ação do etoricoxibe. *Metotrexato:* Deve-se considerar o monitoramento de toxicidade relacionada ao metotrexato quando da administração concomitante deste com o etoricoxibe em doses a partir de 90 mg/dia. *Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA):* Os antiinflamatórios não-esteroidais, incluindo os seletivos para a COX-2, podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos IECA. *Lítio:* Os antiinflamatórios não-esteroidais, incluindo os seletivos para a COX-2, podem aumentar os níveis plasmáticos de lítio. *Ácido acetilsalicílico:* O etoricoxibe pode ser usado concomitantemente com baixas doses de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular, contudo, deve-se considerar um aumento no risco de ulceração gastrointestinal ou outras complicações. *Contraceptivos Oraais:* Um aumento na concentração plasmática de etinil estradiol deve ser considerado quando do uso concomitante com o etoricoxibe na dose de 120 mg/dia.<sup>6,8</sup>

**Gravidez e lactação:** O uso do etoricoxibe deve ser evitado ao final da gravidez devido a inibição da síntese de prostaglandinas, que pode causar fechamento prematuro do *ductus arteriosus*. Seu uso deve ser considerado durante os dois primeiros trimestres da gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Devido aos possíveis efeitos adversos, dos fármacos que inibem a síntese de prostaglandinas, sobre os lactentes, deve-se decidir pela interrupção do medicamento ou da lactação, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.<sup>6,8</sup>

**Contra-indicações:** O etoricoxibe está contra-indicado nos pacientes com doença inflamatória intestinal, insuficiência cardíaca congestiva severa, úlcera péptica aguda ou sangramento gastrointestinal, doença renal ou hepática severa e hipersensibilidade ao etoricoxibe.<sup>6,8</sup>

**Mecanismo de Ação:** A COX-2 induzível é expressa nos sítios de inflamação e sua inibição pelo etoricoxibe e outros AINE é responsável pelas propriedades antiinflamatórias e analgésicas. Os inibidores seletivos da COX-2 também inibem a produção da prostaciclina vascular (PGI<sub>2</sub>), que é um inibidor da agregação

plaquetária e possui ação vasodilatadora. Diferentemente dos AINE convencionais, os inibidores da COX-2 não reduzem a produção endógena do tromboxano A2, um potente ativador e agregador plaquetário, com isso causando uma cascata de eventos potencialmente pró trombóticos que podem levar a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares trombóticos (e.g. infarto do miocárdio, AVC oclusivo).<sup>6,8,15</sup>

**Farmacocinética:** A biodisponibilidade do etoricoxibe após administração oral do comprimido é de pelo menos 80%, não sendo significativamente afetada pelo uso concomitante de antiácidos. O início de ação (analgesia dental), após administração oral de 120 mg de etoricoxibe, é observado entre 25 e 30 minutos e o pico de concentração plasmática ocorre em 1,5 horas; a duração da analgesia é de 12 horas após dose única de 60 mg; doses orais de 5 a 40 mg apresentam pico de concentração plasmática em aproximadamente 1 hora. Cerca de 92% do etoricoxibe se liga a proteínas plasmáticas e o volume de distribuição é de aproximadamente 120 L. Pelo menos 90% do etoricoxibe sofre biotransformação hepática. A principal via metabólica é a 6'-metil-hidroxilação, principalmente pelo citocromo P450 (CYP-3A4). Outros metabólitos incluem o 1'-N-óxido, 6'-ácido carboxílico e 6'-glicuronato hidroxilado. Em uma menor extensão, são também envolvidas na biotransformação as CYP-2D6, CYP-2C9, CYP-1A2, e CYP-2C19. Nenhum metabólito contribui significativamente para a inibição das COX-1 e 2. O etoricoxibe não é um potente indutor ou inibidor da CYP-3A4. O etoricoxibe é excretado na urina (cerca de 70%) e nas fezes (cerca de 20%), principalmente como metabólitos (menos de 2% na forma inalterada). A meia-vida de eliminação é de 22 horas após dose única de 5 a 120 mg em indivíduos saudáveis (farmacocinética linear); a depuração plasmática é de cerca de 50 mL/min.<sup>6,8,9</sup>

**Reações Adversas:** A incidência de complicações trombóticas durante tratamento de osteoartrite com etoricoxibe foi de 3,2% e incluiu infarto do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e ataques isquêmicos transitórios. As seguintes reações adversas foram relatadas em ensaios clínicos em 1% dos pacientes com osteoartrite, artrite reumatóide e dor lombar crônica tratados por até 12 semanas com etoricoxibe: astenia/fadiga, tontura, edema nos membros inferiores, hipertensão, dispepsia, pirose, náusea, cefaléia, alterações das enzimas hepáticas alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST). Embora não publicados nos ensaios clínicos, um estudo de farmacocinética relatou náusea, vômito, pirose e distúrbios no paladar.<sup>6,8-14</sup>

**Posologia:** Dor dental: 120 mg/dia VO (dose única diária); doses superiores (180 e 240 mg) não apresentam benefício adicional). Artrite reumatóide: 90 a 120 mg/dia (dose única diária). Osteoartrite: dose única diária de 30 ou 60 mg é eficaz em pacientes com osteoartrite do joelho (maior eficácia para a dose de 60 mg); a eficácia foi similar com 60 ou 90 mg diárias para o tratamento de osteoartrite.<sup>4,6,8,10-14</sup>

#### Referências Bibliográficas

1. Etoricoxib. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 30.06.2003).
2. PRVS. Produtos e Resoluções em Vigilância Sanitária. São Paulo: Optonline, versão 1.4.3, 2003.
3. Therapeutics Good Administration. Australian Drug Evaluation Committee. 214<sup>th</sup> Meeting Recommendations, 8-9 February 2001. Acessado em 15.05.2003: <http://www.tga.health.gov.au/docs/html/adecc/adecc0223.htm>
4. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, (Edition expires 30.06.2003).
5. Mehta DK. British National Formulary [Internet version]. Edition: 44 september 2002. London: Pharmaceutical Press. Acessado em 25.04.2003: <http://www.bnf.org/>
6. Medsafe - New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. ARCOXIA®. Data Sheet. Information for health professionals. Acessado em 15.05.2003: <http://www.medsafe.govt.nz/search.htm>
7. Läkemedelsverket. Medical Products Agency. Acessado em 15.05.2003: <http://www.mpa.se/produktresume/produktresume.shtml>
8. Etoricoxib. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 30.06.2003).
9. Agrawal NGB, Porras AG, Matthews CZ, Woolf EJ, Miller JL, Mukhopadhyay S, et al. Dose proportionality of oral etoricoxib, a highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2001; 41:1106-1110.
10. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatology 2002; 29(8): 1623-30.
11. Colantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. BMC Family Practice 2002; 3:10. Acessado em 13.05.2003: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/3/10>.
12. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomized double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 22 June 2002; 321: 1488-1492.
13. Gotteidiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. Rheumatology 2002; 41:1052-1061.
14. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. Curr Med Res Op 2002; 18(2):49-58.
15. Day R. Another selective COX-2 inhibitor: more questions than answers? [letter] J Rheumatology 2002; 29(8): 1581.
16. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evana J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:201-210.

★★★★★ **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

#### Realização:



Conselho  
Federal de  
Farmácia



CEBRIM  
Centro Brasileiro de  
Informação sobre  
Medicamentos

#### Apoio:

Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal  
Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal  
Associação Médica de Brasília

O boletim Evidência Farmacoterapêutica é uma publicação bimensal elaborada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) - Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). O objetivo desta publicação, de caráter orientativo, é fornecer informações independentes que favoreçam a utilização racional dos medicamentos novos. As informações contidas neste boletim devem ser submetidas à avaliação e à crítica do prescriptor, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente. **Coordenação:** Dr. Rogério Hoefler. **Consultores:** Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cesar M. Schleicher, Dr. Carlos Cesar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória Silva, Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Dr. Mauro Birche de Carvalho, Dr. Tarcisio José Palhano. **Estagiários:** Ana Paula Paz de Lima e Marcus Tolentino Silva. **Informações adicionais:** End: SBS Quadra 01 Bloco K Ed. Seguradoras 8º andar Brasília - DF 70093-900; Tel: (61) 321-0555 / 321-0691 Fax: (61) 321-0819; Correo eletrônico: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br). **Versão eletrônica:** <http://www.cff.org.br/cebrim>.