



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

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XIV • Números 05 e 06 • set-dez/2009

Distúrbio de Hiperatividade e Déficit de Atenção

Camila Diniz Dias e Rogério Hoefler

Introdução

A prescrição de fármacos para tratar distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (DHDA), em especial os psicoestimulantes metilfenidato e dexanfetamina, é crescente em várias partes do mundo.¹⁻⁶

Referindo-se ao aumento do uso de metilfenidato na Austrália, Adler (1995) afirma que é como se houvesse uma “epidemia” da doença naquele país. A explicação para esse aumento súbito de prescrição seria uma ampla publicidade na mídia.⁶

O consumo de metilfenidato nos EUA cresce a cada ano e hoje representa cerca de 80% de todo metilfenidato consumido no mundo.⁷

No Brasil, seguindo a tendência mundial, o consumo também está crescendo ao longo dos anos. Em 2007, foram vendidas quase 1.150.000 caixas de metilfenidato.⁷

A prevalência estimada do DHDA muda de acordo com o critério de diagnóstico usado em determinada população,⁹ variando de 1,7% a 16,0%. Na população de escolares dos Estados Unidos, por exemplo, é de 3% a 5%. O problema é mais prevalente em meninos do que em meninas, na proporção de 3:1 a 4:1, embora a proporção de gênero possa apresentar viés pois o critério diagnóstico é mais apropriado para comportamentos de meninos.⁸⁻¹⁰

Caracterização e diagnóstico

O distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (DHDA), também conhecido como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), caracteriza-se por padrão persistente de desatenção, hiperatividade e impulsividade^{1,8,9} mais frequente e grave do que tipicamente observado em pessoas de comparável nível de desenvolvimento.^{8,9}

As causas do DHDA são desconhecidas,^{8,9} e o diagnóstico requer que os sintomas estejam presentes há pelo menos seis meses, geralmente antes de sete anos de idade. São observadas perturbações sobre atividade social, escolar e ocupacional, sem outras doenças psiquiátricas que as expliquem. Outras condições podem ocorrer concomitantemente, tais como comportamento desafiador, distúrbio de conduta, ansiedade e depressão.^{1,8,9}

Contudo, há controvérsias na literatura científica internacional sobre o DHDA, visto que o diagnóstico é

clínico e não há medidas objetivas que o confirmem.^{8,9,11} Isto representa um grave problema na caracterização do distúrbio, pois os diagnósticos podem ser superestimados, com consequente excesso de prescrição de medicamentos específicos, particularmente metilfenidato.⁹

Adler (1995) discute a dificuldade em diagnosticar a doença e tomar decisões com base em comentários como “a criança parece não ouvir quando se fala diretamente com ela” ou “a criança fala excessivamente”.⁶

Além disso, uma eventual resposta positiva com o uso de psicoestimulantes não confirma o diagnóstico de DHDA. De fato, crianças consideradas “normais” demonstraram melhora em desempenho cognitivo e comportamental com o emprego desses fármacos, mas isto não justifica seu uso com tal finalidade sem um diagnóstico preciso de DHDA.⁹

Prognóstico e objetivos do tratamento

Mais de 70% das crianças com DHDA conservam as características do distúrbio na adolescência, até 65% dos adolescentes continuam com o problema na idade adulta^{8,9} e esses são frequentemente associados a contínuos problemas emocionais e sociais, uso de substâncias entorpecentes, envolvimento com crime e desemprego.^{1,3}

Os objetivos do tratamento são reduzir desatenção, hiperatividade e impulsividade, e melhorar os aspectos psicossociais e educacionais em crianças e adolescentes que sofrem deste mal, com mínimos efeitos adversos.⁸

Tratamento não farmacológico

Os tratamentos não farmacológicos para DHDA incluem uma gama de intervenções sociais, psicológicas

NESTE NÚMERO

- Distúrbio de Hiperatividade e Déficit de Atenção
- **Evidência Farmacoterapêutica:** Bromidrato de darifenacina para o tratamento de síndrome da bexiga hiperativa
- **Farmacovigilância:** Sitagliptina: riscos superam benefícios
- **Dia-a-dia:** O medicamento Epativan B6® é indicado no tratamento de ressaca?



e comportamentais. Intervenções na dieta são geralmente usadas quando determinados alimentos agravam a hiperatividade.¹ Estudos sugerem uma relação entre a ingestão de corantes artificiais de alimentos e sintomas de hiperatividade em algumas crianças mais novas.⁸

Nas intervenções psicossociais e psicoeducacionais dirigidas a pais e crianças, pode-se realizar terapia familiar, abordagem que objetiva melhorar os cuidados à criança e ajudar a família a lidar com o distúrbio.⁹

Terapia comportamental é efetiva para aproximadamente 75% dos casos de crianças com diagnóstico de DHDA.¹²

Tratamento farmacológico

Diferentes fármacos foram propostos para DHDA: atomoxetina, metilfenidato, dexanfetamina, pemolina, nicotina, fenilalanina, clonidina e antidepressivos tricíclicos.⁹ Contudo, geralmente, os indicadores empregados para testar os benefícios dos tratamentos são limitados, predominando as escalas que medem comportamento, o que dificulta a avaliação da eficácia terapêutica.

Além da eficácia/efetividade, a escolha de um medicamento deve levar em consideração as comorbidades (tais como distúrbios de tique, síndrome de Tourette^a e epilepsia), efeitos adversos de cada medicamento, potencial de abuso, preferências das crianças e dos pais.^{1,13}

Aproximadamente metade das crianças tratadas com psicoestimulantes requer continuidade de tratamento na adolescência,^{9,13} que geralmente se estende à vida adulta.¹³

A *University of British Columbia* realizou revisão dos ensaios clínicos randomizados, de prazos curto (menos de 1 ano), médio (1-2 anos) e longo (mais de 2 anos), para avaliar os benefícios e danos dos psicoestimulantes mais usados. Em crianças portadoras de DHDA, os psicoestimulantes melhoraram os índices de comportamento hiperativo/impulsivo, julgados por pais e professores, contudo, não melhoraram os níveis de ansiedade e aproveitamento escolar. Por outro lado, com três anos de uso, esses fármacos diminuíram a altura e o peso das crianças e não alteraram a incidência de delinquência ou de uso de substâncias de abuso. Além disso, não foi encontrado estudo que revelasse seus efeitos em longo prazo para parâmetros bioquímicos padrões, qualidade de vida, conclusão escolar, desempenho no trabalho, longevidade e saúde futura.

Ao final, recomendou-se a realização de ensaios clínicos randomizados de longo prazo para avaliarem tais efeitos.⁵

Com base em revisão das evidências disponíveis, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), do Reino Unido, concluiu que metilfenidato, atomoxetina e dexanfetamina são eficazes no controle dos sintomas de DHDA quando comparados a não tratamento.¹ Atualmente, o órgão recomenda o tratamento farmacológico como primeira escolha em crianças em idade escolar e pessoas jovens com DHDA grave.¹⁴

Os psicoestimulantes devem ser prescritos somente para crianças com sintomas graves e persistentes e quando o diagnóstico de DHDA for confirmado por um especialista. Metilfenidato e atomoxetina são usados para o manejo de DHDA em crianças e adolescentes, como parte de um programa de tratamento. Dexanfetamina é uma alternativa, em crianças que não respondem a outros fármacos.¹³

A eficácia de longo prazo ainda é desconhecida para os medicamentos usados em DHDA,^{8,9} embora as pessoas com o distúrbio provavelmente necessitarão de tratamentos prolongados.⁸ São necessárias mais evidências dos benefícios e dos possíveis danos destes medicamentos antes que seja recomendado tratamento prolongado.^{5,14}

Metilfenidato

Entre os fármacos mais estudados no tratamento de DHDA, metilfenidato é o único registrado no Brasil.¹⁵ Este psicoestimulante está associado a aumento no bloqueio dos transportadores de dopamina e desempenha também papel na modulação de noradrenalina.⁴

Em adultos, a comparação de metilfenidato com placebo mostrou resultados contraditórios. Em crianças, metilfenidato reduziu distúrbios de comportamento durante o curso da terapia.⁹

Metilfenidato é indicado como parte de um programa de tratamento para DHDA em crianças a partir de seis anos de idade, adolescentes¹⁶ e adultos, contudo, é crescente seu uso não aprovado (*off label*) em crianças com menos de seis anos.² Para pacientes que utilizam metilfenidato por longo prazo (por exemplo, mais de 1 ano), os médicos devem interromper o tratamento periodicamente, pelo menos uma vez ao ano, para reavaliar a necessidade de sua continuidade.¹⁴

^a Síndrome de Tourette ou Síndrome de Gilles de la Tourette, caracteriza-se por tiques faciais e vocais com início na infância, progredindo para movimentos em abalos generalizados em qualquer parte do corpo, com ecolalia (repetição mecânica de palavras ou frases que ouve) e coprolalia (tendência incontrolável a usar palavras obscenas).



CFF – 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) 3255-6550
 Fax: (61) 3321-0819
 CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
 home page: <http://www.cff.org.br>



Como efeitos adversos, o metilfenidato pode causar dor abdominal, náusea,^{1,4,13} vômito, xerostomia,¹³ anorexia,^{4,8,13} redução da taxa de crescimento afetando o peso e a altura,⁸ taquicardia,^{1,13,16} palpitação,^{1,13} arritmias, alterações na pressão arterial, tosse, tiques,¹³ insônia,^{1,4,8} entre outros. Insônia e diminuição de apetite são diretamente proporcionais à dose do medicamento.⁴

Alucinações em crianças tratadas com metilfenidato são de origem visual e tátil, geralmente envolvendo insetos, cobras ou vermes. Os pais devem ser orientados para que estejam alertas a qualquer sinal de alucinação. Se ocorrerem alucinações em curto prazo, deve-se reavaliar os benefícios do tratamento porque ainda não são conhecidos os efeitos de longo prazo.¹¹

A frequência dos efeitos adversos varia de 15% a 37% com baixas doses de metilfenidato e de 10% a 40% com altas doses. O tratamento de curto prazo (semanas a meses) mostrou-se mais custo-efetivo.⁹

A dose tóxica de metilfenidato não foi estabelecida e não há evidência de que sofra variação de acordo com a idade do paciente. Exemplos de sintomas de toxicidade incluem agitação moderada a grave, alucinações, movimentos musculares anormais, perda da consciência e convulsões.⁴

O metilfenidato é contraindicado para pacientes que sofrem de ansiedade ou agitação, depressão grave, idéias suicidas, tiques ou história familiar de síndrome de Tourette, dependência a álcool ou substâncias de abuso, psicoses, hipertireoidismo, doenças cardiovasculares e durante a amamentação.¹³

Dados do *Medwatch*, sistema de farmacovigilância da *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA, confirmaram que o metilfenidato aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca, causa graves efeitos adversos cardiovasculares e está associado a várias fatalidades. Metilfenidato expõe o paciente a riscos desproporcionais em casos de prescrição excessiva, em particular em crianças que sejam naturalmente agitadas, impetuosas ou turbulentas,¹² mas que não tenham diagnóstico de DHDA.

Em fevereiro de 2006, um comitê da FDA examinou 160 relatos de mortes de pacientes que utilizavam metilfenidato, contidos na base de dados do *Medwatch*. Entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003, foram registradas 8 mortes súbitas, imediatamente ou até 24 horas após colapso, envolvendo pacientes não expostos a outras substâncias passíveis de causar tal efeito. As vítimas eram uma mulher de 42 anos e sete crianças com idade de 9 a 14 anos, que foram tratadas com metilfenidato por dois meses a dez anos. Três das crianças apresentavam história de distúrbios cardiovasculares. Antes de 1999, foram publicados 10 relatos de morte súbita em pacientes que faziam tratamento com metilfenidato. Oito casos graves de eventos cardiovasculares não fatais foram relatados entre 1999 e 2003 em crianças com idade média de 11 anos. Este risco de morte associado ao metilfenidato é mais uma razão para que seja reservado para tratamento de pessoas que realmente requeiram tal medicamento.¹⁶

Segundo o NICE, de acordo com evidências de estudos randomizados, de curto-prazo, controlados com placebo, o tratamento com metilfenidato é efetivo na redução dos sintomas de DHDA em crianças que fazem uso prolongado do medicamento.¹ O Comitê de Produtos

para Uso Humano, da *European Medicines Agency* (EMA) concluiu, com base em dados recentemente avaliados, que os benefícios de metilfenidato continuam a se sobrepor aos riscos quando utilizado para a indicação aprovada.¹⁴

Em suma, o metilfenidato somente deve ser utilizado como último recurso em algumas crianças cujo comportamento permanece impulsivo e com impacto negativo na vida social, escolar e familiar, e quando a terapia não farmacológica não produzir resultados.¹²

Considerações finais

O distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção causa transtornos para os pacientes e indivíduos de sua convivência, porém, o diagnóstico é difícil, impreciso e exige cautelosa abordagem multidisciplinar.

Intervenções não farmacológicas podem ser efetivas e devem ser tentadas sempre que possível.

Quando o uso de um estimulante central for justificado, o metilfenidato parece ser a melhor opção. Contudo, deve-se considerar que o metilfenidato está associado a efeitos adversos relevantes e não se dispõe de evidências robustas de efetividade e segurança de seu uso por longo prazo.

Referências bibliográficas

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Review of Technology Appraisal 13: Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Issue date: March 2006. Review date: March 2009. Disponível em: www.nice.org.uk Acesso em: 01.09.2009.
2. Oestreicher N, Friedman GD, Jiang SF, Chan J, Quesenberry C, Habel LA. Methylphenidate use in children and risk of cancer at 18 sites: results of surveillance analyses. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16: 1268-1272.
3. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and Diversion of Stimulants Prescribed for ADHD: A Systematic Review of the Literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(1): 21-31.
4. Scharman EJ, Erdman AR, Coughlin DJ, Olson KR, Woolf AD, Caravati EM, et al. Methylphenidate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* 2007; 45: 737-752.
5. Therapeutics Initiative. What is the evidence for using CNS stimulants to treat ADHD in children? *Therapeutics Letter* 2008 March-May; 69: 1-2. Disponível em: <http://www.ti.ubc.ca/letter69> . Acesso em: 01.09.2009.
6. Adler R. Stimulant treatment for ADHD: a comment. *Australian Prescriber* 1995; 18: 64. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/> . Acesso em 13.10.2009.
7. Itaborahy C. A Ritalina no Brasil: uma década de produção, divulgação e consumo. Dissertação (mestrado). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. Orientador: Francisco Ortega; 2009. Disponível em: http://www.tesesims.uerj.br/lildbi/docsonline/pdf/itaboray_claudia.pdf. Acesso em: 09.12.2009.
8. Keen D and Hadjiloumi I. ADHD in children and adolescents. *BMJ Clinical Evidence* 2008; 10: 312.
9. Wannmacher L. DHDA: correto diagnóstico para real indicação de psicoestimulantes. In: OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados, Brasília, 2006; 3(10):1-6. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v3n10_dhda_psicoestimulantes.pdf Acesso em: 09.12.2009.
10. Hazell P. Stimulant treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Australian Prescriber* 1995; 18: 60-3. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/> . Acesso em 13.10.2009.
11. Prescrire's Spotlight. Hyperactivity in children: risk of hallucinations



with methylphenidate. Prescrire International 2006 Sept. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 30.07.2009.

12. Prescrire's Spotlight. Hyperactivity in children with attention deficit disorder: methylphenidate only as a last resort. Prescrire International 2006 June. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 29.07.2009.
13. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 57th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 30.07.2009.
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Methylphenidate: updated guidance on safe and effective use in ADHD. Drug Safety Update 2009 March; 2(8): 2-4.
15. HIS-PROD Medicamentos - Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline, 2009. Disponível em <http://www.i-helps.com>. Acesso em: 09.12.2009.
16. Methylphenidate: cardiac risks. Prescrire International 2006 Aug; 15(84): 138. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 29.07.2009.

Evidência Farmacoterapêutica^b

Bromidrato de darifenacina para o tratamento de síndrome da bexiga hiperativa

Enablex® (Novartis); comprimidos revestidos de liberação prolongada, com 7,5 mg e 15 mg.¹

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

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é caracterizada por episódios de urgência, com ou sem incontinência urinária por urgência (IUU), geralmente combinada com aumento da frequência de micções (mais de oito por dia) e/ou noctúria.²⁻⁶ Para receber essa designação, o distúrbio não pode ter causa conhecida; logo, devem ser descartados os referidos sinais e sintomas provocados por doença neurológica (como esclerose múltipla), diabetes melito e infecção no trato urinário.^{2,3} Nesses casos, recomenda-se tratamento estabelecido para a doença de base e, se necessário, para os sinais e sintomas.⁷

A fisiopatologia da SBH ainda não foi completamente elucidada; contudo, é reconhecido o envolvimento do sistema nervoso autônomo sobre a função da bexiga e do músculo detrusor,^{2,3,8} uma vez que os sinais e sintomas observados na SBH podem ser provocados pela hiperatividade do detrusor, a qual pode ter causa neurogênica, idiopática ou ainda ser induzida por irritação da bexiga por infecção, cálculo ou tumor.⁷ O termo SBH usualmente se refere ao tipo idiopático de hiperatividade do detrusor.⁴

A prevalência da SBH varia de 16% a 45% em adultos, independente do gênero, e aumenta com o avanço da idade.^{2,5,8} Estima-se que 33% dos indivíduos com SBH apresentam episódios de IUU,⁹ que são mais comuns em mulheres, principalmente entre 65 e 74 anos. Em homens, é mais comum a SBH sem episódios de IUU, e a prevalência aumenta ainda na juventude, entre 25 e 34 anos.⁵

Os sintomas da SBH afetam a qualidade de vida no que se refere a aspectos sociais, psicológicos, físicos, domésticos, profissionais, sexuais, além de interferirem na qualidade do sono e diminuir a autoestima.^{8,9}

Apesar das limitações metodológicas, a aplicação de questionários que utilizam escala para avaliar a intensidade de sinais, sintomas e qualidade de vida, permite quantificar o impacto dos sintomas urinários e fornece uma medida útil para monitorar o tratamento de pacientes com SBH. Os questionários ICIQ (*International Consultation on Incontinence Questionnaire*) e KHQ (*King's Health Questionnaire*) estão entre os recomendados, pela confiabilidade que oferecem à avaliação da melhora na qualidade de vida em mulheres com incontinência urinária.¹⁰⁻¹²

O tratamento inicial da SBH baseia-se em condutas não-farmacológicas, como disciplina da bexiga e restrição do consumo de cafeína e álcool; se insuficientes, adota-se conduta farmacológica, principalmente com o uso de anticolinérgicos.^{2-4,8,10} A contração do detrusor é regulada pela via parassimpática do sistema nervoso autônomo e mediada pela interação da acetilcolina nos receptores muscarínicos da bexiga. Os anticolinérgicos bloqueiam a ativação desses receptores e inibem a contração espontânea do detrusor sobre a bexiga.⁴

Receptores muscarínicos são encontrados em outros órgãos, como intestino, glândulas salivares e ducto lacrimal;³ por isso, a inespecificidade de fármacos anticolinérgicos está relacionada a efeitos adversos como constipação intestinal, xerostomia, ressecamento ocular, visão borrada e náusea.²⁻⁴ Na bexiga, são encontrados receptores muscarínicos M2 e M3; os M2 são mais abundantes, no entanto, é o subtipo M3 o principal responsável pela contração do órgão.⁸ Anticolinérgicos com maior especificidade para receptores M3, e liberação prolongada, são estratégicos para melhorar a relação benefício/risco do tratamento farmacológico.⁴

Oxibutinina e tolterodina, primeira e segunda escolhas no tratamento da SBH, respectivamente, não são antagonistas específicos de receptores M3.¹³ Tolterodina apresenta perfil um pouco melhor em relação aos efeitos adversos;² no entanto, oxibutinina é mais custo-efetiva.^{2,10}

Darifenacina é um antagonista específico para receptores muscarínicos M3 que, supostamente, apresenta melhor perfil no que diz respeito aos efeitos adversos.

Os principais ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram eficácia e segurança de darifenacina no tratamento da SBH compararam-na a placebo. Como desfecho primário,

^b A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dr. Marcus Tolentino Silva e Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Júlia Souza Vidal.

^c 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.



foram avaliados: redução dos episódios de IUU/semana, parâmetros urodinâmicos e redução do tempo entre a primeira sensação de urgência e o esvaziamento da bexiga. É questionável a relevância clínica desses dois últimos desfechos.¹⁰ Não foi encontrado ECR publicado que avaliasse melhora na qualidade de vida como desfecho primário.

Os ECR encontrados incluíram apenas indivíduos com SBH associada à IUU, o que limita a aplicação dos resultados na maioria dos pacientes por não apresentarem este sinal.¹⁴⁻¹⁹

Além disso, os ECR publicados que avaliaram a eficácia de darifenacina foram realizados em período curto (12 semanas). Como SBH é uma doença crônica, são necessários estudos com períodos mais longos. Os resultados apresentados nos ECR são estatisticamente significativos quando comparados a placebo; no entanto, os benefícios absolutos podem ser pequenos.²⁰

O único estudo encontrado em que a darifenacina foi comparada a oxibutinina apresentou limitações metodológicas importantes que impossibilitam conclusões significativas (estudo cruzado; n = 65; tempo de tratamento de apenas 7 dias, com intervalos de 14 dias – washout).¹⁴

Em um estudo de seguimento, aberto, não-comparativo, com duração de dois anos,¹¹ foi aplicado o questionário KHQ a 716 pacientes com SBH e IUU provenientes de três ECR de 12 semanas. As doses de darifenacina empregadas foram de 7,5 ou 15 mg/dia, conforme necessidade individual. A extensão do tratamento associou-se com a manutenção da melhora já apresentada pelos pacientes ao final dos ECR. Foi observada melhora significativa dos pacientes para os desfechos: impacto da incontinência, extensão da gravidade, limitações para realizar atividades cotidianas, limitações físicas, limitações sociais e emoções.

Nos ECR analisados,¹⁴⁻¹⁹ os efeitos adversos dose-dependentes da darifenacina mais relatados foram: xerostomia (17,5% a 95%), constipação (13,9% a 43%), dispepsia (1,7% a 12,5%) e cefaléia (0,9% a 9%).

A eficácia da darifenacina em reduzir episódios de IUU é dose-dependente, porém, os riscos de efeitos adversos também o são; para a dose de 30 mg/dia, os riscos superam os benefícios.

Uma análise independente sobre darifenacina concluiu que o fármaco apresenta pouca ou nenhuma vantagem terapêutica sobre oxibutinina, além de ser mais oneroso.²¹ No Brasil, o custo médio para aquisição de quantidade de oxibutinina para um mês de tratamento, em comprimido de liberação imediata, é de cerca de R\$ 60,00; para darifenacina, em comprimido de liberação prolongada, o valor é de aproximadamente R\$ 153,00, ou seja, cerca de 160% mais caro.²²

Enquanto não se dispuser de estudos comparativos adequados, o uso da darifenacina deve ser reservado a casos em que a primeira e a segunda linhas do tratamento de síndrome da bexiga hiperativa (oxibutinina e tolterodina) não sejam efetivas.

Última revisão: 21.09.2009

Referências bibliográficas

1. HIS-PROD Medicamentos - Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline, 2009. Disponível em <http://www.ihelps.com>. Acesso em: 15.07.2009.
2. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Morris A. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
3. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
4. Kuteesa W, Moore K. Anticholinergic drugs for overactive bladder. Australian Prescriber 2006; 29:22-24. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/>. Acesso em: 17.07.2009.
5. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol 2003; 20:327-336.
6. Dicionário Médico Ilustrado Dorland. 28ª ed. São Paulo: Manole; 1999.
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
8. Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/>. Acesso em: 17.07.2009.
9. Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. Urology 2004; 64 (Suppl 6A): 2-6.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Incontinence: the management of urinary incontinence in women; 2006 Oct. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/>. Acesso em 15.07.2009.
11. Dwyer P, Kelleher C, Young J, Haab F, Lheritier K, Ariely R, et al. Long-term benefits of darifenacin treatment for patient quality of life: results from a 2-year extension study. Neurourol Urodyn 2008; 27:540-547.
12. Abrams P, Kelleher C, Huels J, Quebe-Fehling E, Omar MA, Steel M. Clinical relevance of health-related quality of life outcomes with darifenacin. BJU Int 2008; 102:208-213.
13. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2009. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
14. Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. Eur Urol 2005; 48:102-109.
15. Chapple C, DuBeau C, Ebinger U, Rekedal L, Viegas A. Darifenacin treatment of patients ≥65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. Curr Med Res Opin 2007; 23(10):2347-2358.
16. Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. Eur Urol 2004; 45(4):420-429.
17. Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lheritier K. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. Int Urogynecol J 2006; 17:239-247.
18. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. BJU Int 2005; 95:580-586.
19. Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinzoniz M, Rekedal L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M3 selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. Int J Clin Pract 2006; 60(1):119-126.
20. World Health Organization. Darifenacin hydrobromide for overactive bladder: what clinical advantage? WHO Drug Information 2006; 20(4): 258-259. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14182e/s14182e.pdf>. Acesso em: 21.09.2009.
21. Therapeutics Initiative. Is newer better? News drugs for treatment of overactive bladder. Therapeutics Letter 2007 Sept-Oct; 66: 1-2. Disponível em: <http://www.ti.ubc.ca/letter66>. Acesso em 17.07.2009.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Página da Internet]. Lista de preços de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acesso em: 28.07.2009.



Farmacovigilância

Sitagliptina: riscos superam benefícios^d

Em outubro de 2008, ao analisar o pedido da *la revue Prescrire*, revista independente francesa, a *European Medicines Agency* (EMA) realizou uma revisão dos efeitos adversos alérgicos da sitagliptina, um agente redutor da glicose sanguínea empregado no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2.

A EMA tem recebido notificações de reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema e reações cutâneas) que ocorreram durante o primeiro trimestre de tratamentos com sitagliptina. Alguns casos ocorreram com a primeira dose.

Foram relatados oito casos de reações cutâneas, dos quais seis foram considerados graves. Destes, três casos foram de síndrome de Stevens-Johnson, rachaduras esfoliativas e um caso de eritema multiforme.

Considerando a limitada eficácia da sitagliptina, expor pacientes a estes riscos não é justificável, sendo melhor opção utilizar antidiabéticos orais já estabelecidos, tais como metformina e glibenclâmida.

Referências

1. European Medicines Agency "CHMP variation assessment report – Januvia®" 24 January 2008 + letter to Prescrire 6 October 2008: 3 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Sitagliptin" Prescrire International 2008; 17(93): 12-15.

Texto traduzido e adaptado de: Sitagliptin: serious allergies; risks greater than benefits. Prescrire International 2009 June; 18 (101): 123. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>. Acesso em: 15.10.2009.

Dia-a-Dia

SI nº 181 / 2009

PERGUNTA

O medicamento Epativan B6® é indicado no tratamento de ressaca?

RESPOSTA

O medicamento Epativan B6® (Grupo Cimed), para administração oral, é composto de adenosina, betaína, citrato de colina, cloridrato de piridoxina e metionina.¹

Adenosina é uma adenina nucleosídica endógena envolvida em muitos processos biológicos; compõe ácidos nucleicos e várias coenzimas.² Na literatura consultada,²⁻⁶ não foi encontrada indicação terapêutica para a adenosina por via oral.

Betaína está naturalmente presente no corpo humano como principal metabólito da colina. Pode ser encontrada, em pequenas quantidades, em alimentos como espinafre, cereais e frutos do mar. Em doses terapêuticas, a betaína facilita a remetilação da homocisteína em metionina, ou seja, é doadora de um grupo metil. Como resultado da metilação, níveis tóxicos de homocisteína são reduzidos em pacientes que sofrem de homocisteinúria.³ Dentre outras indicações, é investigada para o tratamento de esteatose hepática não alcoólica.²

Piridoxina (vitamina B6), é uma vitamina hidrossolúvel envolvida principalmente no metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos.² Dentre outras indicações, a piridoxina é utilizada como estimulante do apetite,⁴ no tratamento de intoxicação por álcool e no alcoolismo, porém, os resultados apresentados nos estudos publicados são controversos, não havendo evidências de sua eficácia.^{2,4}

Metionina é um aminoácido essencial utilizado por via oral no manejo de intoxicações por paracetamol como alternativa à

acetilcisteína. Também é empregada na diminuição do pH urinário e como adjunto no tratamento de distúrbios hepáticos.²

Na literatura consultada,²⁻⁶ não foi encontrada informação sobre o **citrato de colina**.

O tratamento de intoxicação aguda por álcool deve incluir hidratação, controle de náuseas e vômitos e correção do equilíbrio eletrolítico (ex.: hipomagnesemia). Glicose é indicada a pacientes com hipoglicemia; hipotermia e hipotensão devem ser corrigidas quando presentes.²

Portanto, até o momento, não há evidências científicas suficientes para indicar o medicamento Epativan B6® para o tratamento dos sintomas causados por intoxicação alcoólica aguda.

Respondido em: 04.05.2009

Referências

1. HIS-PROD Medicamentos - Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline. Disponível em <http://www.ihelps.com>. Acesso em: 28.04.2009.
2. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, 2009. Disponível em: www.portal-dapesquisa.com.br. Acesso em 28.04.2009.
3. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado, 2009. Disponível em <http://www.portal-dapesquisa.com.br>. Acesso em 28.04.2009.
4. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2007. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, 2007.
5. Klasco RK (Ed): USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Vol. 1, 2007.
6. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 57th. ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing; 2009. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 28.04.2009.

^d Avaliação independente da sitagliptina (Januvia® - Merck Sharp & Dohme) foi publicada neste boletim (ver seção Evidência Farmacoterapêutica da edição Ano XII • Número 06 • nov-dez/2007)