



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

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XV • Número 02 • mar-abr/2010

Condutas fundamentadas em evidências e a atuação do farmacêutico

Rogério Hoefler e Elios Jayme Monteiro Salgues

Os tratamentos devem ser oferecidos não porque eles deveriam funcionar, mas porque de fato funcionam.

L.H. Opie¹⁸

Introdução

A prática clínica sem a fundamentação da evidência externa corre o risco de tornar-se desatualizada e não-razional, em detrimento dos pacientes. Não se admite mais a antiga afirmação “na prática, a teoria não funciona”, pois que a “teoria” está, na atualidade, sendo construída e avaliada para possibilitar condutas adequadas que beneficiem os pacientes a elas submetidos. Porém, o conservadorismo e o comodismo fazem com que perdurem práticas estabelecidas, mesmo que estas sejam, comprovadamente, ineficazes ou prejudiciais.¹

Frequentemente, o farmacêutico é consultado por outros profissionais da saúde para dar assistência no cuidado de um paciente individual; além disso, normalmente, ocupa posições de decisão na elaboração de listas de medicamentos para uso em muitos pacientes, como é o caso das comissões de farmácia e terapêutica.² Para cumprir tais funções, o farmacêutico, além de formação apropriada, precisa recorrer a fontes de informação sobre medicamentos e terapêutica. Logo, a qualidade dessas fontes pode influenciar o cuidado e, conseqüentemente, o modo como os medicamentos são utilizados.^{3,4}

Dessa forma, o farmacêutico deve ser cuidadoso e crítico em relação à literatura, ao invés de simplesmente aceitar passivamente as conclusões dos autores.²

Em edições anteriores deste boletim,^{3,4} foram discutidas e apresentadas diversas fontes de informações sobre medicamentos, previamente avaliadas, que podem ser úteis no dia-a-dia dos profissionais da saúde. Nesta edição, abordaremos as condutas fundamentadas em

evidências, como suporte aos profissionais da saúde, em especial o farmacêutico, para a seleção e o uso racional de medicamentos.

As práticas do mercado farmacêutico e a necessidade da seleção de medicamentos

O tratamento farmacológico pode ser considerado uma das intervenções com melhor relação custo-benefício no sistema de cuidados à saúde, em termos de alívio de dores, de sofrimento e até prevenção da morte, e pode contribuir para a economia dos limitados recursos disponíveis em saúde pública.⁵ Contudo, diversos fatores podem interferir na utilização dos medicamentos, prejudicando o melhor aproveitamento dos benefícios esperados.

NESTE NÚMERO

- Condutas fundamentadas em evidências e a atuação do farmacêutico.
- **Evidência Farmacoterapêutica** - Dabigatrana para a prevenção primária do tromboembolismo, após artroplastia eletiva de joelho ou quadril.
- **Farmacovigilância** - Finasterida: risco potencial de câncer de mama em homens.
- **Dia-a-dia**: uso de equipo com fotoproteção para administração intravenosa de norepinefrina.
- **Nova Publicação**: As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde



A indústria farmacêutica disponibiliza, no mercado, grande quantidade de especialidades farmacêuticas, enaltecendo sobremaneira as vantagens das mesmas; o lançamento constante de 'produtos novos' permite à empresa projetar no mercado uma imagem de capacidade tecnológica e científica, especialmente junto ao principal ator do processo de prescrição – o médico.⁶

A maioria desses 'novos' fármacos é, na verdade, fruto de pequenas mudanças em suas estruturas moleculares que não proporcionam nem representam melhorias ou ganhos substanciais sob o ponto de vista terapêutico. São os chamados "me too".⁶

Como exemplo, em 28 anos de avaliação dos novos fármacos e novas indicações terapêuticas lançados na França (n = 3322), pela revista independente *Prescrire*, 2098 (63,1%) deles foram classificados como "nada novo" (me too) e apenas 90 (2,7%) representaram avanço terapêutico.⁷

Em estudo conduzido pela organização não-governamental alemã Buko Pharma-Kampagne, foram analisados 843 medicamentos produzidos por indústrias farmacêuticas de origem alemã e comercializados no Brasil. Dentre os medicamentos analisados, 333 (40%) foram classificados como irracionais e apenas 225 (27%) como essenciais.⁸

O comportamento dos fabricantes de medicamentos faz transparecer a lógica de que produzir discurso médico adequado aos interesses é mais lucrativo do que produzir fármacos efetivos.⁹ Assim, as indústrias farmacêuticas produzem mais ensaios clínicos para apresentarem vantagem mercadológica do que para comprovar efeito clinicamente relevante, e interferem na publicação dos resultados dos estudos.^{10,11}

Os investimentos da indústria farmacêutica não buscam estimular a inovação, mas, em vez disso, esbanjam em promoção, gastando duas vezes mais recursos com propagandas do que com pesquisa & desenvolvimento (P&D).⁹

Em um artigo de revisão,¹² Lexchin concluiu, com base em estudos realizados na Bélgica, Reino Unido e EUA, que há uma associação consistente entre o uso da informação fornecida pelos propagandistas e a prescrição inadequada. Quanto maior for a frequência das visitas dos propagandistas aos médicos, maior é a pro-

ensão ao uso de medicamentos, mesmo nos casos em que terapias não-farmacológicas sejam a melhor opção, e maior é a frequência da prescrição de antimicrobianos e medicamentos de maior custo; por outro lado, é menor a prescrição de medicamentos essenciais e genéricos.

Diante dessa realidade, torna-se fundamental, e desafiador, que os profissionais de saúde desenvolvam habilidades para selecionar medicamentos mais seguros e custo-efetivos, de maneira a proporcionar maior eficiência administrativa e uma adequada resolubilidade terapêutica, além de contribuir para a racionalidade na prescrição e utilização de fármacos.⁶

Os medicamentos selecionados devem ser aqueles com eficácia e segurança comprovadas, sob a forma farmacêutica mais adequada e cômoda ao paciente, ao menor custo possível para ele e para a sociedade.⁶

A seleção criteriosa de medicamentos, para a abordagem terapêutica de um paciente específico ou para constituírem uma lista de medicamentos de uma instituição pública ou privada, requer a adoção de critérios fundamentados nas melhores evidências científicas, utilizando, preferencialmente, dados de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises, com adequado desenho metodológico e poder estatístico, com avaliação de desfechos primordiais, com relevância clínica e aplicabilidade às condições locais.¹³

É essencial que o farmacêutico seja capaz de usar as ferramentas de avaliação crítica e de análise de custo-efetividade diante da grande quantidade de informação que chega a ele e deve saber partilhar suas avaliações críticas com outros profissionais da saúde, principalmente prescritores.⁵

Condutas fundamentadas em evidências: o papel do farmacêutico neste "novo" paradigma

A prática da medicina e da farmácia é muito dinâmica. As informações sobre os fármacos, adquiridas durante a educação formal, são insuficientes para sustentar o profissional na prática futura.² O grande número de medicamentos oferecidos aos prescritores e as



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>



práticas de mercado, anteriormente discutidas, dificultam a escolha da opção mais adequada, pois a tarefa de diagnosticar a necessidade terapêutica do paciente e identificar os medicamentos disponíveis de melhor custo-benefício requer conhecimentos não oferecidos na formação dos profissionais de saúde.¹⁴

A quantidade de literatura disponível sobre as novas tecnologias, novos produtos e novas informações sobre fármacos antigos torna-se incalculável, por sua constante produção, sendo a maioria de difícil interpretação para uso clínico imediato. Todos os profissionais da saúde, incluindo farmacêuticos, são confrontados com o constante desafio de novas informações, que lhes requer uma triagem, assimilação e uso para melhorar suas práticas.^{2,5,15}

Na década de 1990, surgiu um novo modelo de pensamento que reforça a experiência clínica por meio da aplicação da melhor informação científica disponível, valorizando o paciente quanto a suas peculiaridades e expectativas e objetivando um atendimento mais correto, ético e cientificamente fundamentado. A busca de evidências orientadoras de condutas constitui um movimento do qual um dos pioneiros foi David L. Sackett que, a partir de 1992, se preocupa em difundir uma nova forma de atuar e ensinar a prática médica.¹

Medicina Baseada em Evidência (MBE), ou condutas fundamentadas em evidências, é um conjunto de estratégias combinadas, resultantes de avanços nas áreas de informática e epidemiologia clínica, cujo objetivo é assegurar que o cuidado individual ao paciente seja alicerçado na melhor e mais atualizada evidência, resultando no melhor desfecho possível.¹⁶

Em contraste com o paradigma tradicional da prática médica, a MBE reconhece que a intuição, a experiência clínica não-sistemática e o raciocínio fisiopatológico, não são razões suficientes para a tomada de decisão clínica, enfatizando a necessidade de análise das evidências da pesquisa clínica; por outro lado, isoladamente, as evidências nunca são suficientes para tomar uma decisão clínica.¹⁷

A MBE é um termo moderno para a aplicação da epidemiologia clínica ao cuidado com os pacientes, incluindo a formulação de questões clínicas específicas, a busca das melhores evidências de pesquisas disponíveis sobre aquelas questões, o julgamento sobre a qualidade das informações para embasar as decisões clínicas e a utilização dessas informações no cuidado com os pacientes.¹⁸

A busca de respostas adequadas às questões presentes rotineiramente na atividade clínica deve ser sistemática e reprodutível. Dessa forma, a prática clínica passa a ser cientificamente orientada, ainda que

considere, em primeiro lugar, os aspectos individuais do paciente.¹⁶

Um exemplo da utilização prática da MBE é o caso da ingestão de açúcares. Acreditava-se que, em pacientes diabéticos, a glicemia era mais afetada pela ingestão de açúcares simples (sacarose ou açúcar de cozinha) do que por açúcares complexos, como o amido (presente em batatas e massas). Esse “mito” foi derrubado por estudos rigorosos que compararam os respectivos efeitos dos açúcares e não confirmaram tal diferença.¹⁸

A evidência externa provém de pesquisa cuja validade interna^a às vezes conflita com a validade externa.^b Os estudos clínicos são realizados em populações homogêneas que, frequentemente, excluem idosos, mulheres e co-morbidades. Por isso, seus resultados podem não ser generalizáveis aos demais segmentos de uma sociedade. Na pesquisa, prefere-se a intervenção farmacológica única, avaliada no início do tratamento, enquanto na prática clínica os pacientes fazem uso de múltiplos fármacos, por período variável. A maioria das investigações avalia um número reduzido de pacientes, por período relativamente curto, o que impede a detecção de alguns dos riscos potenciais de um medicamento.¹

Assim, devem ser valorizados os estudos com validade interna, mas sem ignorar a necessária adaptabilidade à realidade clínica, com suas dificuldades inerentes (validade externa).¹

Atualmente, há muitas propostas para a classificação de níveis de evidência e graus de recomendação. Para os níveis de evidência há maior consenso, pois se fundamentam na qualidade dos estudos. Graus de recomendação são apresentados de forma mais variável, pois dependem de julgamento para classificação dos estudos.¹⁹

Sackett propôs que o desenho dos estudos, a intensidade dos efeitos observados e a possibilidade de ocorrência de erros aleatórios qualificassem a tomada de decisão terapêutica em diferentes graus de certeza. A qualificação dos estudos aplicáveis a tratamentos encontra-se no Quadro 1. No Quadro 2, são apresentados graus de recomendação de condutas terapêuticas, derivados da qualidade dos estudos de suporte.¹⁹

Os extremos, superior e inferior, dos níveis de evidência são representados, respectivamente, por ensaio clínico randomizado e série de casos.^{1,19}

A maior validade da informação requerida para avaliar eficácia de medicamentos provém de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados, bem delineados, em que vieses sistemáticos e erros aleatórios sejam adequadamente controlados. Uma série de casos provém da observação assistemática da evolução dos pacientes submetidos a tratamento, por isso, é apenas

a **Validade interna:** é o grau em que os resultados de um estudo estão corretos para a amostra de pacientes sob análise. É “interna” porque se aplica às condições clínicas do grupo específico de pacientes sendo observados e não, necessariamente, aos outros. A validade interna da pesquisa clínica é determinada pela forma como o delineamento, a coleta de dados e as análises são conduzidos e é ameaçada por todos os vieses e variações aleatórias. Para que uma observação clínica seja útil, a validade interna é uma condição necessária, mas insuficiente.¹⁹

b **Validade externa:** também chamada de capacidade de generalização, é o grau de veracidade dos resultados de uma observação em outros cenários. Para um clínico, é a resposta à questão: “Presumindo que os resultados de um estudo sejam verdadeiros, eles podem ser aplicados aos meus pacientes também?”. A capacidade de generalização expressa a validade de se presumir que os pacientes em um estudo são semelhantes a outros pacientes. Cada estudo é generalizável a pacientes muito parecidos com aqueles do estudo. Entretanto, um estudo incontestável, com validade interna alta, pode ser totalmente enganoso se os resultados forem generalizados aos pacientes errados.¹⁹



Quadro 1 – Qualificação dos estudos que fundamentam os graus de recomendação

NÍVEL DO ESTUDO	CARACTERIZAÇÃO
I	Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa (falso positivo). Meta-análises de ensaios clínicos de nível II, comparáveis e com validade interna, com adequado poder final e mínima possibilidade de erro alfa.
II	Ensaio clínico randomizado que não preenche critérios do nível I. Análise de hipóteses secundárias de estudos de nível I.
III	Estudo quase-experimental com controles contemporâneos selecionados por método sistemático independente de julgamento clínico. Análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.
IV	Estudo quase-experimental com controles históricos. Estudos de coorte.
V	Estudos de casos e controles.
VI	Séries de casos.

Fontes: Referências 1 e 19.

exercício gerador de hipóteses. A interpretação de série de casos depende de seu tamanho e sua documentação. Pequenas séries de casos não permitem julgamentos reais.^{1,19} Conforme Quadro 2, as recomendações de

especialistas estão no grau mais baixo. Na ausência de, pelo menos, recomendação de especialistas reconhecidos, a indicação de tratamento deve ser considerada como incorreta.^{1,19}

Quadro 2 – Graus de recomendação terapêuticas

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	CARACTERIZAÇÃO	COMENTÁRIOS
A	Pelo menos um estudo de nível I	Seguimento obrigatório, na ausência de contraindicação do paciente (boa evidência para sustentar recomendação para o uso).
B	Pelo menos um estudo de nível II	Pode ser útil, mas tem menor magnitude de benefício. (moderada evidência para sustentar recomendação para o uso)
C	Pelo menos um estudo de nível III ou dois de níveis IV ou V	Pobre evidência para sustentar recomendação contra o uso.
D	Somente estudos de nível VI. Recomendações de especialistas	Moderada evidência para sustentar recomendação contra o uso.

Fontes: Referências 1 e 19.

Considerações finais

A complexidade do mercado farmacêutico e suas incoerências representam importantes desafios para a garantia do acesso e da qualidade dos tratamentos farmacológicos.

Em resposta a esses desafios, os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, devem desenvolver habilidades técnicas para a avaliação crítica e a aplicação das informações científicas disponíveis sobre terapêutica. Isso os capacita a tomar decisões sustentadas nas melhores evidências, selecionando produtos e procedimentos que atendam aos reais interesses dos pacientes e da sociedade.

O paradigma das condutas fundamentadas em evidências estabelece a sistematização da seleção, da análise e do uso das melhores informações científicas em saúde, com o emprego de ferramentas da epidemiologia clínica. Trata-se, pois, de um apoio indispensável aos profissionais da saúde para melhorarem a qualidade do atendimento às necessidades clínicas dos pacientes.

Na próxima edição deste boletim, serão abordados outros aspectos deste tema, com uma breve discussão sobre os tipos de estudos epidemiológicos e uma ênfase especial à análise crítica de um ensaio clínico randomizado.

Leituras recomendadas

- 1) Referências bibliográficas citadas, especialmente as de número: 1, 3, 4, 16 (acesso livre pela Internet), 17 e 18;
- 2) Centro Cochrane do Brasil, em: <http://www.centrecochranedobrasil.org.br/>

Referências bibliográficas

1. Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. Revista da Associação Médica Brasileira 2000; 46(3): 237-241. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3083.pdf>
2. Kendrach MG, Freeman MK. Controlled Clinical Trial Evaluation. "In": Malone PM, Kier KL, Stanovich JE. Drug Information a guide



- for pharmacists. 3ª edição. Nova York: McGraw-Hill; 2006. p. 139-211.
- da Silva EV, Vidotti CCF. Do factóide à evidência: busca de informações para ajudar o paciente no uso racional dos medicamentos – Parte 1. Farmacoterapêutica jan-fev 2007; Ano XII, Número 01, p. 1-3. Disponível em: <http://www.cff.org.br>
 - da Silva EV, Vidotti CCF. Do factóide à evidência: busca de informações para ajudar o paciente no uso racional dos medicamentos – Parte 2. Farmacoterapêutica mar-abr 2007; Ano XII, Número 02, p. 1-4. Disponível em: <http://www.cff.org.br>
 - Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. Geneva: World Health Organization and International Pharmaceutical Federation; 2006. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf
 - Marin N, Luiza VL, Osório-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S (Orgs.). Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/af_gerentes_municipais.pdf
 - Anonymous. A look back at 2008: pharmaceutical quality problems. Prescrire International April 2009; 18(100): 85. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>
 - Jenkes C, Schaaber J, Velbinger K, Wagner C, Zettler E. Data and facts 2004: German drugs in the Third World. Bielefeld: Buko Pharma-Kampagne; 2004. Disponível em: <http://www.en.buko.pharma.de/>
 - Gagnon MA. The Dominant Business Model in the Pharmaceutical Sector: Profits Based on Control over Medical Knowledge [slide]. Quebec: Collège des Médecins du Québec; 2009.
 - Taylor KM. The impact of the pharmaceutical industry's clinical research programs on medical education, practice and researchers in Canadá: a discussion paper. In: Canadian Pharmaceutical Research and Development: Four Short-Term Studies, Dept of Industry, Science and Technology, Ottawa, 1991.
 - Fisher MA. Physicians and the Pharmaceutical Industry: a dysfunctional relationship. Perspectives in Biology and Medicine 2003; 46(2): 254-272
 - Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? Can Fam Physician 1997; 43:941-945.
 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename. 6ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome_2008.pdf
 - Rumel D, Nishioka SA, dos Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. Rev Saúde Pública 2006; 40(5):921-927. Disponível em: <http://www.sivs.com.br/site2/images/stories/publicacoes/mg31.pdf>
 - Araújo RC. Farmacoterapia Baseada em Evidências. In: Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 165-177.
 - de Lima MS, Soares BGO, Bacaltchuk J. Psiquiatria baseada em evidências. Revista Brasileira de Psiquiatria 2000; 22(3): 142-146. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n3/v22n3at.pdf>
 - Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 - Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 - Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). Farmacologia clínica. Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Evidência Farmacoterapêutica^{c, d}

Dabigatran para a prevenção primária do tromboembolismo venoso, após artroplastia eletiva de joelho ou quadril.

Pradaxa® (Boehringer Ingelheim do Brasil); cápsula dura, com 75 mg ou 110 mg, embalagens com 10 ou 30 unidades.¹

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

Tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda (TVP) nas pernas e embolia pulmonar (EP), é evento clínico associado a elevada morbidade e mortalidade, e acomete, principalmente, indivíduos

submetidos a procedimentos cirúrgicos com significativa lesão tecidual e que requeiram imobilização durante a recuperação.²⁻⁴

As condições clínicas que promovem maior aumento do risco de evento tromboembólico venoso, cerca de 40%-80%, são artroplastia de joelho ou quadril, cirurgia de fratura no quadril, trauma maior e lesão na medula espinhal.⁵

c A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais e Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiários: Camila Diniz Dias e Elios Jayme Monteiro Salgues.

d **Metodologia e limitações:** Para a elaboração da seção Evidência Farmacoterapêutica, buscamos artigos científicos originais e documentos técnicos que representem a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novidade Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, NPS – RADAR, Rational Assessment of Drugs and Research, TripDatabase, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais, entre outros. Consideramos apenas os artigos publicados em inglês, espanhol ou português. Os ensaios clínicos são lidos e criticamente avaliados, aplicando-se o método proposto por Jadad (Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12). Antes de publicados, os textos elaborados no Cebrim são submetidos à revisão pelos consultores externos.

e **Classificação do fármaco:**

***** **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.



Os principais objetivos do tratamento de tromboembolismo venoso são reduzir os sintomas agudos da TVP e prevenir morbidade e mortalidade associadas à extensão do trombo, síndrome pós-trombótica e EP. Além disso, busca-se reduzir recorrência e minimizar os efeitos adversos ao tratamento.²

Para a prevenção primária de TVP em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho ou de quadril, recomenda-se a aplicação de profilaxia mecânica (compressão pneumática intermitente, bomba venosa de pé e/ou meia de compressão graduada) e/ou farmacológica com anticoagulante (heparina de baixo peso molecular – HBPM, fondaparinux^{3,5} ou varfarina⁵). No caso de profilaxia com varfarina, deve-se monitorar o tempo de protrombina para orientar eventuais ajustes de doses, a fim de manter o valor da RNI (relação normatizada internacional) em 2,5 (valor recomendado: 2,0 a 3,0).^{5,6} Este monitoramento não é necessário quando se utiliza qualquer um dos demais procedimentos profiláticos acima.⁵

A varfarina é amplamente usada para tromboprofilaxia nos EUA, particularmente após alta hospitalar. Porém, o uso deste anticoagulante é menos comum na Europa devido a ação retardada, múltiplas interações medicamentosas potenciais, e pela necessidade frequente de monitoramento e ajustes de dose.⁴

O efeito adverso mais importante da anticoagulação é a hemorragia.³ Para os pacientes com alto risco de sangramento, recomenda-se o uso de tromboprofilaxia mecânica como único método ou em associação com um anticoagulante, diminuindo a dose requerida do fármaco.⁵

A dabigatrana, disponível como pró-fármaco (etilato de dabigatrana), é um inibidor direto da trombina, empregada por via oral para profilaxia de tromboembolismo venoso em adultos, após artroplastia total de joelho ou de quadril. A dabigatrana apresenta um rápido início de ação e, assim como as HBPM e fondaparinux, não requer monitoramento do tempo de protrombina.⁷

Em um ensaio clínico randomizado aberto (n = 18.113 pessoas com fibrilação atrial),⁸ a incidência de eventos adversos graves foi maior entre os tratados com dabigatrana do que entre aqueles submetidos à varfarina [RR^f: 1,55 (IC 95%^g: 1,2-1,98); NND^h: 104]. Confirmando dados de um estudo de fase II,⁹ os pacientes tratados com dose de dabigatrana superior à aprovada (300 mg/dia) apresentaram maior incidência de infarto do miocárdio do que os que utilizaram a varfarina [RR: 1,4 (IC 95%: 1,02-1,93)].

Em uma meta-análise (n = 8210 pacientes)¹⁰ foram combinados os dados comparativos de eficácia

e segurança da dabigatrana (220 mg, VO, dose única diária) versus enoxaparina (40 mg, SC, dose única diária – dois estudos; e 30 mg, SC, duas vezes ao dia – um estudo) provenientes de três ensaios clínicos randomizados que avaliaram a prevenção do tromboembolismo venoso, após artroplastia total de joelho ou de quadril. O desfecho primário adotado (composto), incluiu tromboembolismo detectado por venografia, TVP sintomática ou EP, e morte por qualquer causa. Os autores concluíram que a dabigatrana não é inferior à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso. Contudo, este resultado deve ser interpretado com cautela, pois os estudos incluídos na meta-análise apresentam algumas limitações metodológicas importantes, entre as quais, citam-se: i. uso concomitante de meia de compressão, ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatório não esteróide inibidor da Cox-2, porém, sem declarar a distribuição destes fatores nos grupos; ii. o critério de não-inferioridade adotado foi muito largo, assim, foram desconsideradas as diferenças de 7,7% (artroplastia de quadril) e 9,2% (artroplastia de joelho) nos riscos absolutos do desfecho primário; iii. o desfecho primário foi confirmado por meio de venograma, mas 25% a 30% dos pacientes não tiveram venogramas avaliáveis (este problema é uma falha nos estudos que avaliam tromboembolismo venoso e que reduz a confiabilidade dos resultados), além disso, cerca de 70% dos eventos observados como desfecho primário foram eventos tromboembólicos assintomáticos, cuja relevância clínica é incerta; iv. pessoas com alto risco de sangramentos (com hipertensão descontrolada, trombocitopenia, distúrbios hemorrágicos) foram excluídas dos estudos; v. parcela insignificante dos participantes apresentava insuficiência renal moderada (depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min) ou idade superior a 75 anos, ainda que tais características sejam relativamente comuns entre os potenciais usuários desse novo fármaco.¹¹⁻¹⁴

Outros dois ensaios clínicos^{8,9} compararam a dabigatrana à varfarina, mas a dose avaliada de dabigatrana foi de 300 mg/dia, diferente das doses diárias aprovadas (150-220 mg/dia).

Embora a dabigatrana seja eficaz na profilaxia do tromboembolismo venoso após artroplastia de joelho ou quadril, não foi demonstrada sua superioridade em relação aos tratamentos já disponíveis. Por outro lado, a administração por via oral e a não necessidade de monitoramento do tempo de protrombina são interessantes benefícios deste novo fármaco. Contudo, sua introdução na clínica requer cuidado especial, com relação ao risco de efeitos adversos hepáticos e indícios de aumento do risco de infarto do miocárdio. São

f RR = Risco Relativo. Neste caso, corresponde à comparação das incidências de eventos observados em indivíduos tratados com dabigatrana versus varfarina.

g IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%. Indicador estatístico que significa que há 95% de chance de que o dado obtido, neste caso RR = 1,55, esteja dentro dos limites apresentados (1,2-1,98). Este dado é estatisticamente significativo.

h NND = Número Necessário para um evento Danoso. Neste caso, a cada 104 indivíduos tratados com dabigatrana, no contexto do estudo, há o acréscimo de um que apresenta "evento adverso grave" em comparação com o grupo tratado com varfarina.



necessários estudos que comparem a dabigatrana, na dose de 150mg/dia e 220 mg/dia, à varfarina, para prevenção de eventos tromboembólicos, após artroplastia de joelho ou quadril.

No Brasil, o gasto estimado para a compra de dabigatrana para um mês de profilaxia do tromboembolismo é maior (acima de 1000%) do que se for usada a varfarina e 12%-80% maior, quando comparado à enoxaparina.¹⁵

Última Revisão: 13.05.2010

Referências

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2010. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 05.03.2010.
2. McManus RJ, Fitzmaurice D, Murray ET, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clinical Evidence* 2009; 03: 208. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com>
3. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Verdict & Summary: Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery, September 2008. Disponível em: <http://www.mtrac.co.uk>.
4. Anonymous. Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery. *The Medical Letter* 3 Nov 2008; 50(1298): 86-88.
5. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
6. Goldhaber SZ. Trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
7. Mehta DK, (ed.). *British National Formulary – BNF*. 58th ed. London: BMJ Publishing Group RPS Publishing; 2010. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 25.01.2010.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sept; 361(12): 1139-1151.
9. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-1426.
10. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77-85.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2009; 361(24): 2342-2352.
13. Australian Government Department of Health and Ageing. National Prescribing Service Limited. Rational Assessment of Drugs and Research (NPS RADAR). Dabigatran (Pradaxa) for preventing venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery, April 2010. Disponível em: <http://www.npsradar.org.au>.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation: Dabigatran etexilate. January 21, 2009.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamento – preços de fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 12.02.2010. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acesso em: 18.02.2010.

Farmacovigilância

Finasterida: risco potencial de câncer de mama em homens

A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para Saúde do Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*), publicou comunicação sobre a ocorrência de casos de câncer de mama masculino, notificados durante a realização de ensaios clínicos e em tratamentos com finasterida¹.

No Reino Unido, assim como no Brasil², a finasterida é aprovada para o tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) e para alopecia androgênica (calvície masculina). A finasterida é um inibidor específico da 5-alfa-redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona, transformando-a em um andrógeno mais potente, a di-idrotestosterona (DHT)³.

Até novembro de 2009, de acordo com o banco de dados internacional sobre segurança de medicamentos, foram descritos 50 casos de câncer de mama masculino, no mundo, com o uso da finasterida na dose de 5 mg, e 3 casos com a dose de 1 mg. Uma revisão das

informações disponíveis sugere que “*não pode ser excluído um aumento do risco de câncer de mama, em homens, com o uso da finasterida*”.¹

Um possível mecanismo para esta associação é a farmacodinâmica da finasterida. O uso da finasterida leva a uma redução dos níveis de DHT, acompanhada de um aumento nos níveis de testosterona e estradiol. O aumento dos esteróides sexuais tem o potencial de aumentar o risco de câncer de mama³.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Finasteride: Potential risk of male breast cancer. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2009 Nº 6 & 2010 Nº 1, p. 16.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário on-line*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
3. Medsafe. *Prescriber Update* Vol. 31, Nº 1, February 2010, at <http://www.medsafe.govt.nz>.



Dia-a-Dia

PERGUNTA

Recentemente, lendo a bula do medicamento cuja substância ativa é a norepinefrina, observei uma recomendação que não está de acordo com a rotina de nosso hospital. A administração intravenosa de norepinefrina, na rotina, é realizada com o uso de equipo comum (sem fotoproteção), porém, na bula, consta que o produto é fotossensível e requer o uso de equipo com fotoproteção. Pergunto: A norepinefrina é ou não fotossensível? Exige ou não equipo com fotoproteção?

RESPOSTA

A norepinefrina deve ser protegida da luz e mantida sob temperatura controlada (15 a 30°C). Deve ser armazenada em frascos bem fechados e com fotoproteção, pois quando exposta a calor, luz e ar, escurece gradativamente, indicando processo de degradação. As soluções que sofrerem mudança de cor, tornando-se rosa, amarela escura ou marrom, ou apresentarem precipitado, devem ser descartadas.¹

Dessa forma, recomenda-se uma inspeção visual, antes da administração, para detectar a presença de qualquer material particulado ou alteração na cor.

Na literatura técnica consultada,¹⁻⁵ não encontramos informação específica sobre a estabilidade da norepinefrina quando exposta à luz em equipo sem fotoproteção. Porém, o uso de fotoproteção pode ser útil, sobretudo, quando a velocidade de infusão for muito lenta, fazendo com que a solução permaneça maior tempo no equipo, em contato com a luz.

Além disso, é relevante a recomendação do próprio fabricante de que deva ser usado equipo com fotoproteção. Fora o potencial prejuízo à terapêutica, a não observância desta recomendação pode desqualificar o procedimento utilizado no hospital e isentar o fabricante de responsabilidade por ineficácia terapêutica.

Respondido em: 12.04.2010

Referências

1. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2009. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
2. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2010. Acesso mediante assinatura. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em: 06.04.2010.
3. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2010. Acesso mediante assinatura. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em: 06.04.2010.
4. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 15th ed. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
5. Borgsdorf LR, Cada DJ, Convington RT, Generali JA et al. Drug facts and Comparisons 60th edition. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2006.

Nova Publicação

As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde

Keinert TMM, de Paula SHB, Bonfim JRA (Organizadores). *As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde*. São Paulo: Instituto de Saúde, 2009; 233 p.

Esta publicação é um registro sistematizado dos temas apresentados e discutidos no Seminário “As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde”, realizado em São Paulo, no dia 08 de maio de 2009. O evento foi organizado pelo Instituto de Saúde da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, com apoio do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), do Ministério da Saúde, e da Organização Panamericana da Saúde (OPAS).

Os objetivos do Seminário foram:

- Contribuir para a ampliação da visão das várias faces do problema de incorporação de novas tecnologias no SUS convocando, de maneira pluralista, diversos grupos de interesse – como a indústria farmacêutica e fornecedores de equipamentos, órgãos de governo reguladores e formuladores de políticas, usuários e pacientes diretamente envolvidos com a questão, profissionais de saúde, magistrados, juristas e aplicadores do Direito, estudiosos e pesquisadores do tema, além da própria sociedade civil (organizada ou não em associações e organizações não-governamentais) para um debate aberto e construtivo.

- Discutir a influência das novas tecnologias na formulação de políticas públicas de saúde, recolocando a questão da divisão de poderes entre o Executivo, o Legislativo e o Judiciário, considerando a ampliação do acesso aos serviços e a promoção do direito à saúde constitucionalmente garantida.

- Lançar as bases conceituais e empíricas para a consolidação dessa discussão junto do Instituto de Saúde/SES, visando à criação de uma Linha de Pesquisa consistente e, posteriormente, de um Grupo de Pesquisa junto do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

- Sistematizar o estado-da-arte do tema, bem como estabelecer seus pontos focais, em edição com base nas transcrições de falas e de textos solicitados previamente aos conferencistas e debatedores do seminário.

Esta publicação está disponível para acesso livre na Internet: <http://www.isaude.sp.gov.br/smartsitephp/media/isaude/file/acoesjudiciais.pdf>