



## Considerações finais

O diagnóstico de fibromialgia requer experiência clínica, uma boa anamnese e adequada exclusão de doenças que apresentam sinais e sintomas semelhantes e que requerem abordagens terapêuticas diferenciadas.

Nenhum dos tratamentos disponíveis é curativo. Assim, os objetivos do tratamento são aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As condutas não farmacológicas e as farmacológicas disponíveis não foram adequadamente avaliadas em ensaios clínicos de longo prazo e apresentam benefício marginal no alívio dos sintomas. Elas podem ser tentadas, isoladas ou em combinação, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes conforme a disponibilidade e concordância dos mesmos.

O uso de antidepressivos e analgésicos, (sobretudo os opióides), requer cautela, monitoramento e reavaliação periódica, pois esses fármacos estão relacionados à ocorrência de efeitos adversos e interações importantes.

Estudos mais amplos, com seguimento de longo prazo e com adequada metodologia, são necessários para avaliar as condutas empregadas no tratamento de pacientes com fibromialgia.

## Referências bibliográficas

1. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Arthritis Types – Overview: Fibromyalgia. Atlanta, 2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm>. Acesso em 07.12.2009.
2. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of Fibromyalgia Syndrome with Antidepressants. JAMA 2009; 301(2):198-208.
3. Reviews. Fibromyalgia: Poorly understood; treatments are disappointing. In: Prescrire International, August 2009; 18(102): 169-173.
4. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:536-541.
5. Busch Angela J, Barber Karen A.R., Overend Tom J, Peloso Paul Michael J, Schachter Candice L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD003786. DOI: 10.1002/14651858.CD003786.pub2
6. Karjalainen Kaija A, Malmivaara Antti, van Tulder Maurits W, Roinne Risto, Jauhiainen Merja, Hurri Heikki, Koes Bart W. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD001984. DOI: 10.1002/14651858.CD001984.pub1
7. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008;59(9):1279-1298.

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>c, d</sup>

## Exenatida no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2

Byetta® (Eli Lilly do Brasil Ltda); solução injetável 250 mcg/mL, embalagem com 1,2 mL.<sup>1</sup>

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

Diabetes melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, que é resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina.<sup>2,3</sup>

Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais<sup>4</sup> e de estilo de vida. DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença<sup>5</sup> e caracteriza-se por diferentes graus de resis-

tência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose.<sup>4</sup>

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade > 45 anos; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com DM tipo 2); falta de atividade física regular; etnia (afroamericanos, hispanoamericanos, americanos nativos, asiáticoamericanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum comprometida ou tolerân-

<sup>c</sup> 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. Estagiária: Camila Diniz Dias.

<sup>d</sup> **Metodologia e limitações:** Para a elaboração da seção Evidência Farmacoterapêutica, buscamos artigos científicos originais e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novedad 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.

<sup>e</sup> **Classificação do medicamento:**

★★★★ **Novidade terapêutica especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento farmacológico 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.



cia reduzida à glicose previamente identificadas; história de DM gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg; hipertensão (PA > 140/90 mmHg); dislipidemias (HDL < 35 mg/dL e/ou triglicérido > 250 mg/dL); síndrome de ovários policísticos e história de doença vascular.<sup>4,5</sup>

Os sinais e sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada.<sup>2</sup> Contudo, frequentemente, o DM tipo 2 é assintomático nos estágios iniciais e pode permanecer sem diagnóstico por muitos anos.<sup>5</sup>

As complicações tardias do DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatias periférica e autonômica, doença aterosclerótica cardiovascular, doença arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e dislipidemias são frequentemente encontradas em pacientes com DM.<sup>2,5</sup>

Em 2004, DM foi responsável por 39.251 óbitos no Brasil e representava 4,38% (4º lugar) das causas definidas de morte.<sup>6</sup>

A prevalência do DM tipo 2 aumenta com a idade e, como a população brasileira está envelhecendo muito rapidamente, urge reforçar a importância de intervenção precoce para prevenir a doença, com ênfase em mudanças no estilo de vida, especialmente com relação à atividade física, prevenção de obesidade e restrição do consumo de álcool.<sup>7</sup>

Os objetivos terapêuticos gerais para pacientes com DM, são: controlar sintomas agudos da doença, prevenir complicações tardias e promover a qualidade de vida. Isso pode ser conseguido por meio de medidas não-farmacológicas e farmacológicas.<sup>8</sup>

Níveis de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias;<sup>3</sup> o controle glicêmico reduz complicações microvasculares em pacientes com DM.<sup>9</sup>

Embora a taxa de HbA<sub>1c</sub> seja muito empregada como indicador, sabe-se que este desfecho sofre influência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, gravidez, uremia,<sup>10</sup> e picos de hipo e hiperglicemia.<sup>3</sup>

Não obstante, de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o objetivo geral do tratamento é atingir taxa de HbA<sub>1c</sub> inferior a 7%, embora recomende valor mais próximo possível do normal (< 6%), sem causar hipoglicemia.<sup>9</sup> Outras organizações recomendam HbA<sub>1c</sub> < 6,5% como parâmetro.<sup>3</sup>

A terapêutica não-farmacológica inicial do DM tipo 2 consiste, primariamente, em dieta e atividade física. Tais medidas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de fármacos.<sup>3,8</sup>

O tratamento farmacológico do DM tipo 2 deve ser iniciado quando dieta e atividade física forem insuficientes para controlar a glicemia,<sup>11</sup> mesmo em pacientes sem queixas, com boa qualidade de vida e que sejam aderentes às medidas não-farmacológicas.<sup>3,11</sup>

A escolha do(s) medicamento(s) deve levar em consideração aspectos individuais do paciente, como idade, peso, glicemia (em jejum e pós-prandial),<sup>11</sup> presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças

associados, possíveis interações com outros medicamentos, efeitos adversos e contraindicações,<sup>3</sup> além de aspectos clínicos indicativos de resistência ou deficiência insulínica como mecanismo fisiopatológico predominante.<sup>11</sup>

Atualmente, há sete classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil: i) sulfoniluréias (ex.: glibenclamida, gliclazida); ii) biguanidas (ex.: metformina); iii) metiglinidas (ex.: repaglinida, nateglinida); iv) glitazonas (ex.: rosiglitazona, pioglitazona); v) inibidores da alfa-glicosidase (ex.: acarbose); vi) gliptinas (ex.: sitagliptina, vildagliptina);<sup>3</sup> e vii) análogos do GLP-1 (ex.: exenatida).

Os hormônios GLP-1 (peptídeo análogo ao glucagon 1) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose), denominados incretinas, são liberados pelo trato gastrointestinal com o objetivo de aumentar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. O GIP promove pouco aumento da secreção de insulina no DM tipo 2; o GLP-1 aumenta significativamente a secreção de insulina dependente de glicose, além de diminuir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e diminuir o apetite; dessa forma, pode reduzir as excursões de glicose pós-prandiais e induzir a uma perda de peso. O GLP-1 circulante é rapidamente inativado, em 1 a 2 minutos, pela enzima dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV); por isso, o uso terapêutico desta incretina torna-se inviável pois requereria infusões contínuas.<sup>12</sup>

Exenatida é um análogo sintético do GLP-1, com homologia de 53% em relação ao GLP-1 humano, extraída das glândulas salivares do “monstro-de-Gila” (uma espécie de lagarto venenoso). A exenatida é resistente à DPP-IV e apresenta atividade agonista integral sobre os receptores de GLP-1.<sup>12</sup>

Foram identificados oito ensaios clínicos que avaliaram eficácia e segurança da exenatida; quatro deles compararam-na a placebo<sup>13-16</sup> e quatro a insulinas (aspart e glargina).<sup>17-20</sup> Nestes estudos, os pacientes faziam uso de antidiabéticos orais (metformina e/ou sulfoniluréia e/ou glitazona).<sup>13-20</sup>

A exenatida promoveu redução da HbA<sub>1c</sub> não inferior à promovida pelas insulinas; 32% a 46% dos pacientes alcançaram HbA<sub>1c</sub> < 7% nos estudos. A exenatida também promoveu redução de peso corporal, enquanto as insulinas apresentaram efeito inverso. Contudo, a elevada taxa de abandono entre os que utilizaram exenatida (17,7% a 29,5%) pode comprometer os resultados dos estudos. A incidência de efeitos adversos motivou abandono em 8% dos pacientes submetidos a exenatida *versus* cerca de 1% dos tratados com insulina. Cerca de 50% dos pacientes tratados com exenatida apresentaram náusea. A incidência de hipoglicemia foi similar entre exenatida e insulinas.<sup>13-20</sup>

Não foi encontrado estudo comparativo entre exenatida e insulina NPH, que hoje compete com a glargina como primeira escolha, em associação com antidiabéticos orais, no tratamento de DM tipo 2.<sup>21</sup>

Embora tenha sido comparada a insulinas em ensaios clínicos, a exenatida não deve ser utilizada em pacientes



com DM tipo 1 ou naqueles que necessitem de terapia insulínica por apresentarem células beta pancreáticas não-funcionais. Também não é recomendada para pacientes com doença renal em estágio final ou com dano renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min); a experiência clínica em pacientes com dano renal moderado é bastante limitada.<sup>22</sup>

Até este momento, os ensaios clínicos publicados não foram capazes de demonstrar claramente se a exenatida é mais eficaz e/ou segura que qualquer outro antidiabético. São necessários estudos adicionais para avaliar os riscos e benefícios do uso de exenatida, comparativamente a outros tratamentos estabelecidos, na redução de desfechos relevantes de longo prazo, como retinopatia, doenças cardiovasculares, neuropatia e nefropatia.

As evidências atualmente disponíveis são insuficientes para recomendar o uso do novo fármaco como tratamento de primeira ou segunda linha de pacientes com DM tipo 2. Dessa forma, seu uso deveria ser reservado aos pacientes com DM tipo 2, em combinação com outros antidiabéticos, quando estes, associados à dieta e atividade física, forem insuficientes para o controle glicêmico. Um aspecto importante sobre a exenatida que pode ser incômodo aos pacientes, assim como ocorre com as insulinas, é o fato de apresentar-se em forma injetável, para administração subcutânea em duas doses diárias.

São crescentes os relatos internacionais de pancreatite aguda ou dano renal associados ao uso de exenatida; além de pancreatite aguda hemorrágica ou com necrose, houve casos de dano renal que requereram hemodiálise.<sup>23</sup> Os pacientes devem ser informados sobre estes riscos, com atenção especial para o surgimento de sinais e sintomas como náusea, vômito e dor abdominal durante o tratamento.<sup>24</sup>

O valor estimado para aquisição de exenatida, para 30 dias de tratamento, é de R\$ 299,00.<sup>25</sup>

## Referências

- HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2009. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 01.12.2009.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2004; 27 (Suppl 1): S5-10.
- Tambascia MA, Gomes MB, Dib AS (editores). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. Rio de Janeiro: Editora Diagraphic; 2007.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
- American Diabetes Association. Screening For Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* January 2004; 27 (Suppl 1): S11-14.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Monitoramento e Avaliação da Gestão do SUS. Painel de Indicadores do SUS. Ano I, N° 1, Agosto de 2006.
- Passos VMA, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community – the Bambuí health and aging study. *São Paulo Medical Journal* 2005; 123(2):66-71.
- Branchtein L, Matos MCG. Antidiabéticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (editores). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2007; 30 (1): 162-172.
- World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes Mellitus: Tratamento Medicamentoso. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, 7 de novembro de 2004.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (editores). Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2007.
- Schwartz SL, Ratner RE, Kim DD, Qu Y, Fechner LL, Lenox SM, Holcombe JH. Effect of Exenatide on 24-Hour Blood Glucose Profile Compared with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 2-Week Study. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(5):858-867.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylureia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1083-1091.
- Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2628-2635.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1092-1100.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* October 2005. 143(8):559-569.
- Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and Efficacy of Exenatide and Titrated Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Previously Uncontrolled with Metformin or a Sulfonylurea: A Multinational, Randomized, Open-Label, Two-Period, Crossover Noninferiority Trial. *Clinical Therapeutics* November 2007; 29(11):2333-2348.
- Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-267.
- Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the Substitution of Exenatide for Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Insulin in Combination With Oral Antidiabetes Agents. *Diabetes Care* November 2007; 30(11): 2767-2772.
- Wannmacher L. Novas insulinas: qual a real vantagem? *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. Organização Pan-Americana da Saúde; Vol. 02, Nº 08, julho de 2005.* Disponível em: [http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE\\_URM\\_NIN\\_0705.pdf](http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_NIN_0705.pdf). Acesso em: 22.10.2009
- United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Commission on Human Medicines. Exenatide (Byetta®): risk of severe pancreatitis and renal failure. *Drug Safety Update* March 2009; 2(8):6-7. Disponível em: <http://www.mhra.gov.uk/Print-Preview/PublicationSP/CON041211>. Acesso em: 02.12.2009.
- Adverse Effects. Exenatide: renal failure. In: *Prescrire International* June 2009; 18(101): 124.
- Adverse Effects. Exenatide: pancreatitis. In: *Prescrire International*, April 2009; 18(100): 69.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 14.10.2009. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista\\_conformidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf). Acesso em: 22.10.2009.