



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-racional, 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-

pensão 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
Cebriem – 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 – Cebriem
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 reproduzível. 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.centrecochranebrasil.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.
3. 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>
 4. 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>
 5. 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
 6. Marin N, Luiza VL, Osorio-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
 7. Anonymous. A look back at 2008: pharmaceutical quality problems. Prescrire Internacional April 2009; 18(100): 85. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>
 8. 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/>
 9. 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.
 10. Taylor KM. The impact of the pharmaceutical industry's clinical research programs on medical education, practice and researchers in Canada: a discussion paper. In: Canadian Pharmaceutical Research and Development: Four Short-Term Studies, Dept of Industry, Science and Technology, Ottawa, 1991.
 11. Fisher MA. Physicians and the Pharmaceutical Industry: a dysfunctional relationship. Perspectives in Biology and Medicine 2003; 46(2): 254-272
 12. Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? Can Fam Physician 1997; 43:941-945.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome. 6ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome_2008.pdf
 14. 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>
 15. 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.
 16. 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>
 17. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 18. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 19. 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 Hoeffler. 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, Bándolier, 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.