



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

FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XV • Número 05 • set-out/2010

Praticando análise crítica de ensaio clínico controlado aleatório

Rogério Hoefler e Paulo Henrique Faria Domingues

Eu não proporei nada ditado meramente pela teoria, mas confirmarei tudo por meio da experiência e dos fatos, os guias mais confiáveis e infalíveis¹.

James Linden, 1.753

Introdução

Com o objetivo de proporcionar aos leitores deste Boletim uma melhor compreensão dos conceitos apresentados nas duas edições anteriores, será demonstrada a análise crítica de um ensaio clínico controlado aleatório publicado no *The New England Journal of Medicine*, cujo resumo consta no Quadro 1². Para esta análise, adaptou-se modelo proposto por John Soer e Gordon Doig (*Evidence Based Decision Making*, disponível para acesso gratuito em: <http://www.evidencebased.net/>).

É importante salientar, no entanto, que a simples leitura do resumo de um artigo é insuficiente para uma adequada análise crítica do estudo. Portanto, para melhor entendimento do assunto e compreensão da análise que se segue, recomendamos a leitura do artigo na íntegra, disponível para acesso gratuito em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199909023411001>.

A análise crítica, interpretação e aplicação dos resultados de um ensaio clínico controlado aleatório exige conhecimentos e habilidades em áreas como epidemiologia clínica e bioestatística.

Aos leitores que não atendem tais requisitos, é recomendável leitura prévia das duas edições anteriores deste Boletim, para facilitar o acompanhamento das discussões.

Quadro 1 – Resumo do artigo Pitt B et al., 1999

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341(10): 709-717.

Introdução e métodos: A aldosterona é importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Neste estudo duplo-cego, foram incluídos 1.663 pacientes com insuficiência cardíaca grave e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de até 35%, tratados com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), um diurético de alça e, na maioria dos casos, digoxina. Um total de 822 pacientes foram alocados aleatoriamente em grupo para receber tratamento com espironolactona 25 mg/dia e 841 em outro grupo para receber placebo, comple-

mentares ao tratamento já estabelecido. O desfecho primário avaliado foi morte por qualquer causa.

Resultados: O estudo foi interrompido prematuramente, após um período médio de seguimento de 24 meses, em razão de análise preliminar que determinou eficácia da espironolactona. Houve 386 mortes no grupo submetido ao placebo (46%) e 284 no grupo espironolactona (35%); o risco relativo (RR) para o desfecho morte foi de 0,70 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,60 – 0,82; $P < 0,001$]. A frequência de hospitalização por piora da insuficiência cardíaca foi 35% mais baixa no grupo espironolactona que no grupo placebo (RR de hospitalização: 0,65; IC 95%: 0,54 – 0,77; $P < 0,001$). Além disso, os pacientes que receberam espironolactona tiveram significante melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca, conforme classificação funcional da New York Heart Association ($P < 0,001$). Ginecomastia ou dor na mama foi relatada em 10% dos homens tratados com espironolactona versus 1% dos homens no grupo placebo ($P < 0,001$). A incidência de hiperpotassemia grave foi mínima em ambos os grupos de pacientes.

Conclusões: O bloqueio dos receptores de aldosterona pela espironolactona, em adição ao tratamento padrão, reduz substancialmente o risco de morbidade e mortalidade entre pacientes com insuficiência cardíaca grave.

NESTE NÚMERO

- Praticando análise crítica de ensaio clínico controlado aleatório.
- **Evidência Farmacoterapêutica:** levossulpirida para tratamento de pacientes com dispepsia funcional.
- **Farmacovigilância:** ácido zoledrônico: relatos de efeitos adversos sobre a função renal
- **Dia-a-dia:** fluoxetina e alopecia
- **Nova Publicação:** Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional



Roteiro para análise crítica de um ensaio clínico controlado aleatório

1 A alocação (ou distribuição) dos pacientes nos grupos do ensaio clínico se deu de forma aleatória? (foi mantida durante todo o ensaio?)

Segundo os autores, os 1.633 pacientes foram alocados nos grupos de forma aleatória: 822 para o grupo a ser tratado com 25 mg/dia de espirolactona, uma vez por dia, e 841 para o grupo a ser submetido a placebo. Contudo, o elevado índice de perdas de pacientes ocorridas durante o estudo pode ter comprometido a alocação aleatória inicial (dado não disponível no resumo).

Comentário: A alocação aleatória nem sempre produzirá grupos bem balanceados. Em amostras pequenas (número pequeno de pacientes), o acaso pode colocar aqueles com prognóstico aparentemente melhor em um único grupo. À medida que se aumenta o tamanho da amostra, reduz-se a influência do acaso nessa distribuição.

2 Todos os pacientes que entraram no estudo foram corretamente contabilizados e considerados na conclusão?

2a O seguimento foi completo?

Foram excluídos do estudo, após a distribuição aleatória, 214 pacientes do grupo espirolactona e 200 do grupo placebo, em razão de ausência de resposta, efeitos adversos, ou por razões administrativas. O tratamento foi interrompido em 8 pacientes do grupo espirolactona e 11 do grupo placebo por necessidade de transplante cardíaco; dois pacientes do grupo placebo morreram após transplante. Os pacientes que descontinuaram o tratamento foram acompanhados remotamente, por meio de chamadas telefônicas regulares, para avaliar o estado de saúde.

Comentário: O seguimento dos pacientes que abandonam ou são excluídos de um estudo possibilita considerá-los na análise estatística por intenção de tratamento. Contudo, o fato de não estarem mais cumprindo o protocolo estabelecido compromete a confiabilidade dos dados obtidos de eficácia e segurança.

2b Os pacientes foram analisados no mesmo grupo em que inicialmente foram aleatoriamente alocados?

O índice de abandonos foi de 27% (222/822) no grupo espirolactona e 25% (211/841) no grupo placebo. Estes elevados índices de perdas de pacientes podem comprometer a alocação aleatória obtida no início do estudo.

Comentário: Nem todos os indivíduos incluídos em um ensaio clínico chegam ao fim do estudo. Perdas de seguimento dos pacientes, durante o estudo, podem afetar as conclusões, uma vez que a resposta desconhecida desses pacientes, ao tratamento, poderia mudar os resultados da comparação. O impacto da perda de seguimento sobre os resultados de um estudo depende da quantidade de indivíduos excluídos ou que abandonam o estudo. Embora não haja um limite estabelecido, a partir do qual haveria significativo comprometimento dos resultados, sugere-se que estudos com perda de pacientes acima de 20% não deveriam ser aceitos³. Chalmers et al., 1981, sugerem um limite de 15% para perdas em estudos de longo prazo e 10% para estudos com duração inferior a 3 meses⁴.

3 Houve mascaramento (duplo-cego)?

Conforme consta no artigo, as intervenções foram administradas de modo duplo-cego, ou seja, os pacientes e os profissionais que os monitoraram não sabiam a qual intervenção seriam submetidos, se espirolactona ou placebo. Contudo, o artigo não descreveu detalhes do método aplicado para assegurar o mascaramento.

Comentário: Os pacientes geralmente têm alguma opinião sobre a eficácia do tratamento experimental, assim como os médicos e os colaboradores que medem as respostas ao tratamento. Estas opiniões, otimistas ou pessimistas, podem distorcer sistematicamente outros aspectos do tratamento, e a comunicação dos desfechos do tratamento, reduzindo a confiabilidade nos resultados do estudo. O não mascaramento dos pesquisadores pode proporcionar diferentes interpretações dos resultados marginais, ou incentivar de forma diferenciada um paciente durante os testes de desempenho, podendo distorcer os resultados. A melhor maneira de evitar esse viés é o duplo-cegamento, conseguido por meio da administração de um controle, neste caso um placebo, indistinguível na aparência, no sabor e na textura, do tratamento ativo.

4 Os grupos apresentam diferenças significantes entre si?

Conforme a Tabela 1, apresentada na página 711 do artigo, os grupos apresentavam características basais semelhantes, especialmente no que se refere à gravidade da doença no início do tratamento (nível de gravidade da insuficiência cardíaca, conforme classificação da New York Heart Association (NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo), que são importantes determinantes para o desfecho primário definido. Dessa forma, aparentemente, a intervenção adotada (espirolactona ou placebo) foi decisiva na diferença obtida entre os grupos. A seguir, é transcrita parte da Tabela 1 (veja tabela completa no artigo).



CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Emília Vitória da Silva / Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Rogério Hoefler

Revisão
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

**Informativo do
Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos – Cebrim**

SBS Quadra 01 – Bloco K
Ed. Seguradoras – 8º andar
Fone: (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>



TABELA 1. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS PACIENTES.

Característica	Grupo espironolactona (N = 822)	Grupo placebo (N = 841)
Idade (anos)	65 ± 12	65 ± 12
Raça – brancos (%)	87	86
Gênero masculino (N; %)	603; 73	614; 73
Frequência cardíaca (bat./min.)	81 ± 14	81 ± 15
Classificação NYHA (N; %)		
- II	4; 0,5	3; 0,4
- III	592; 72	581; 69
- IV	226; 27	257; 31
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	25,6 ± 6,7	25,2 ± 6,8
Uso de medicamentos (%)		
- diurético de alça	100	100
- IECA	95	94
- digitalico	75	72
- ácido acetilsalicílico	36	37
- suplementação de potássio	29	27
- betabloqueador	11	10

Fonte: Pitt B et al., 1999

Comentário: Para assegurar a validade do estudo, o grupo de tratamento e o grupo controle devem ser semelhantes em todos aqueles fatores que determinam os desfechos clínicos. Se os grupos comparados forem muito diferentes em relação a estes fatores, a validade do estudo pode ser comprometida. Quanto mais forte for a associação entre determinado fator prognóstico e a ocorrência do desfecho, mais a diferença entre os grupos comprometerá a força de qualquer inferência que se faça sobre eficácia.

5 Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?

Sim, os grupos foram tratados igualmente. O uso de IECA, digitalico, diurético de alça e betabloqueador foi relativamente igual nos grupos, conforme dados apresentados na Tabela 1 (ver questão anterior).

Comentário: A atenção dada ao grupo experimental ou ao grupo controle pode diferir de várias maneiras; além da terapia experimental, diferenças em outros cuidados além dos estudados podem enfraquecer e distorcer os resultados. Se um grupo recebe mais acompanhamento, há maior propensão de os eventos serem relatados, e os pacientes podem ser tratados de forma mais criteriosa. Outras intervenções além do tratamento em estudo, quando aplicadas diferentemente aos grupos comparados, muitas vezes são chamadas de co-intervenções. A co-intervenção é um problema mais importante quando o duplo-cegamento está ausente, ou quando é permitido o uso de tratamentos eficazes, ainda não estudados, a critério do médico. Há maior confiança nos resultados quando co-intervenções permitidas são descritas na seção de métodos do estudo e são ocorrências raras nos resultados.

6 Quais foram os resultados? Qual foi a magnitude estimada para o efeito do tratamento?

Frequentemente, os ensaios clínicos controlados aleatórios avaliam a frequência com que os participantes experimentam desfechos clínicos e efeitos adversos. No ensaio clínico ora analisado, o desfecho primário definido foi morte por qualquer causa. O cálculo do risco absoluto do desfecho primário se dá por meio da divisão, em cada grupo, do número de pacientes que morreram pelo número total de pacientes:

$$R = n/N \text{ (x 100 para obtenção do risco em porcentagem)}$$

Onde,

n = número de pacientes que apresentaram o desfecho analisado no grupo (morte por qualquer causa)
N = número de pacientes alocados no grupo

No estudo analisado, temos:

Grupo experimental (espironolactona): $R(e) = 284/822 = 0,345 \text{ (x 100 = 34,5\%)}$

Grupo controle (placebo): $R(c) = 386/841 = 0,459 \text{ (x 100 = 45,9\%)}$

Após obtermos o risco absoluto em cada grupo (experimental e controle), uma maneira de compararmos as duas intervenções é calculando a razão entre os riscos, conhecida como risco relativo (RR):

$$RR = R(e) : R(c)$$

Onde,

R(e) = risco absoluto para o desfecho analisado, no grupo experimental (morte por qualquer causa no grupo submetido à espironolactona).

R(c) = risco absoluto para o desfecho analisado, no grupo controle (morte por qualquer causa no grupo submetido ao placebo).

Observações:

1. Se $R(e) = R(c)$, as intervenções comparadas apresentam igual eficácia e $RR = 1$;
2. Se $R(e) < R(c)$, a intervenção do grupo experimental é mais eficaz que a do grupo controle e o RR será menor que 1;
3. Se $R(e) > R(c)$, a intervenção do grupo experimental é menos eficaz que a do grupo controle e o RR será maior que 1.

No estudo analisado, temos:

$$RR = 34,5 : 45,9 = 0,75 \text{ (IC 95\%: 0,67 – 0,85)}$$

Como o RR foi menor que 1, demonstrou-se que a espironolactona é mais eficaz que o placebo para prevenir o desfecho “morte por qualquer causa”. A magnitude deste dado é melhor compreendida pelo cálculo da redução relativa do risco (RRR) e da redução absoluta do risco (RRA), a seguir. A precisão da estimativa do efeito, ou significância estatística do resultado, representada pelo intervalo de confiança e pelo valor P, será discutido no próximo item.

Outra maneira de expressar os resultados do estudo é calculando a redução absoluta do risco (RRA). RRA representa a redução do risco, em termos absolutos, no grupo submetido à intervenção experimental, em comparação ao grupo controle. RRA é calculada por meio da diferença entre o risco absoluto do grupo experimental e o risco absoluto do grupo controle, expresso em porcentagem:

$$RRA = [R(c) - R(e)]$$

No estudo analisado, temos:

$$RRA = (45,9 - 34,5) = 11,4\% \text{ (IC 95\%: 6,6 – 16,0)}$$

Pode-se mensurar os efeitos dicotômicos do tratamento, ainda, calculando-se a redução relativa do risco (RRR), também conhecida como eficácia, por meio da fórmula:

$$RRR = (1 - RR) \times 100$$

No estudo analisado, temos:

$$RRR = (1 - 0,75) \times 100 = 25\% \text{ (IC 95\%: 15,2 – 33,2)}$$



Este resultado indica que o grupo tratado com espironolactona apresentou risco de morte, por qualquer causa, 25% menor em relação ao grupo que recebeu placebo.

7 Qual a precisão da estimativa do efeito do tratamento?

O risco relativo de morte entre os pacientes no grupo espironolactona versus grupo placebo foi de 0,75. A faixa do intervalo de confiança (IC 95%) foi 0,67 – 0,85 ($P < 0,001$), ou seja, a diferença entre as intervenções foi estatisticamente significativa, pois o IC 95% não inclui o valor nulo (RR = 1), o que também fica demonstrado pelo valor P.

O poder estatístico do estudo foi de 90%, permitindo-se erro alfa de 0,05 (acaso). Isto significa que o estudo ofereceu a probabilidade de 90% de se detectar a diferença real entre os grupos intervenção e controle, com chance de 5% de que a diferença encontrada seja explicada pelo acaso.

Os cálculos do intervalo de confiança e do valor P são complexos, mas podem ser fácil e gratuitamente efetuados por calculadoras eletrônicas disponíveis em sítios na Internet, tais como:

- Centre for Evidence-Based Medicine (Toronto – Canadá): <http://ktclearinghouse.ca/cebmd/toolbox/statscalc>
- Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford – Reino Unido). Dan Tandberg. Calculator for confidence intervals around the Difference between Two Proportions (Microsoft Excel). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1159>

Comentário: Usualmente, são consideradas estatisticamente significantes as diferenças cuja probabilidade de serem explicadas pelo acaso for inferior a 5% ($P < 0,05$), ou inferior a 1% ($P < 0,01$). Em outras palavras, o valor P indica a chance de que a diferença encontrada seja explicada pelo acaso.

8 Os resultados podem ser aplicados ao paciente?

Considerando-se que os resultados obtidos no estudo são relativamente confiáveis (validade interna), o próximo passo é verificar se os mesmos são aplicáveis a um determinado paciente (validade externa). Caso o paciente assistido apresente características demográficas e estado clínico compatíveis com os pacientes incluídos no estudo, a resposta à pergunta será sim. No estudo analisado, as características dos pacientes incluídos estão dispostas na Tabela 1 (ver resposta ao item 4).

Comentário: Se o paciente preencher todos os critérios de inclusão e não se enquadrar em algum dos critérios de exclusão, em tese, os resultados podem ser diretamente aplicados. Contudo, melhor do que aplicar rigidamente os critérios de inclusão e exclusão do estudo é responder à pergunta: Existe alguma razão convincente para que os resultados não sejam aplicados ao paciente? Provavelmente, os resultados poderão ser aplicados, por exemplo, caso o paciente tenha dois anos de vida a mais do que aqueles que participaram do estudo, apresente a doença em estado mais grave, tenha sido previamente tratado com outra terapia, ou apresente uma comorbidade. Isto se justifica, especialmente, quando o estado geral de saúde do paciente é grave e não se dispõe de opção mais segura e eficaz de tratamento. Afinal, ausência de *prova de eficácia* não significa *prova de ineficácia*.

9 Todos os desfechos clinicamente relevantes foram considerados?

O desfecho primário do estudo foi morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram morte e/ou hos-

pitalização por causas cardíacas, e mudança na gravidade da doença, conforme classificação NYHA.

Comentário: Tratamentos devem ser indicados quando promovem importantes benefícios. Quando se quer demonstrar que um tratamento experimental é vantajoso, é necessário escolher desfecho clínico que forneça razões suficientes para a aplicação desse novo tratamento. Ou seja, deve-se provar que o tratamento trará melhoria em desfechos clínicos importantes para os pacientes. Redução de mortalidade, como no estudo analisado, é desfecho clínico extremamente importante. Em alguns casos, porém, é primordial levar em consideração a qualidade de vida dos pacientes que sobrevivem por efeito de um tratamento.

10 Os benefícios do tratamento superam os possíveis danos e custos?

Ginecomastia e hiperpotassemia estão entre os principais efeitos adversos associados ao uso de espironolactona. Na literatura técnico-científica, menciona-se a ocorrência de ginecomastia em 6,9% de homens tratados com até 50 mg/dia de espironolactona para o tratamento de hipertensão.

No presente estudo, o índice de abandono por ginecomastia foi de 9% no grupo experimental (espironolactona) e de 1% no grupo controle (placebo). Os riscos de ginecomastia e de outros efeitos adversos podem ser considerados mais relevantes que os benefícios que a espironolactona oferece aos pacientes com insuficiência cardíaca?

Uma maneira de se verificar o impacto de uma intervenção é calculando o número necessário para tratar (NNT), que representa o número de pacientes a ser tratado para se prevenir um evento indesejado (ex: morte). O NNT é calculado como o inverso da RRA:

$$\text{NNT} = 1 : \text{RRA}$$

No ensaio clínico ora analisado, a RRA para o desfecho morte por qualquer causa foi de 0,114 (ou 11,4%), portanto:

$$\text{NNT} = 1:0,114 \cong 9 \text{ (IC95\%: 15 – 6)}.$$

Assim, estima-se que a cada nove pacientes tratados com espironolactona, um se beneficia da terapia, ou seja, uma morte é evitada, em comparação ao uso de placebo.

Para concluir se o benefício supera o risco, é importante cotejar os efeitos benéficos com os efeitos indesejados da intervenção. Esses últimos podem ser representados pelo NND (número necessário para produzir um dano), que é calculado de forma similar ao NNT. O NND indica o número de pacientes submetidos ao tratamento experimental para que um apresente um evento adverso (ex: ginecomastia). No ensaio clínico analisado, onde a RRA para incidência de ginecomastia foi de 0,057 (ou 5,7%), o NND será $1:0,057 \cong 18$. Portanto, estima-se que a cada 18 (IC 95%: 13 – 25) pacientes tratados com espironolactona, um apresenta ginecomastia como efeito adverso.

Dessa forma, pode-se concluir que o risco de promover ginecomastia não é argumento suficiente contra o uso de espironolactona em homens com insuficiência cardíaca grave, uma vez que o fármaco reduz significativamente o risco de mortalidade. Em outras palavras, com base nos resultados deste estudo estimou-se que para cada 18 pacientes com insuficiência cardíaca grave, tratados com espironolactona por cerca de dois anos em adição ao tratamento convencional, duas mortes são evitadas (NNT = 9) e um apresenta ginecomastia (NND = 18).



Considerações finais

Os profissionais da saúde têm obrigação ética e moral de contribuírem para a promoção do acesso e do uso seguro e eficiente dos recursos terapêuticos, proporcionando benefícios à saúde individual e coletiva.

Para isso, necessitam obter conhecimentos e habilidades que os capacitem ao uso crítico das melhores provas científicas disponíveis, para que suas decisões sejam imparciais e isentas de influências dos interesses corporativos.

Nesta e nas duas edições anteriores do Boletim, foram introduzidos alguns conceitos e ferramentas úteis para os leitores envolvidos em processos de seleção de medicamentos, equipamentos e procedimentos terapêuticos. Embora o conteúdo apresentado esteja muito longe de suprir as necessidades dos profissionais, possivelmente terá utilidade para orientar estudantes e iniciantes no tema.

Para os que pretendem se aprofundar no tema, há muito material gratuito de qualidade, incluindo artigos conceituais e ferramentas diversas, em:

Portal de Evidências – Biblioteca Virtual em Saúde:
<http://evidences.bvsalud.org/>

Fisterra – Sítio independente sobre Atenção Primária
<http://www.fisterra.com/>

Genesis – Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
<http://genesis.sefh.es/>

Centre for Health Evidence: How to Use an Article About Therapy or Prevention
<http://www.cche.net/text/usersguides/therapy.asp>

Centre for Evidence-Based Medicine (Toronto – Canadá)
<http://ktclearinghouse.ca/cebml/>

Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford – Reino Unido)
<http://www.cebm.net/>

Evidence based Decision Making (Universidade de Sydney – Austrália)
<http://icu-10.med.usyd.edu.au/>

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Escócia)
<http://www.sign.ac.uk/>

Referências bibliográficas

1. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709-717.
3. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte III – Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2004; 50(2): 221-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n2/20787.pdf>.
4. Spilker B. *Guide to Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991.

Evidência Farmacoterapêutica^{a, b}

Levossulpirida para tratamento de pacientes com dispepsia funcional

Dislep® (Laboratórios Bagó Ltda); comprimido, com 25 mg, embalagens com 10 ou 30 unidades; solução oral, 25 mg/mL, frasco com 20 mL¹.

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

Dispepsia é caracterizada pela presença de desconforto epigástrico associado a náuseas, distensão abdominal, plenitude ou saciedade precoce, em mais de 25% dos dias durante

um período de quatro semanas². Existem três tipos principais de dispepsia: a dispepsia funcional (ou não-ulcerosa), a úlcera e a doença de refluxo gastroesofágico. No caso de dispepsia funcional, os pacientes apresentam como queixa predominante, persistente ou recorrente, dor ou desconforto epigástrico, sem uma explicação estrutural ou bioquímica para os sintomas após detalhada investigação clínica³.

A fisiopatologia da dispepsia funcional ainda não está bem estabelecida em razão de seu caráter heterogêneo⁴. Contudo, vários fatores foram identificados como relevantes, incluindo o atraso do esvaziamento gástrico, aumento da sensibilidade visceral, infecção por *Helicobacter pylori* e disfunção anatômica. Pacientes com dispepsia funcional apresentam índices mais elevados de distúrbios psicológicos (ansiedade, depressão, hipocondria e neuroses) que a população geral^{5,6}.

^a A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebim/CFF). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dra. Emília Vitória da Silva e Dr. Marcus Tolentino Silva. Estagiários: Elios Jayme Monteiro Salgues, Noemi Mendes Pereira Moreno e Paulo Henrique Faria Domingues.

^b Metodologia e limitações: Para a elaboração da seção Evidência Farmacoterapêutica, buscamos artigos científicos originais e documentos técnicos que representem as melhores provas científicas disponíveis, na ocasião, em fontes como: *BMJ Clinical Evidence*, *Biblioteca Cochrane*, *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. Antes de publicados, os textos elaborados no Cebim/CFF são submetidos à revisão por consultores externos voluntários.

^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.