



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}

Levosulpirida 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.



Dispepsia apresenta prevalência de 19% a 41%, dependendo da região geográfica, e constitui aproximadamente 2% a 5% das consultas de clínica geral e 40% de todas as consultas realizadas por gastroenterologistas; dispepsia funcional é diagnosticada em 50% a 60% delas^{2,6}.

O diagnóstico de dispepsia funcional é inicialmente clínico e por exclusão. Devem estar ausentes sintomas de refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritável, e evidência endoscópica de doença estrutural².

O tratamento da dispepsia funcional é controverso e algumas vezes desapontador. O objetivo principal do tratamento é a melhora dos sintomas pelo maior tempo possível, com ganho de qualidade de vida pelos pacientes⁵.

O tratamento inicial consiste em condutas não-farmacológicas, tais como dieta com baixo teor de gordura, refeições em pequenas quantidades, suspensão do tabagismo, redução ou eliminação do consumo de álcool e caféina, manutenção do peso ideal^{3,7} e melhora das condições de higiene mental por meio de lazer e remoção das fontes de tensão quando factível, e terapia comportamental⁴.

Como não há uma associação estabelecida entre os distúrbios fisiopatológicos e os fatores desencadeadores, a terapia empírica é essencial no manejo da dispepsia funcional³.

Os procinéticos, tais como domperidona e metoclopramida, apresentam benefícios relativamente modestos³. Revisões sistemáticas sugerem que estes fármacos são os mais eficazes para pacientes com dispepsia funcional; entretanto, a maioria dos ensaios clínicos considerados apresentaram problemas metodológicos importantes e os procinéticos foram comparados a placebo⁶.

O tratamento de erradicação da *H. pylori* apresenta melhora pequena, mas significativa, dos sintomas, que é similar ao benefício alcançado com um inibidor da bomba de prótons; porém, no caso de erradicação da *H. pylori*, o efeito do tratamento persiste por pelo menos dois anos⁸.

A justificativa para o uso de anti-secretores é o pressuposto de que há um distúrbio na secreção ácida ou na sensibilidade ao ácido na região gastroduodenal³. Provavelmente, a terapia com inibidores da bomba de prótons é mais eficaz do que com bloqueadores H2 no controle dos sintomas em pacientes com dispepsia funcional⁶.

A escolha entre procinéticos e anti-secretores está diretamente ligada aos sintomas que o paciente apresenta. Em uma comparação indireta, anti-secretores foram mais efetivos no controle dos sintomas de refluxo e de úlcera, enquanto os procinéticos são mais efetivos para os sintomas de náusea e de saciedade precoce⁶.

Levossulpirida é o enantiômero levógiro da sulpirida (mistura racêmica), originalmente desenvolvidas para o tratamento de esquizofrenia. Sua principal ação é o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2, em particular, aqueles localizados na membrana pré-sináptica das vias dopaminérgicas no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal⁹. A justificativa para o desenvolvimento da levossulpirida foi melhorar a relação risco/benefício do medicamento que tem como base a mistura racêmica, uma vez que apresenta a mesma eficácia que a sulpirida, porém, em doses 50% menores, resultando na redução de efeitos adversos¹⁰.

Os ensaios clínicos identificados, que avaliaram eficácia e segurança da levossulpirida, apresentaram diversas limitações metodológicas, como: número limitado de pacientes envolvidos; ausência de dados basais para fatores importan-

tes no prognóstico da dispepsia funcional (ex.: alcoolismo, tabagismo, idade); maioria dos pacientes com sintomas leves ou moderados; comparações inadequadas; e limitações nos procedimentos de alocação aleatória ou de mascaramento¹⁰⁻¹³.

Mangiameli *et al.*, 1994¹¹, publicaram os resultados de um ensaio clínico controlado aleatório, duplo-cego, envolvendo 50 pacientes com diagnóstico de dispepsia funcional, comparando, indiretamente, a levossulpirida 25 mg à domperidona 10 mg, ambos por via oral, 3 vezes ao dia, por um período de 30 dias. No início do estudo, a maioria dos pacientes apresentava sintomas leves ou moderados. Ao final do tratamento, a levossulpirida apresentou eficácia no alívio dos seguintes sintomas dispépticos: saciedade precoce, eructação, meteorismo e dor epigástrica; porém, não demonstrou maior eficácia e segurança em relação à domperidona.

Mansi *et al.*, 2000¹², publicaram os resultados de outro ensaio clínico controlado aleatório, cruzado, duplo-cego, envolvendo 30 pacientes com dispepsia funcional e presença de *Helicobacter pylori*, comparando a levossulpirida 25 mg à cisaprida 10 mg, ambos por via oral, 3 vezes ao dia, durante quatro semanas. Ao final do tratamento, a levossulpirida mostrou-se mais eficaz que a cisaprida para reduzir os sintomas de náusea, vômito e saciedade precoce, contudo, é questionável a relevância clínica da melhora observada considerando a baixa gravidade dos sintomas no início do estudo¹². Ressalta-se que a cisaprida tem uso e comercialização proibidos em razão do risco de arritmias em pacientes com doença cardíaca⁶.

Os efeitos adversos relatados nos ensaios clínicos controlados foram: galactorreia^{11,13}, ginecomastia, ganho de peso, distúrbio menstrual¹¹, constipação¹⁰, aumento do fluxo salivar^{10,13}, ansiedade, confusão mental e distúrbio do sono¹³.

Em uma coorte prospectiva¹⁴, com seguimento de 342 pacientes com dispepsia funcional, um dos objetivos foi avaliar a segurança da levossulpirida; os efeitos adversos mais relatados foram: galactorreia, sonolência, fadiga e cefaleia.

Em um levantamento de dados, realizado em um centro coreano especializado em Parkinson e Alzheimer, investigou-se, retrospectivamente, os dados de 91 pacientes com distúrbios de movimento induzidos pela levossulpirida, atendidos entre janeiro de 2002 e março de 2008. Setenta e oito dos pacientes (85,7%) tinham idade acima de 60 anos. O distúrbio mais comum foi parkinsonismo (n = 85; 93,4%), seguido por discinesia tardia oro-lingual (n = 9; 9,9%) e tremor isolado (n = 3; 3,3%). O distúrbio de movimento persistiu, mesmo após a retirada da levossulpirida, em 48,1% dos casos de parkinsonismo. Ao que pese a deficiência metodológica do estudo, recomenda-se que os médicos sejam cautelosos ao prescrever a levossulpirida, especialmente em pacientes idosos¹⁵.

Apesar de a levossulpirida estar disponível em alguns países há quase duas décadas, ainda são escassos e limitados os estudos que avaliam sua eficácia e segurança no tratamento de dispepsia funcional. Estudos adicionais, metodologicamente adequados, que comparem a levossulpirida à domperidona ou à metoclopramida, são necessários para se estabelecer o papel do novo fármaco na terapêutica da dispepsia funcional. No Brasil, o custo estimado para aquisição de levossulpirida para um mês de tratamento é cerca de 20% maior em relação à domperidona, e cerca de 4,5% maior em relação à metoclopramida, estes já disponíveis como produtos genéricos¹⁶.



Referências bibliográficas

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2010. Disponível em: <http://www.1-i-helps.com>. Acesso em: 02.08.2010.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DISEASEDEX™ General Medicine. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2010. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 05.07.2010.
3. Talley N, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, LAM S, Velohuyezan van Zanten S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology, 1998.
4. Soo Shelly, Moayyedi Paul, Deeks Jonathan J, Delaney Brendan, Lewis Maxine, Forman David. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. No. CD002301. DOI: 10.1002/14651858.CD002301.pub4. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br>. Acesso em: 16.06.2010.
5. Barbuti R. Dispepsia Funcional. Revista Brasileira de Medicina jan-fev 2009; 66(1/2): 5-10.
6. Moayyedi Paul, Shelly Soo, Deeks Jonathan J, Delaney Brendan, Innes Michael, Forman David. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2010. Art. No. CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub2. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br>. Acesso em: 16.06.2010.
7. Mehta DK (ed.). British National Formulary – BNF. 59th ed. London: BMJ Publishing Group RPS Publishing; 2010. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 16.06.2010.
8. Leontiadis GI, Ford AC, Moayyedi P. Digestive system disorders: Helicobacter pylori infection. In: BMJ Clinical Evidence 2009; 10:406. Search date September 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>.
9. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village; 2010. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 05.07.2010.
10. Tosi T, Masci E, Ceppodomo D, Testoni P. Levosulpiride and racemic sulpiride in non-ulcer dyspepsia: results of a randomized clinical study. Current Therapeutic Research 1992; 51(6): 787-791.
11. Mangiameli A, Brogna A, Catanzaro R, Sofia M, Blasi A. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. La Clinica Terapeutica 1994; 144(2): 107-114.
12. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele M, Pandolfo N. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 561-569.
13. Gatto G, Ricca T, Randazzo M, di Piazza S, Maringhini A, Trapani G et al. Clinical efficacy and safety of levosulpiride and domperidone in the management of chronic functional dyspepsia: a double-blind, randomized clinical trial. Current Therapeutic Research 1992; 51(5): 715-721.
14. Lozano R, Peralta CMG, Montealegre A, de Leon L, Ortiz J, Lee EHO, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007; 3(1): 149-155.
15. Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-Induced Movement Disorders. Movement Disorders 2009; 24(15): 2249-2253.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamento – preços de fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 23.07.2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 04.08.2010.

Última revisão 05.11.2010.

Farmacovigilância

Ácido zoledrônico: relatos de efeitos adversos sobre a função renal

A agência reguladora da Nova Zelândia, *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)*, publicou recomendação aos prescritores daquele país sobre a associação do uso de ácido zoledrônico a relatos de disfunção e falência renal, especialmente em pacientes com disfunção renal pré-existente. Na Nova Zelândia, o ácido zoledrônico injetável, com 5 mg (Aclasta®), está indicado para prevenção ou tratamento de osteoporose e tratamento da doença de Paget óssea. O ácido zoledrônico injetável com 4 mg (Zometa®) é indicado no tratamento de metástases ósseas osteolíticas, osteoblásticas e mistas, de tumor sólido em câncer de mama ou próstata, e no tratamento de hipercalcemia relacionada à malignidade. As bulas de ambos produtos contêm advertências sobre o risco de disfunção e falência renal.

De acordo com o *Prescriber Update*, em agosto de 2009 havia 139 relatos, no mundo, de suspeita de disfunção ou falência renal associada ao ácido zoledrônico 5 mg (Aclasta®). A maioria dos casos foi relatada em pacientes com condições clínicas pré-existentes (idade avançada, disfunção renal, desidratação concomitante ou precedente), ou tratamento concomitante com fármacos nefrotóxicos, tais como AINE e/ou diuréticos.

No Brasil, o ácido zoledrônico está disponível em apresentações com 4 mg (Zometa® – Novartis; Genérico – Eurofarma; e Blaztere® – Dr. Reddys) e com 5 mg (Aclasta® – Novartis).

Os profissionais da saúde devem considerar os seguintes cuidados durante o uso do ácido zoledrônico:

- A depuração de creatinina deve ser monitorada antes de cada dose do medicamento.
- Não usar em pacientes com depuração de creatinina inferior a 35 mL/min.
- Aumentos transitórios na creatinina sérica podem ser maiores em pacientes com comprometimento pré-existente da função renal.
- Monitoramento da função renal deve ser considerado, particularmente em pacientes sob risco elevado.
- Usar com cuidado quando associado a outros medicamentos que possam comprometer a função renal.
- Os profissionais da saúde devem garantir que todos os pacientes, especialmente os idosos e aqueles tratados com diuréticos, estejam adequadamente hidratados antes de receberem o fármaco.
- As infusões do fármaco devem ser lentas, com duração mínima de 15 minutos.

Referência: *Prescriber Update* Vol. 31, Nº 2, June 2010. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz>.

Traduzido e adaptado de: Zoledronic acid: Reports of adverse effects on renal function. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº 4, 2010, p.10-11.