

# Uso Racional de Medicamentos

temas selecionados

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

# Uso Racional de Medicamentos

## temas selecionados

Série A. Normas e Manuais Técnicos

© 2012 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>. O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://www.saude.gov.br/editora>.

Tiragem: 1ª edição – 2012 – 19.800 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 834

CEP: 70058-900, Brasília – DF

Tel.: (61) 3315-3362 Fax: (61) 3315-3276

E-mail: [horus.daf@saude.gov.br](mailto:horus.daf@saude.gov.br)

Home page: [www.saude.gov.br/horus](http://www.saude.gov.br/horus)

*Cooperação Técnica:*

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE

*Organização:*

Christophe Rérat

José Miguel do Nascimento Júnior

Lenita Wannmacher

*Elaboração:*

Karen Sarmiento Costa

Lenita Wannmacher

Luiz Henrique Costa

Vera Lúcia Tierling

*Colaboração:*

Amilton Barreto de Souza

Kelli Engler Dias

Marcela Amaral Pontes

*Projeto gráfico:*

Gustavo Lins

*Normalização e revisão:*

Editora MS

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

## Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Uso racional de medicamentos: temas selecionados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

156 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1897-4

1. Uso racional de medicamentos. 2. Conduitas baseadas em evidências. 3. Atenção Primária à Saúde. I. Título. II. Série.

CDU 354.53:005.21:5/6

Catologação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2012/0062

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Rational use of medicines: selected subject

Em espanhol: Uso racional de los medicamentos: temas seleccionados

# Sumário

Prefácio .....	5
Apresentação .....	7
Tema 01 - Conduas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde .....	9
Tema 02 - Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais .....	15
Tema 03 - Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana .....	21
Tema 04 - Interações de Medicamentos .....	31
Tema 05 - Uso Racional de Anti-inflamatórios não esteroides .....	41
Tema 06 - Tratamento de Enxaqueca: escolhas racionais .....	51
Tema 07 - Uso Racional de Estatinas na Prevenção de Cardiopatia Isquêmica .....	63
Tema 08 - Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre .....	73
Tema 09 - Uso Racional de Antidepressivos .....	83
Tema 10 - Uso Racional de Contraceptivos Hormonais Orais .....	91
Tema 11 - Uso Racional de Anti-hipertensivos .....	103
Tema 12 - Indicações e Seleção de Inibidores da Bomba de Prótons .....	115
Tema 13 - Uso Racional de Antidiabéticos no Âmbito da Atenção Primária à Saúde .....	123
Tema 14 - O Papel do Cálcio e da Vitamina D na Prevenção de Fraturas Ósseas .....	131
Tema 15 - Uso de Antiasmáticos em Adultos e Crianças: uma atualização .....	137
Tema 16 - Ácido Acetilsalicílico em Prevenção Primária e Secundária de Eventos Cardio e Cerebrovasculares: uma atualização .....	149



## Prefácio

A produção científica caracteriza-se por seu crescente volume e rápida acumulação, dificultando sua integração na prática profissional, tendo em vista a necessidade dos profissionais em analisar criticamente a confiabilidade das informações em tempo hábil. Assim, é preciso desenvolver capacidade para localizar e ter acesso a informações com evidência atualizada, de forma ágil, concreta e confiável.

Neste sentido, este livro traz uma coletânea de temas avaliados criticamente, que são resumos das produções científicas relevantes para a Atenção Primária em Saúde. Esses temas organizam, resumem, integram e transformam conhecimentos clínicos, com base em evidências, os quais auxiliam os profissionais nas tomadas de decisões de forma eficiente para a prática assistencial, a fim de obter o máximo benefício para a resolutividade em saúde.

Os temas possuem uma abordagem multidisciplinar e multiprofissional, fornecendo conhecimentos aos profissionais sobre questões relacionadas à utilização de medicamentos, com vistas a contribuir na resolução de problemas em saúde e a evitar gastos desnecessários e exposição dos usuários a riscos à saúde.

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Ministério da Saúde



## Apresentação

O sucesso terapêutico no tratamento de doenças depende de bases que permitam a escolha do tratamento, medicamentoso e/ou não medicamentoso, a seleção do medicamento de forma científica e racional, considerando sua efetividade, segurança e custo, bem como a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna, a dispensação em condições adequadas e a utilização pelo usuário de forma adequada. Dessa forma, as decisões clínicas e as relações estabelecidas entre os profissionais e usuários são determinantes para a efetividade terapêutica.



No intuito de contribuir para a tomada de decisão terapêutica, este documento técnico apresenta uma compilação das Condutas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde, constantes no Módulo de Informações do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, desenvolvido e disponibilizado pelo Ministério da Saúde aos municípios brasileiros com vista ao aperfeiçoamento da gestão da Assistência Farmacêutica e à qualificação do atendimento prestado aos usuários.

Esta publicação, destinada aos profissionais de saúde, foi organizada em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde. Os textos constantes nesta obra foram elaborados no período de setembro de 2010 a maio de 2011, em continuidade aos Temas Selecionados publicados entre 2003 e 2007.

As condutas aqui descritas foram elaboradas sob a óptica do paradigma da saúde baseada em evidência, abrangendo manifestações clínicas frequentes e doenças prioritárias. Reúnem informações sobre indicação, seleção, prescrição, monitoramento de benefícios e riscos, bem como potenciais interações com medicamentos e alimentos, baseados em conhecimentos sólidos, independentes e atualizados. Dessa forma, vislumbra-se que orientem as práticas a fim de contribuir para a racionalidade na utilização dos medicamentos.

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Ministério da Saúde



## Tema

## 1

## Conduas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde

Lenita Wannmacher

“Se você quiser começar amanhã a mudar a prática e implementar a evidência, prepare-se bem: envolva o público pertinente; desenvolva uma proposta de mudança que seja baseada em evidência, factível e atraente; estude as principais dificuldades para o sucesso da mudança e selecione um conjunto de estratégias e medidas em diferentes níveis ligados ao problema; sem dúvida, trabalhe dentro de seus recursos e possibilidades. Defina indicadores de medida de sucesso e monitorize o progresso continuamente ou a intervalos regulares. Finalmente, satisfaça-se com um trabalho que leva a cuidado mais eficaz, eficiente, seguro e amistoso para seus pacientes.”

Grol R. e Grimshaw J.<sup>1</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>2</sup> mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. Mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover uso racional de medicamentos. A situação é pior em países em desenvolvimento, com menos de 40% dos pacientes no setor público e menos de 30% no privado sendo tratados de acordo com diretrizes clínicas.

Vários fatores contribuem para isso: prescritores podem obter informação sobre tratamentos a partir das companhias farmacêuticas em vez de reportar-se a fontes baseadas em evidências; diagnósticos incompletos das doenças podem resultar em inadequada escolha dos tratamentos; pacientes buscam na internet versões de medicamentos caros com preços mais convidativos, mas de qualidade não assegurada.

No Brasil, o uso incorreto de medicamentos deve-se comumente a: polifarmácia, uso indiscriminado de antibióticos, prescrição não orientada por diretrizes, automedicação inapropriada e desmedido armamentário terapêutico disponibilizado comercialmente.

O uso abusivo, insuficiente ou inadequado de medicamentos lesa a população e desperdiça os recursos públicos.

O contrário dessa realidade constitui o que se denominou de uso racional de medicamentos, referindo-se “à necessidade de o paciente receber o medicamento apropriado, na dose correta, por adequado período de tempo, a baixo custo para ele e a comunidade”.<sup>3</sup>

Medicamentos racionalmente selecionados e usados propiciam benefícios individuais, institucionais e nacionais.

Para o usuário, a escolha racional proporciona mais garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde. Institucionalmente, há melhoria do padrão de atendimento, maior resolubilidade do sistema e significativa redução de gastos. Em plano nacional, condutas racionais acarretam consequências positivas sobre mortalidade, morbidade e qualidade de vida da população, aumentando a confiança do usuário na atenção pública à saúde.

Para a OMS, a forma mais efetiva de melhorar o uso de medicamentos na atenção primária em países em desenvolvimento é a combinação de educação e supervisão dos profissionais de saúde, educação do consumidor e garantia de adequado acesso a medicamentos apropriados. Todavia qualquer uma dessas estratégias, isoladamente, logra impacto limitado.<sup>2</sup>

No que se refere à qualificação dos serviços farmacêuticos, o Ministério da Saúde disponibiliza aos gestores do SUS o HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – que objetiva aperfeiçoar o gerenciamento da Assistência Farmacêutica, permitindo melhorar as ações de planejamento, monitoramento e avaliação. Além disso, o sistema HÓRUS tem a finalidade de contribuir de maneira efetiva na promoção do uso racional de medicamentos. No módulo do Componente Básico do HÓRUS foram disponibilizados os temas reunidos sob o título de “CONDUTAS BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

**SOBRE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**” com informações sobre o uso de medicamentos na atenção primária. Vinculadas aos processos de prescrição, dispensação, administração e monitoramento, tais informações poderão ser acessadas pela equipe de saúde para fundamentar indicação e seleção de medicamentos essenciais que atendam às prioridades da atenção primária em saúde pública.

Para realizar uso racional de medicamentos, é preciso selecionar informações provenientes de conhecimentos sólidos e independentes e, por isso, confiáveis. Essa postura corresponde ao paradigma conceituado por David L. Sackett<sup>4</sup> como “o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão em pacientes individuais”.

Esse constitui um processo sistemático e contínuo de autoaprendizado e autoavaliação, sem o que as condutas se tornam rapidamente desatualizadas e não racionais.

As decisões em saúde pública tomadas por vários atores – gestores, financiadores, profissionais, público – crescentemente se fundamentam em evidências. Para isso, é necessário filtrar eficientemente a informação relevante para uma prática em particular ou uma determinada política, por meio de análise e síntese dos múltiplos esforços de pesquisa.<sup>5</sup>

A ferramenta de ensino aqui proposta representa a opinião de quem capta a informação atualizada e disponível em sólidas e éticas pesquisas científicas, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto da atenção primária nacional. Tal revisão se guia pela **hierarquia da evidência**, internacionalmente estabelecida e aceita. Tem por base a **farmacologia** clínica que objetiva caracterizar a eficácia e a segurança de fármacos no homem a partir da **investigação farmacológico-clínica** que integra conceitos de **epidemiologia e clínica** e quantifica benefícios e riscos.

Em saúde, a avaliação de condutas racionais passa por um procedimento-chave: a **comparação** entre diferentes estratégias (tratar *versus* não tratar, novo procedimento terapêutico *versus* procedimento usual, medicamento *versus* placebo, medicamento novo *versus* medicamento já existente). Estudos de intervenção focados em comparações e com alta validade metodológica são os melhores instrumentos para orientar condutas. Mesmo assim, persiste a incerteza que permeia os melhores estudos científicos. O grande desafio do paradigma das evidências que fundamentam condutas é a transição entre a pesquisa

e a prática – do estudo ao problema clínico, do participante do estudo ao paciente, e vice-versa.<sup>6</sup>

A qualidade e a força das comparações provêm das fontes que as subsidiaram. Para tanto, a avaliação crítica da literatura disponível é imprescindível. **A qualidade da evidência** indica a extensão de sua confiabilidade e se a estimativa de efeito está correta. **A força da evidência** indica sua relevância clínica e aplicabilidade, ou seja, a capacidade de se ajustar à prática clínica e a estimativa de que a recomendação por ela gerada tenha mais benefício do que risco.<sup>7</sup>

Deseja-se que a informação a ser repassada tenha linguagem simplificada, concisa e de fácil compreensão, sem deixar, todavia, de usar a terminologia da investigação científica que permite ao leitor ajuizar por si próprio sobre a fidedignidade do que está lendo. Assim, a seguir, coloca-se um glossário de termos comumente empregados na investigação farmacológico-clínica que constarão dos temas a serem elaborados. Também se definem a hierarquização dos estudos como fontes de evidência e os graus de recomendação por eles gerados.

No entanto chama-se a atenção para a diferença entre significância estatística e significância clínica. A primeira tem sido comumente usada para convencer os profissionais de saúde sobre os benefícios clínicos de certa intervenção. Entretanto ela só representa a probabilidade de estar certa ou errada a afirmativa de que determinada diferença entre tratamentos existe. A segunda refere-se à utilidade dos resultados obtidos em pesquisa para a prática clínica, sendo encarada como a relevância clínica dos achados. A falha na ênfase da importância clínica tem levado a frequentes concepções errôneas e discordâncias a respeito da interpretação dos resultados de ensaios clínicos e à tendência de igualar significância estatística com significância clínica.<sup>8</sup>

Com a explicitação dos fundamentos que nortearão busca, triagem, interpretação e relato de informações atualizadas sobre temas relevantes em atenção primária à saúde, espera-se que o leitor, com facilidade e satisfação, se aproprie desse conhecimento e o aplique nas condutas cotidianas da prática clínica.

A referência a fontes atualizadas e confiáveis – como as revisões sistemáticas da Cochrane Library – permitirá que os que tomam decisões em saúde pública (gestores, clínicos, profissionais da saúde em geral e pesquisadores) avaliem a efetividade de diferentes intervenções quanto a razões éticas, sociais e econômicas, dentro de seu próprio cenário, para não fugir ao contexto da aplicabilidade do conhecimento.<sup>5</sup>

## Glossário<sup>9</sup>

**Níveis de evidência** – referem-se à hierarquia dos desenhos dos estudos que são agrupados por sua suscetibilidade a vieses.

**Força da evidência** – corresponde à combinação de desenho do estudo, qualidade do estudo e precisão estatística (valor de P e intervalos de confiança).

**Magnitude da evidência** – refere-se ao tamanho do efeito estimado, significância estatística e importância (clínica ou social) de um achado quantitativo. A significância estatística é um cálculo numérico, mas o julgamento da importância de um efeito medido relaciona-se ao contexto da decisão.

**Poder do estudo** – probabilidade de detectar diferença realmente significativa entre elementos em comparação.

**Validade interna** – diz-se do estudo em que as evidências de associação (ou sua falta) têm mínima chance de dever-se ao acaso e não existem erros sistemáticos.

**Validade externa** – diz-se do estudo em que os resultados podem ser generalizados para outras amostras ou populações.

**Significância farmacológico-clínica e aplicabilidade** – correspondem à aplicação pragmática dos resultados de uma investigação com validades interna e externa. A magnitude do efeito observado e outros aspectos relacionados à intervenção justificam seu emprego em pacientes.

### Quadro 1 - Qualificação dos estudos que fundamentam os graus de recomendação<sup>10</sup>

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 Meta-análises de ensaios clínicos, comparáveis e com validade interna, com adequado poder final e mínima possibilidade de erro alfa
II	Ensaio clínico randomizado que não preenche os 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 caso e controles
VI	Séries de casos

### Quadro 2 - Graus de recomendações terapêuticas<sup>10</sup>

Graus de Recomendação	Caracterização
A	Pelo menos um estudo de nível I
B	Pelo menos um estudo de nível II
C	Pelo menos um estudo de nível III ou dois de Nível IV ou V
D	Somente estudos de nível VI Recomendações de especialistas

## Desfechos clínicos avaliados em investigações farmacológico-clínicas<sup>10</sup>

**Desfecho Primordial** – evento de maior hierarquia na pesquisa clínica que corresponde, em termos práticos, à condição percebida como relevante pelo próprio paciente e tem grande impacto clínico. Mortalidade, morbidade, desconforto, disfunção, descontentamento e despesa (custo) são clássicos desfechos primordiais.

**Desfecho Intermediário** – corresponde a parâmetro fisiológico, fisiopatológico, comportamental ou de outra natureza que se associa de forma causal com o desfecho primordial (Ex. Níveis de pressão arterial representam desfechos intermediários para eventos primordiais cardiovasculares decorrentes de hipertensão arterial).

**Desfecho Substituto** – corresponde a desfecho mais facilmente aferível e passível de espelhar o efeito da intervenção sobre o desfecho primordial. Difere do desfecho intermediário por não estar associado à produção do desfecho primordial (Ex. Frequência de internação hospitalar é bom desfecho substituto para controle de sintomas de uma dada doença).

## Medidas de frequência, proporções, taxas e distribuição<sup>8</sup>

A magnitude e a gravidade dos problemas de saúde pública são muitas vezes expressas como medidas de frequência, proporções e taxas.

**Prevalência** – proporção de pessoas na população que tem algum atributo ou condição em dado ponto no tempo ou durante específico período de tempo.

**Incidência (taxa de incidência)** – número de novos eventos (por exemplo, novos casos de doença) em definida população, ocorrendo em específico período de tempo.

**Incidência cumulativa** – proporção de pessoas que desenvolvem a condição num período fixo de tempo. Essa proporção é sinônimo de risco.

**Frequência** – refere-se à contagem de dados qualitativos, em que se verifica o número absoluto (frequência absoluta) ou relativo (frequência relativa, em percentual) de eventos.

**Média** – é a medida de localização central, representada pela média aritmética dos valores obtidos.

**Desvio-padrão** – é a medida de dispersão ou variabilidade mais comumente usada.

**Intervalo de confiança** – corresponde ao intervalo de valores possíveis de ocorrerem na população, situados em torno da média calculada para a amostra, com um grau de confiança de 95% ou 99%. Quando se estabelece IC95%, pode-se

afirmar que há 95% de confiança de que o intervalo obtido inclua o real valor da média da população. O intervalo de confiança também pode ser calculado para dados apresentados como risco relativo (RR) ou razão de chances (RC ou OR). Nesse caso, se o intervalo engloba o valor 1, que representa ausência de risco, infere-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais. Segue-se raciocínio similar para dados apresentados sob a forma de tamanho de efeito. Se o intervalo de confiança engloba o valor zero (ausência de efeito), conclui-se pela aceitação da igualdade entre grupos.<sup>10</sup>

## Medidas de Associação

**Risco relativo (RR)** – corresponde à ocorrência do evento nos expostos comparada à do grupo controle. Calcula-se pelo risco absoluto do evento nos expostos / risco absoluto nos não expostos. Se o risco de sofrer o evento for igual nos dois grupos, o RR é 1 (sem diferença); se o RR for > 1 no grupo exposto, o fator de exposição é lesivo; se RR < 1, é protetor.

**Razão de Chances, Razão de Odds, Risco Relativo Estimado (OR)** – é a medida de associação dos estudos de casos e controles. Avalia a chance de exposição entre os casos comparativamente à chance de exposição entre os controles.

## Medidas de Impacto e Benefício

**Risco Atribuível (RA)** – permite identificar quanto do risco total de desenvolver uma doença em pessoas expostas deve-se à exposição, ou seja, o impacto da exposição.

**Redução Relativa de Risco (RRR)** – expressa, em termos relativos, quanto um tratamento é superior a outro. Informa a percentagem de redução de risco do evento determinada pelo tratamento.

**Redução Absoluta de Risco (RRA)** – expressa, em termos absolutos, quanto um tratamento é superior a outro, mediante cálculo das diferenças entre eles. A RRA permite avaliar a redução de risco atribuível a uma exposição ou tratamento.

**Número de pacientes de que é necessário tratar (Number Needed to Treat = NNT, em inglês)** – corresponde ao número de pacientes que necessita ser tratado por determinado período de tempo para prevenir ou curar um evento. Quanto maior for o NNT de determinado medicamento, maior precaução será necessária para decidir implementá-lo, pois muitos pacientes precisarão ser tratados para que um se beneficie.

**Número de pacientes de que é necessário tratar para se detectar dano (NND; Number Needed To Harm = NNH, em inglês)** – é parâmetro

utilizado para avaliar o risco aumentado de um evento adverso associado a uma dada intervenção. Calcula-se, em comparação ao tratamento controle, quantos pacientes precisam ser submetidos a tratamento para provocar um evento adverso. Quanto maior for o NND, mais conveniente será a intervenção com um dado medicamento, pois significa que muitos precisam ser expostos para que ocorra um dano.

## Erros Aleatórios<sup>8,10</sup>

Há duas possibilidades de acerto em teste estatístico: (a) os grupos estudados são realmente diferentes ou (b) os grupos realmente se comportam de forma semelhante. Há também duas possibilidades de erro:

Erro alfa (erro tipo I) ocorre quando o teste detecta diferença entre grupos que, na realidade, são similares, propiciando conclusão “falsamente positiva”. Assim, erro alfa é a probabilidade de ser apontada diferença entre grupos, inexistente na população.

Portanto, só deve ser considerado em estudos que concluem pela diferença entre grupos.

Erro beta (erro tipo II) ocorre quando o teste estatístico conclui pela não diferença entre grupos que são, de fato, diferentes, levando à conclusão “falsamente negativa”. Erro beta é a probabilidade de dizer que não há diferença entre os grupos, quando, na realidade, ela existe. Só pode ser cogitado quando não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, tendo maior risco de ocorrência em experimentos com pequena amostragem. Os estudos devem ser planejados com poder suficiente para evitar erro beta, o qual usualmente é superior a 80% (0,8). Isso é conseguido com tamanho de amostra adequado à magnitude da associação que se espera observar.

**Nível de significância do teste estatístico** corresponde à taxa de erro de tipo I ou alfa que o estudo se propõe a tolerar. Usualmente é estabelecido em 0,05 ou 0,01, ou seja, a probabilidade de afirmar que há diferença

significativa entre os grupos, quando, na verdade, ela não existe, é igual ou inferior a 5% ou 1%, respectivamente. Por convenção, são consideradas chances suficientemente pequenas de erro de tipo I, de modo que se aceita a afirmativa de que a diferença deva existir. No entanto, como são níveis arbitrários, quando se estabelece, por exemplo, nível  $\alpha$  de 0,05, prefere-se falar em tendência, e não em significância.

**Valor P** estima quantitativamente a chance de os resultados observados deverem-se apenas a erros aleatórios e não à influência das variáveis analisadas no estudo. Expressa, assim, a probabilidade de haver erros alfa ( $P\alpha$ ) ou beta ( $P\beta$ ). No entanto a maior parte das publicações expressa a probabilidade de P alfa ou simplesmente P. Aplicando o conceito de probabilidade a um P de 0,05, diz-se que o resultado (evento) obtido poderá aparecer cinco vezes em 100 repetições do experimento (número de vezes que o evento pode ocorrer). Valores de P iguais ou inferiores a 0,05 são considerados “estatisticamente significativos”.

Poder estatístico é a probabilidade de um experimento detectar diferença significativa quando ela realmente existe. Quanto maior o poder do estudo, maior é a probabilidade de detectar diferença realmente significativa. A probabilidade de cometer erro de tipo II decresce à medida que o tamanho de amostra aumenta. Logo, o poder da prova aumenta com a realização de maior número de observações. Por isso, se explicita o número de pacientes da amostra estudada.

## Erros sistemáticos<sup>10</sup>

Consistem em desvios da verdade que distorcem os resultados de pesquisas. Não acontecem pelo acaso, mas por erros em amostragem, aferição de exposição ou eventos, análise e interpretação dos dados, entre outros. Apesar de haver mais de 70 vieses já catalogados, os três principais são vieses de seleção, aferição e confusão.

## Referências

- 1 GROL, R.; GRIMSHAW, J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9391, p. 1225-1230, 2003.
- 2 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medicines: rational use of medicines**. Fact sheet n° 338. May 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/print.html>> Acesso em: 02 set. 2010.
- 3 CONFERENCIA DE EXPERTOS, 1985, Nairobi. **Uso Racional de Medicamentos**. Informe de La Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre de 1985. Ginebra: Organización Mundial de La Salud, 1986. 304 p.
- 4 STRAUS, S. E. et al. **Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM**. 3 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005. 299 p.
- 5 WATERS, E. et al. Evaluating the effectiveness of public health interventions: the role and activities of the Cochrane Collaboration. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 60, n. 4, p. 285–289, 2006.
- 6 VAN, Weel C. Translating research into practice—a three-paper series. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9391, p. 1170, 2003.
- 7 FOR THE GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, London, v. 328, p. 1490, 2004.
- 8 FERREIRA, M. B. C. Fundamentos de Bioestatística: contribuição à Leitura Crítica da Informação Científica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p. 26-41.
- 9 RYCHETNIK, L. et al. A glossary for evidence based public health. **J. Epidemiol. Community Health**, London, v. 58, p. 538–545, 2004.
- 10 FUCHS, S. C.; FUCHS, F. D. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 9-25.

Tema

2

## Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais

Lenita Wannmacher

“**Construção de sentido** nada mais é do que o processo de fazer escolhas e colocar-se diante dos fatos de forma inteligente – atuante e não passiva, informada e não arrastada pelo senso comum e pela fala sem substância.”

Jornalista Cláudia Laitano  
Zero Hora, 30 de setembro de 2006.

Modernamente os medicamentos são parte importante da atenção à saúde. Não só salvam vidas e promovem a saúde, como previnem epidemias e doenças. Acesso a medicamentos é direito humano fundamental. Há aceitação mundial do conceito de medicamentos essenciais. Esses constituem poderosa ferramenta para promover saúde equitativa, já que têm comprovado impacto em acesso, por serem um dos elementos mais custo-efetivos nos cuidados à saúde. Assim, construir lista de medicamentos essenciais pode ajudar os países a racionalizar compra e distribuição de medicamentos, reduzindo custos e garantindo apropriada qualidade de atendimento.<sup>1</sup>

No Brasil, a sétima edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)<sup>2</sup> foi publicada em 2010, à qual se seguirá a nova versão do Formulário Terapêutico Nacional. O objetivo desses documentos é servir de ferramenta que oriente o uso racional de medicamentos prioritários à saúde pública no Brasil, envolvendo aspectos relativos à atenção à saúde, como prescrição, dispensação, administração e emprego pelo usuário, bem como aqueles relacionados à gestão, abrangendo seleção, suprimento e acesso a eles pela população.

Por isso, parece oportuno falar sobre a história dos medicamentos essenciais e de sua importância para a assistência e a gestão pública de saúde.

### Trajatória dos medicamentos essenciais na Organização Mundial da Saúde (OMS)

Em 1975, a Assembleia Mundial da Saúde pediu à OMS para assessorar os estados-membros a selecionar medicamentos essenciais com qualidade e custo razoável. Em 1977, publicou-se a primeira lista modelo de medicamentos essenciais

com 205 itens (186 medicamentos). Desde então, 16 revisões foram publicadas, e a maioria dos 193 países-membros adotaram listas de medicamentos essenciais. Isso faz com que a questão dos medicamentos essenciais continue como ponto-chave nas estratégias da OMS para 2008–2013<sup>3</sup>, e que a diretora geral, Dra. Margaret Chan, assim se expresse: “O conceito de medicamentos essenciais é uma das maiores aquisições de saúde pública na história da OMS. É tão relevante hoje como foi sua concepção há 30 anos”.<sup>4</sup>

A partir de 2002, a OMS modificou o conceito de medicamentos essenciais. Esses deixaram de ser direcionados somente a doenças prevalentes, passando a ser selecionados para situações prioritárias em saúde pública. Isso se deveu à necessidade de incorporar antirretrovirais à lista. A OMS também adotou novos critérios para seleção dos medicamentos. As decisões passaram a ser fortemente baseadas em evidência, e os pareceres começaram a ser antecipadamente publicados na página eletrônica da instituição para que qualquer pessoa ou organização pudesse opinar sobre o que se apresentaria para discussão e decisão na próxima reunião do comitê. Dessa forma, a preocupação com a melhor evidência científica e a transparência intentou obter maior grau de credibilidade internacional às ações da entidade.

Usadas como ferramentas para a tomada de decisão em saúde pública, as listas têm auxiliado gestores, profissionais da saúde e o público em geral a lidar com medicamentos eficazes, seguros e de qualidade, a menor custo. O ônus econômico desses produtos se faz sentir especialmente em países pobres que têm limitados recursos. Por isso, é particularmente importante para promoção da saúde investir em estratégias globais e integradas que sejam eficazes. Quando se trata de tomar decisões em saúde, essas podem estar mais bem fundamentadas

pela análise da evidência proveniente de revisões sistemáticas de fontes primárias fidedignas.<sup>5</sup>

A partir de 2007, criou-se na OMS um subcomitê para selecionar medicamentos essenciais para crianças. Em 2009, foram publicadas duas novas listas de medicamentos essenciais: uma geral (a 16ª, contendo todos os medicamentos selecionados) e uma para crianças (a 2ª).

As listas modelos são revisadas a cada dois anos. A 17ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS foi elaborada pelo comitê de especialistas reunido em 2011, em Accra, Gana.

Os relatos das decisões tomadas e suas justificativas se colocam na *web* (<http://www.who.int/medicines>) logo em seguida às reuniões, sendo posteriormente impressas sob forma de relatos técnicos que incluem as próprias listas.<sup>6</sup>

A Lista Modelo da OMS tem sido incorporada a algumas políticas, como a adoção obrigatória desses medicamentos em doações feitas por alguns organismos internacionais e o ressarcimento dos custos da prescrição por seguros-saúde de alguns países.

## Propósito e consequências de seleção e uso de medicamentos essenciais

Trabalhar com conceito e lista de medicamentos essenciais faz parte das dez recomendações que melhoram o uso de medicamentos em países em desenvolvimento.<sup>7</sup>

Aquele **conceito** foi criado com a visão de que as pessoas, em qualquer lugar, tenham acesso aos medicamentos prioritários para a saúde pública quando deles necessitarem, os quais devem ser eficazes, seguros e de qualidade assegurada, sendo prescritos e usados racionalmente.

Os **critérios de seleção**, fortemente baseados em evidências e em sequência hierárquica, englobam:

- Eficácia
- Segurança
- Conveniência para o paciente
- Qualidade assegurada
- Custo comparativamente favorável

Cada país utiliza a lista modelo da OMS de modo flexível e adaptável às suas condições. A decisão sobre quais medicamentos essenciais serão selecionados permanece uma responsabilidade nacional. Nessa perspectiva, a seleção leva em conta as doenças de relevância para a população, as condições organizacionais dos serviços de saúde, a capacitação e experiência dos profissionais, a qualidade dos medicamentos registrados e disponíveis no país e os recursos financeiros alocados para a saúde.

Na prática clínica, trabalhar com número limitado de medicamentos essenciais favorece a qualidade de atenção à saúde, melhor gestão de medicamentos, mais fácil auditoria, mais fácil treinamento do prescritor e melhor informação ao paciente, o que foi verificado inclusive em países ricos.<sup>8</sup>

A lista de medicamentos essenciais deve orientar e racionalizar o suprimento de medicamentos no setor público, a produção local de medicamentos e as ações no âmbito da assistência farmacêutica.

A estratégia de emprego de medicamentos essenciais é importante vertente para o uso racional de medicamentos.

A lista de seleção de medicamentos essenciais deve ter extensões, como um formulário terapêutico e protocolos clínicos, tudo isso influenciando positivamente a prevenção e o tratamento de doenças prevalentes e relevantes para o país (Figura 1).

**Figura 1-** Lista de Medicamentos Essenciais (ME): determinantes, extensões e consequências



No Brasil, em 2010, serão publicadas novas versões do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que poderão ser acessadas no *site* do Ministério da Saúde.

## Seleção de medicamentos essenciais

Os medicamentos essenciais são selecionados a partir do elenco de medicamentos registrados no País. Mas nem todos os medicamentos registrados são essenciais. Na atualidade, cresce o número de medicamentos colocado para comercialização, sendo que apenas 1% representa reais inovações com relevância clínica. Há, pois, um armamentário excessivo e repetitivo, criando-se “famílias” de medicamentos, em que os mais novos são muito semelhantes em eficácia e segurança (*me-toos*) aos já existentes. As poucas diferenças encontradas dizem respeito a aspectos farmacocinéticos que, por vezes, repercutem favoravelmente na terapêutica. Em outras, no entanto, aquelas diferenças não são significativas para obtenção de respostas terapêuticas. Apesar dessa realidade, os órgãos reguladores europeu (EMA) e norte-americano (FDA) aprovaram mais medicamentos em 2008 do que em 2007.<sup>9</sup>

O cerne da seleção racional é o **processo comparativo**, em que representantes de mesma classe terapêutica são cotejados entre si para determinar seu real e relevante **benefício clínico** para o paciente. Assim, levando em conta os efeitos de classe, escolhe-se um representante com base em **forte evidência** de eficácia e segurança, comprovada por amplos ensaios clínicos randomizados (ECRs), com robusta base metodológica e desfechos de alta relevância clínica, geradores de resultados generalizáveis e aplicáveis às condições usuais. Meta-análises e revisões sistemáticas desses ECRs sintetizam os resultados das fontes primárias e constituem um dos pilares da evidência, mesmo quando essa ainda não se construiu.

Mostrar que existe incerteza quanto ao benefício de determinada decisão constitui *per se* um benefício, pois evita uso empírico ou fruto de propaganda dos produtores e aponta para a necessidade de pesquisa futura. De todas as revisões sistemáticas existentes, sobressaem-se as da Cochrane Collaboration, que se mostram mais relevantes e, principalmente, isentas.<sup>10</sup>

Há alguns anos, uma revisão Cochrane analisou os efeitos da redução de osmolaridade da solução de reidratação em crianças com diarreia. Seus resultados foram centrais para que OMS e Unicef recomendassem hidratação oral com sais de osmolaridade reduzida, que passaram a ser manufaturados e distribuídos. Esse é um exemplo da utilização pragmática de um desfecho clínico relevante para a atenção primária em saúde.<sup>11</sup>

Além dos critérios maiores já mencionados, há outros condicionantes da seleção de medicamentos essenciais. Muitas vezes o representante é escolhido por ser usado em mais de uma doença. Custo alto não exclui da lista um medicamento, se este representa a melhor escolha para uma condição específica. Ao contrário, se todos os critérios hierarquicamente mais importantes (eficácia, segurança e conveniência ao paciente) forem similares, a decisão penderá em favor do que tiver preço mais justo, para tornar-se mais facilmente disponível aos pacientes que dele necessitarem.

Da lista de essenciais são excluídos medicamentos de similar eficácia e segurança, de recente introdução no mercado, com insuficiente experiência de uso e eficácia ou segurança não definitivamente comprovadas.

Na lista, certos medicamentos têm indicações muito específicas ou requerem alto grau de *expertise* para assegurar uso seguro e eficaz, sendo colocados na chamada lista complementar da Lista Modelo da OMS. Outros induzem rápida resistência microbiana, são muito caros ou podem desenvolver dependência física e psíquica. Quaisquer dessas condições restringem o emprego a determinadas indicações clínicas. Na Rename, e em outras listas elaboradas no Brasil, esses medicamentos são considerados de **uso restrito**, estando assinalados com a letra R seguida de um número que corresponde à nota de rodapé explanatória.

Na lista, devem constar as designações genéricas dos medicamentos incluídos (no Brasil, segundo a Denominação Comum Brasileira – DCB, 2010)<sup>12</sup>, sem usar nomes de marca ou fabricantes específicos, o que melhora a prática de prescrição e dispensação, contribuindo para o uso racional e a informação independente, diminuindo o desperdício e evitando erros de medicação.

Para evitar monopólio e preços excessivos, escolhem-se, preferencialmente, medicamentos produzidos por múltiplos fabricantes. Preferem-se monofármacos, aceitando as associações em doses fixas somente quando aumentam a eficácia, retardam a resistência microbiana ou melhoram a adesão dos pacientes a tratamento. A escolha pode ser influenciada por facilidades de estocagem, principalmente em locais úmidos e quentes.

A lista de medicamentos essenciais deve ser instrumento educativo e orientador da prática dos profissionais que a ela recorrem. Por isso, deve ser única, organizada por grupos farmacológicos utilizados para manejar manifestações gerais de doença (dor, inflamação, alergia, infecção, neoplasia, intoxicação, distúrbios carenciais) e tratar doenças de diferentes sistemas orgânicos. A repetição de medicamentos com múltiplas indicações clínicas em diferentes grupos nos

quais se inserem (ex.: ácido acetilsalicílico como analgésico, anti-inflamatório, antiplaquetário etc.) dá melhor ideia do armamentário terapêutico disponível. As justificativas de inclusão introduzidas nas próprias listas favorecem a explicitação da evidência e reforçam o aspecto educativo. Também são selecionadas formas farmacêuticas cabíveis para adultos e crianças, com as respectivas concentrações. Em princípio, escolhem-se as menores concentrações, pois é mais fácil administrar múltiplos de uma forma farmacêutica sólida do que fracioná-la. Para aqueles que atendem crianças, sugere-se a leitura da 2ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais para Crianças (atualizada em março de 2010) e do Formulário Modelo de Medicamentos Essenciais para Crianças – 2010, baseado na lista mencionada, ambos da OMS e disponibilizados em formato PDF na *web*: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html> e [www.who.int/entity/selection\\_medicines/list/WMFc\\_2010.pdf](http://www.who.int/entity/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf), respectivamente.

## Frustrações, desafios e expectativas

Grande proporção de profissionais da saúde, em todos os níveis da gestão pública, desconhece as listas de medicamentos essenciais existentes no País. Constitui um desafio a divulgação dessas listas, abrangendo o maior número possível de prescritores, setores acadêmicos, serviços de saúde e organismos profissionais.

Outra dificuldade consiste na falta de adesão dos profissionais em prescrever medicamentos essenciais. Estudo indiano mostrou que “a prescrição medicamentosa era irrestrita, e que os médicos prescreviam muitas vezes as mais onerosas alternativas” e que “5–10% das prescrições continham o mesmo antibiótico sob diferentes nomes comerciais”.<sup>13</sup>

A falta de adesão dos clínicos se deve a desconhecimento, preconceitos, arraigados hábitos de prescrição e influência da propaganda de medicamentos. Profissionais que atendem em diferentes setores (público, seguro-saúde, privado) têm diferentes comportamentos prescritivos numa mesma jornada de trabalho, como se coubesse diferença de tratamento da mesma doença em pacientes atendidos nesses diversos cenários. Levantamento<sup>14</sup> realizado em municípios de três estados brasileiros (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Mato Grosso do Sul) avaliou a adesão de prescritores de unidades de saúde a listas de medicamentos essenciais municipais (Remunes), nacional (Rename) e mundial (Lista Modelo da OMS) e a disponibilidade desses medicamentos nos

serviços de atenção primária e secundária no âmbito do SUS. Foram encontrados 476 medicamentos diferentes nas receitas avaliadas, prescritos 5.222 vezes a 2.411 pacientes, correspondendo a 2,17 (1,49) medicamentos por prescrição. Observou-se 0,5% de medicamentos não identificados, em decorrência de letras ilegíveis ou ausência de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Do total de medicamentos prescritos nos locais estudados, 76,4% constavam nas Remunes, 76,8% na Rename e 63% na lista da OMS. A variação entre os locais investigados foi de 25,7% a 92,9% para a Remune, 45,4% a 88,2% para a Rename e 34,9% a 72,1% para a lista da OMS. Do total de medicamentos prescritos, 76,1% estavam disponíveis nas farmácias dos locais pesquisados nos dias em que a coleta de dados foi realizada, variando de 51% a 93%. Quando analisados os medicamentos essenciais em separado, a disponibilidade aumentou em todos os locais, com média geral de 88,1%. A prescrição de aproximadamente 24% de medicamentos não constantes nas listas municipais pode ser resultado da não adesão ou do desconhecimento dos prescritores a essas listas.

Os pacientes, por sua vez, desacreditam os medicamentos recebidos do setor público, sendo muitas vezes instigados por propaganda de medicamentos feita pela mídia ou pressões de organizações de pacientes. Falta-lhes adequada e completa informação sobre os tratamentos que lhes são prescritos. Daí decorre o uso incorreto, responsável por pobre resposta, reforçando a descrença nos medicamentos fornecidos pelo setor público, e o emprego de representantes não listados. Estudo sulafricano<sup>15</sup> mostrou que medicamentos genéricos, bem como os distribuídos gratuitamente pelo Estado, eram considerados de pobre qualidade e vistos com suspeita pelos pacientes. Os autores preconizam a necessidade de campanhas estratégicas sobre qualidade de medicamentos essenciais e genéricos, tendo por alvo consumidores e prescritores.

Os esclarecimentos e justificativas da seleção de medicamentos essenciais, suas extensões, como formulário terapêutico e diretrizes clínicas, e harmonização entre listas de essenciais e programas nacionais de enfrentamento de determinadas doenças constituem estratégias de real implementação dos medicamentos essenciais.

Cada vez mais, a gestão da saúde pública deve fundamentar escolhas clínicas e políticas em evidência científica, proveniente da análise isenta do que consegue melhorar a qualidade do atendimento à saúde da população dentro dos recursos disponíveis. A pesquisa clínica pode auxiliar nas decisões sobre o que é prioritário em atendimento, desenvolvimento de infraestrutura e financiamento.<sup>16</sup>

As decisões baseadas em evidências devem ser adaptadas aos recursos financeiros disponíveis, levando em conta as necessidades e os valores da população.<sup>17</sup>

O maior desafio é generalizar e internalizar um novo paradigma – o das condutas baseadas em evidências – em todos os profissionais da saúde. Por ser forma de pensar com pouco mais de dez anos de existência, alguns de seus precursores assim se expressam: “A medicina baseada em evidência percorreu um longo caminho, mas os desafios remanescentes sugerem que sua segunda década será mais excitante que a primeira”.<sup>18</sup>

A expectativa atual é de que a disseminação desses conceitos e paradigmas no Módulo do Componente Básico do HÓRUS logre modificar a tradição prescritiva, com consequente benefício para os pacientes atendidos no âmbito da atenção primária. Sem dúvida, isso também se deve traduzir em melhoria da gestão com respeito a acesso aos

medicamentos, como foi o intento da política canadense – *Canada’s Access to Medicines Regime* – que planejou o incremento daquele acesso em países em desenvolvimento. Para que haja efetiva adesão de profissionais e público em geral, é importante a cobertura da mídia para facilitar o debate entre os diversos atores e valorizar aspectos relevantes para o uso de medicamentos essenciais, como direitos humanos, inovação farmacêutica e competitividade econômica.<sup>19</sup>

Na atualidade, aumentar o acesso a medicamentos essenciais tem-se tornado um dos mais visíveis desafios globais na promoção à saúde.<sup>20</sup>

Forte decisão política para assegurar abastecimento e favorecer acesso de medicamentos essenciais, aliada à ampla divulgação de seu benefício na saúde dos indivíduos, constitui estratégia para que se amplie o uso racional de medicamentos na atenção à saúde no Brasil.

## Referências

1. KAR, S. S.; PRADHAN, H. S.; MOHANTA, G. P. Concept of essential medicines and rational use in public health. **Indian. J. Community. Med.**, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 10-13, 2010.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename**. 7. ed. Brasília, 2010. 250 p.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Continuity and change: Implementing the 3rd WHO Medicines Strategy (2008–2013)**. Geneva: WHO, 2008. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/publications/Medicines\\_Strategy\\_draft08-13.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/Medicines_Strategy_draft08-13.pdf)> Acesso em: 08 set. 2010.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Essential Medicines Biennial Report: 2008–2009**. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/s16822e.pdf>> Acesso em: 08 set. 2010
5. MCMICHAEL, C.; WATERS, E.; VOLMINK, J. Evidence-based public health: what does it offer developing countries? **J.Public. Health (Oxf)**, [S.l.], v. 27, n. 2, p. 215-221, 2005.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, Mar. 2009. **WHO Technical Report Series**, Geneva, n. 958, 2009. 231 p.
7. LAING, R.; HOGERZEIL, H. V.; ROSS-DEGNAN, D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. **Health Policy and Planning**, Oxford, Inglaterra, v. 16, p. 13-20, 2001.
8. HOGERZEIL, H. V. The concept of essential medicines: lessons for rich countries. **BMJ**, London, v. 329, p. 1169-1172, 2004.
9. NEW medicines in 2007: regulatory agencies and policy makers leave public health in the hands of the pharmaceutical industry. **Prescrire International**, [S.l.], v. 17, n. 94, p. 78-82, 2008.
10. SWINGLER, G. H.; VOLMINK, J.; IOANNIDIS, J. P. A. Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis. **BMJ**, London, v. 327, p. 1083-1084, 2003.
11. GARNER, P. et al. Putting evidence into practice: how middle and low income countries “get it together”. **BMJ**, London, v. 329, p. 1036-1039, 2004.
12. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Lista DCB - **Denominação Comum Brasileira – Consolidada, 2010**. Disponível em: <[http://www7.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/conteudo/lista\\_dcb\\_rdc211\\_2010.pdf](http://www7.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/conteudo/lista_dcb_rdc211_2010.pdf)> Acesso em: 14 set. 2010.
13. CHAUDHURY, R. R. et al. Quality medicines for the poor: experience of the Delhi programme on rational use of drugs. **Health Policy and Planning**, Oxford, Inglaterra, v. 20, n. 2, p. 124–136, 2005.
14. DAL PIZZOL, T. S. et al. Adesão a listas de medicamentos essenciais em municípios de três estados brasileiros. **Cad Saúde Pública**, Belo Horizonte, v. 26, n. 4, p. 827-836, 2010.
15. PATEL, A.; GAULD, R.; NORRIS, P.; RADES, T. “This body does not want free medicines”: South African consumer perceptions of drug quality. **Health Policy Plan**, Oxford, Inglaterra, v. 25, n. 1, p. 61-69, 2010.
16. TUNIS, S. R.; STRYER, D. B.; CLANCY, C. M. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. **JAMA**, Chicago, Ill., US, v. 290, n. 12, p. 1624-1632, 2003.
17. MUIR GRAY, J. A. Evidence based policy making. **BMJ**, London, v. 329, p. 988-989, 2004.
18. GUYATT, G.; COOK, D.; HAYNES, B. Evidence based medicine has come a long way. **BMJ**, London, v. 329, p. 990-991, 2004.
19. ESMAIL, L. C. et al. Framing access to medicines in developing countries: an analysis of media coverage of Canada’s Access to Medicines Regime. **BMC Int Health Hum Rights**, [S.l.], v. 10, p. 1, 2010.
20. GREENE, J. A. When did medicines become essential? **Bull World Health Organ**, [S.l.], v. 88, n. 7, p. 483, 2010.

Tema

3

## Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana

Ricardo Ariel Zimmerman

### Introdução

A associação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência bacteriana é conhecida desde a introdução da penicilina, tendo sido, a partir de então, sistematicamente confirmada após o lançamento de diversos representantes de cada uma das diferentes classes farmacológicas.<sup>1</sup> O período necessário para a ocorrência desse fenômeno mostrou-se surpreendentemente curto para muitos fármacos, enfatizando a imensa capacidade de adaptação dos micro-organismos a ambientes hostis, artificialmente criados pelo homem.<sup>2</sup>

Embora essas observações devessem intuitivamente soar como um sinal de alerta para a necessidade de se promover emprego terapêutico mais racional desses insumos, o que tem ocorrido, na verdade, é exatamente o oposto. Em alguns países, antimicrobianos são utilizados sem receita médica em até dois terços das ocasiões. Mesmo quando formalmente prescritos, sua indicação pode ser desnecessária em até 50% dos casos.<sup>3</sup> Não existem evidências claras sobre as mais importantes causas implicadas nesse consumo desmedido, mas se acredita que diversos fatores contribuam de forma crucial, tais como a expectativa do paciente em receber tratamento eficaz, o tempo cada vez mais exíguo das consultas médicas (demanda elevada e baixa remuneração), o medo de litígio e as pressões da indústria farmacêutica e dos planos de saúde (para redução do número de reconsultas e de pedidos de exames diagnósticos).<sup>3,4</sup> Além disso, talvez por falta de informação, muitos profissionais encaram o risco de indução de resistência como algo essencialmente teórico ou pouco provável.<sup>5</sup> O atual texto versa sobre o emprego ambulatorial de antimicrobianos, onde se concentram 80% do consumo humano.<sup>6</sup>

A promoção do uso racional de antimicrobianos neste contexto é fundamental, já que infecções causadas por bactérias comunitárias resistentes são de mais difícil tratamento e se associam a maior morbidade.<sup>7</sup> O crescimento no número de pacientes imunocomprometidos e com

patologias complexas tratados em domicílio facilita a disseminação na comunidade de bactérias multirresistentes originárias dos hospitais, fazendo com que as outrora nítidas fronteiras que separavam o “hospital” da “comunidade” se tornem cada vez mais nebulosas. Nesse contexto, o uso abusivo de antimicrobianos mantém terreno fértil para abrigá-las.

Há provas, cada vez mais irrefutáveis, de que o mau uso de antimicrobianos é o principal responsável pela seleção de resistência. Essa assertiva deve ser introjetada pelo prescritor que trabalha no setor de atenção primária à saúde, sobretudo porque lida com infecções de menor gravidade, nem sempre de etiologia bacteriana (por exemplo, infecções respiratórias altas de origem viral em crianças), que não necessitam de antimicrobianos ou que curam facilmente com antibióticos mais comuns e com menor potencial de indução de resistência. A decisão terapêutica sobre eventual prescrição de antibióticos deve fundamentar-se em real indicação, e a seleção dos mesmos deve levar em conta os malefícios do emprego inadequado desses fármacos.

Algumas estratégias podem ser úteis para minimizar a seleção de micro-organismos resistentes, aumentando a vida útil dos antimicrobianos disponíveis.

### O uso de antimicrobianos como fator de seleção de micro-organismos resistentes

As evidências de que o uso de antimicrobianos é a principal força motora para o desenvolvimento da resistência bacteriana vêm de diversas observações. Por exemplo, as taxas de resistência são maiores em contextos de consumo mais intenso desses fármacos. Há frequente surgimento de resistência durante o curso da terapia, com consequente falência terapêutica. Universalmente constata-se correlação temporal entre a comercialização de novos agentes e o posterior desenvolvimento

de resistência microbiana aos mesmos, às vezes após curto período de sua introdução no mercado.<sup>6,8</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que o advento de resistência, embora mais dramático no contexto hospitalar e particularmente entre pacientes gravemente enfermos, também se tem disseminado entre micro-organismos comunitários causadores de infecções de alta prevalência, como as urinárias, de trato respiratório e de pele/partes moles. Mais do que isso, esse fenômeno parece estar intimamente associado a incremento no consumo de diversos antimicrobianos utilizados no manejo dessas síndromes. Na Dinamarca, por exemplo, demonstrou-se aumento importante no consumo de ciprofloxacino (representante da classe das fluorquinolonas), de 0,13 doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/dia (DID) em 2002 para 0,33 DID em 2005. Como consequência, durante o mesmo período, a frequência de isolamento de *Escherichia coli* a elas resistentes, em amostras de urina, apresentou elevação de 200%.<sup>4</sup>

No entanto um problema importante do trabalho supracitado e de outros estudos semelhantes é a natureza “ecológica” de sua concepção, onde a relação entre a prescrição e a resistência é avaliada somente em nível populacional. Além de apresentar limitação inerente na habilidade de demonstrar causalidade, as evidências oriundas de estudos com esse desenho podem ter menor capacidade de sensibilizar o clínico que se encontra na “linha de fogo”, e cuja maior preocupação é o bem-estar de seu paciente. Assim, o risco de eventual seleção de resistência pode ser considerado secundário ou mesmo menosprezado.<sup>5</sup>

Por esse motivo, revisão sistemática publicada em 2010 foi particularmente importante, já que confirmou a relação causa-efeito entre uso de antimicrobianos e desenvolvimento de resistência no contexto comunitário e em *âmbito individual*. A meta-análise<sup>5</sup> de 24 estudos originais avaliou o impacto do risco de resistência microbiana adquirida após o tratamento antimicrobiano de pacientes com infecções respiratórias e urinárias e de seu uso em voluntários assintomáticos. Dentro de um mês de exposição a antimicrobiano por pacientes com infecção urinária, a estimativa de risco de nova infecção por *E. coli* resistentes (ao mesmo agente utilizado, a outro ou a múltiplos antimicrobianos, dependendo do estudo) foi cerca de quatro vezes maior em comparação à observada nos não expostos (OR= 4,4; IC95%: 3,78–5,12). Como era de se esperar, houve redução da magnitude da associação conforme se avaliavam os dados que incluíam exposições mais remotas. Ainda assim, persistiu diferença estatisticamente significativa mesmo até 12 meses após o uso de

antimicrobianos (OR = 1,33; IC 95%: 1,15–1,53). Em relação às infecções respiratórias, o risco de aparecimento de micro-organismos resistentes foi duas vezes maior (OR= 2,37; IC 95%: 1,25–4,5) com a utilização de antimicrobianos dentro de um período de até 12 meses. Embora a meta-análise tenha várias limitações importantes, principalmente a possível existência de viés de publicação, conseguiu evidenciar que a prescrição de antimicrobianos causa resistência e que o impacto não é vagamente distribuído para a sociedade ou para o ecossistema como um todo. Ao contrário, é sentido diretamente pelo paciente que recebe o fármaco.

Em alguns estudos, a relação causa-efeito fica mais evidente quando se observa a associação entre medidas de intensidade de exposição – tempo de uso dos antimicrobianos (até sete dias de uso *versus* mais de sete dias) ou número de prescrições anuais (uma *versus* três ou mais) – e magnitude dos efeitos observados.<sup>5</sup>

## Estratégias para minimizar a resistência

### Redução no número de prescrições

Se o uso de antimicrobianos é o principal fator causal no incremento das taxas de resistência bacteriana, parece lógico assumir que a redução se o uso de antimicrobianos é o principal fator causal no incremento das taxas de resistência bacteriana, parece lógico assumir que a redução no consumo desses fármacos deveria trazer impacto positivo sobre a regressão do fenômeno. No entanto, em ambiente ambulatorial, a hipótese é extremamente difícil de ser testada, pois requer grandes e prolongadas mudanças nos perfis de prescrições. Além disso, os poucos estudos assim gerados costumam estar “condenados” a terem desenho retrospectivo e ecológico, o que dificulta bastante a confirmação de elo causal entre alterações nos padrões de uso e eventuais modificações nas taxas de resistência. Como consequência, há poucas evidências disponíveis que sirvam como base sólida de conhecimento. De qualquer forma, algumas experiências internacionais forneceram, indubitavelmente, interessantes *insights* sobre a questão e merecem ser brevemente revisadas.

Na Finlândia, durante a década de 1980, observou-se triplicação no consumo de antimicrobianos da classe dos macrolídeos. Como resultado, a frequência de isolamento de *Streptococcus pyogenes* (Estreptococo do grupo A) resistentes à eritromicina, empregada em casos de hipersensibilidade à penicilina, passou de 5% no período de 1988–1989 para 13% em 1990.<sup>9</sup> Então, as autoridades sanitárias publicaram diretrizes de restrição de uso de eritromicina, resultando em diminuição no consumo do fármaco de 2,4 doses

diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes/dia (DID) em 1991 para 1,28 DID em 1992. De forma semelhante, as taxas de resistência, que eram de 16,5% em 1992, passaram a cair, de forma estatisticamente significativa, a partir de 1994, atingindo o patamar de 8,6% em 1996. Em 1995, graças à introdução de novos representantes macrolídeos (principalmente roxitromicina e azitromicina), o consumo voltou a subir, chegando a 1,74 DID. Vários achados interessantes podem ser extraídos desse estudo. Em primeiro lugar, ficou claro que é possível obter, ao menos em contexto de alto padrão sociocultural, importantes mudanças nos perfis de uso comunitário de antimicrobianos, a partir do desenvolvimento de protocolos clínicos e de treinamento adequado para sua implementação. Também a educação da população sobre o problema, por meio de ampla publicidade nacional, foi fundamental para garantir a efetiva adesão às recomendações. Em segundo lugar, evidenciou-se que, ao menos para o binômio macrolídeo/*S. pyogenes*, é possível reduzir as taxas de resistência com a adoção de uma estratégia de consumo mais moderado do antimicrobiano. No entanto a mudança no perfil de suscetibilidade não foi imediata. Foram necessários mais de dois anos de ampla restrição de uso de eritromicina para que os efeitos começassem a ser verificados. O novo incremento no uso de macrolídeos em 1995 foi seguido de nova elevação nas taxas de resistência, comprovando a relação causa-efeito da associação e demonstrando que os benefícios conquistados podem ser rapidamente perdidos, caso as políticas de uso racional sejam descontinuadas.

Outra experiência com resultados positivos envolveu a redução de consumo de ciprofloxacino. Em Israel, em virtude de possível ataque bioterrorista com *Bacillus anthracis*, lançou-se, em outubro de 2001, uma estratégia de restrição nacional ao uso do fármaco, com intuito de se preservarem estoques para eventual necessidade de profilaxia pós-exposição em massa.<sup>1</sup> Dessa forma, foi possível a condução de um estudo ecológico retrospectivo e quase experimental que correlacionou a mudança na utilização da ciprofloxacino à frequência de isolamento de *Escherichia coli* resistentes às fluorquinolonas em infecções urinárias comunitárias em três momentos distintos: antes, durante e após o período da intervenção. Observou-se redução estatisticamente significativa de mais de 40% no consumo do fármaco entre os períodos pré-intervenção (média de  $6.996 \pm 661$  DDD/mês) e intervenção (média de  $5.067 \pm 755$  DDD/mês) e entre este período e a pós-intervenção (média de  $6.895 \pm 640$  DDD/mês). Como consequência, verificou-se imediata redução de 25% nas taxas de não suscetibilidade das *E.coli* às fluorquinolonas (de 12% para 9%). A relação inversa encontrada entre

consumo de ciprofloxacino e suscetibilidade ao fármaco foi linear, com o mês de maior consumo (8.321 DDD/mês) também respondendo pela maior taxa de resistência (14%) e o de menor (4.027 DDD/mês), pela menor taxa encontrada durante o estudo (9%).<sup>1</sup> Não houve “período de latência” entre a intervenção e os resultados. Isto é, as alterações nos padrões de prescrição do antimicrobiano estudado se associaram a impacto imediato nos perfis de suscetibilidade no micro-organismo avaliado.

Entretanto nem todos os estudos baseados em políticas de redução de uso de antimicrobianos apresentaram resultados favoráveis. O exemplo negativo mais chamativo ocorreu na Inglaterra, onde a preocupação com a toxicidade dos derivados sulfonamídicos levou à redução gradual em seu consumo, culminando com a restrição formal das indicações aprovadas para uso de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima) em 1995. Como consequência, no período compreendido entre 1991 e 1999, observou-se diminuição superior a 97% nas prescrições do fármaco (de 320.000 para cerca de 7.000). No entanto a análise de amostras clínicas de origem predominantemente ambulatorial de *E. coli* não demonstrou qualquer redução de resistência aos derivados sulfonamídicos (46% em 1999 *versus* 39,7% em 1991; diferença de 6,2%; IC 95%: - 0,9 a 13,3).<sup>10</sup>

Por que motivo alguns experimentos teriam se associado a resultados favoráveis e outros não? Existem algumas hipóteses que parecem plausíveis. Para que a redução no consumo de determinado antimicrobiano seja seguida de redução nas taxas de resistência, ao menos dois requisitos devem ser preenchidos. Em primeiro lugar, é importante que a *pressão seletiva imposta para manutenção dos determinantes genéticos de resistência seja verdadeiramente aliviada*. Para isto, a exposição de todo o ecossistema a determinado antimicrobiano deve ser globalmente reduzida. Por exemplo, a despeito da diminuição de 97% no consumo ambulatorial de cotrimoxazol observada no estudo supracitado, mais de 80 toneladas do fármaco foram empregadas, apenas em 1998, como complemento nutricional animal.<sup>10</sup> Esse fato abre a possibilidade de exposição humana sustentada via cadeia alimentar, apesar da redução do número de prescrições médicas. Além disso, o gene *sul II* de resistência às sulfonamidas foi encontrado de forma progressivamente frequente em isolados de *E.coli* entre 1991 e 1999. Notavelmente, esse gene foi localizado em grandes plasmídeos conjugáveis, portadores de múltiplos genes de resistência a outros antimicrobianos (**fenômeno de coresistência**). Assim, é possível que o aumento compensatório no uso de outros fármacos (p. ex., trimetoprima em monoterapia) tenha forçado a persistência desses plasmídeos e, dessa forma, dos

elementos de resistência às sulfonamidas, apesar do quase abandono de seu uso. Em segundo lugar, é provável que, mesmo sendo a pressão seletiva efetivamente reduzida, as taxas de resistência somente diminuam se houver algum “preço” a ser pago pelo micro-organismo pela manutenção de determinado mecanismo de resistência. Isto é, se *houver redução da capacidade replicativa (fitness) da bactéria*. Por exemplo, sabe-se que a perda da suscetibilidade às fluorquinolonas é principalmente causada por mutações cromossomiais que tendem a desestabilizar o genoma bacteriano. Como consequência, a capacidade replicativa (*fitness*) das cepas resistentes pode ser 98% menor do que a das cepas suscetíveis. Esse fenômeno pode

explicar o rápido retorno à suscetibilidade das *E. coli* a esta classe, observado assim que o consumo é interrompido, e a presença de mutações de resistência passa a ser evolutivamente desinteressante para a bactéria.<sup>1</sup> Os resultados por vezes mistos encontrados nos estudos podem refletir, desta forma, impactos diferentes na eficácia de estratégias de redução de consumo de antibióticos entre diferentes “pares” de antimicrobianos e micro-organismos, conforme o preenchimento ou não dos supracitados requisitos.

No Quadro 1 resumem-se as diferentes correlações (positivas ou negativas) entre redução de consumo e restauração de ação de antimicrobianos, encontradas na literatura.

**Quadro 1- Impacto da restrição de uso de antimicrobianos em relação à reversão de resistência**

Antimicrobiano com uso restrito	Micro-organismo avaliado	Resultado da restrição da classe sobre a redução da resistência	Comentário
Eritromicina	<i>S. pyogenes</i> (estreptococo grupo A)	Positivo	Demora superior a dois anos para o efeito ser observado.
Eritromicina	<i>S. pneumoniae</i> (pneumococo)	Negativo	
Sulfametoxazol	<i>E. coli</i>	Negativo	Mesmo após redução sustentada de mais de 97% no uso.
Ciprofloxacino	<i>E. coli</i>	Positivo	Rápida queda nas taxas de resistência após redução de uso. Retorno aos níveis basais após novo incremento de uso, comprovando relação causa-efeito.

Há, pois, certo corpo de evidências de que a redução de uso de antimicrobianos pode associar-se à recuperação de eficácia desses fármacos. Parece claro que deva existir um patamar de restrição, além do qual poderia aumentar a morbidade. No entanto o uso excessivo não se associa a melhores desfechos em saúde, como foi observado nos países do sul da Europa, em que antibióticos são substancialmente mais utilizados do que no norte do continente europeu.<sup>11</sup>

Mesmo que não suficientes para combater a resistência bacteriana já estabelecida, as estratégias baseadas em menor uso de antimicrobianos podem ser fundamentais para prevenir o surgimento de mais resistência. É por isso que medidas nacionais destinadas a maior controle de uso desses fármacos deveriam ser desenvolvidas e amplamente implementadas. O ideal seria dispor de informações fidedignas sobre as mudanças nos padrões brasileiros de

prescrições de antimicrobianos e correlacioná-las com a evolução dos perfis de resistência de micro-organismos oriundos de amostras ambulatoriais. Políticas poderiam, então, ser construídas, levando em consideração os problemas particulares encontrados em diferentes locais do território nacional.

### Outras estratégias

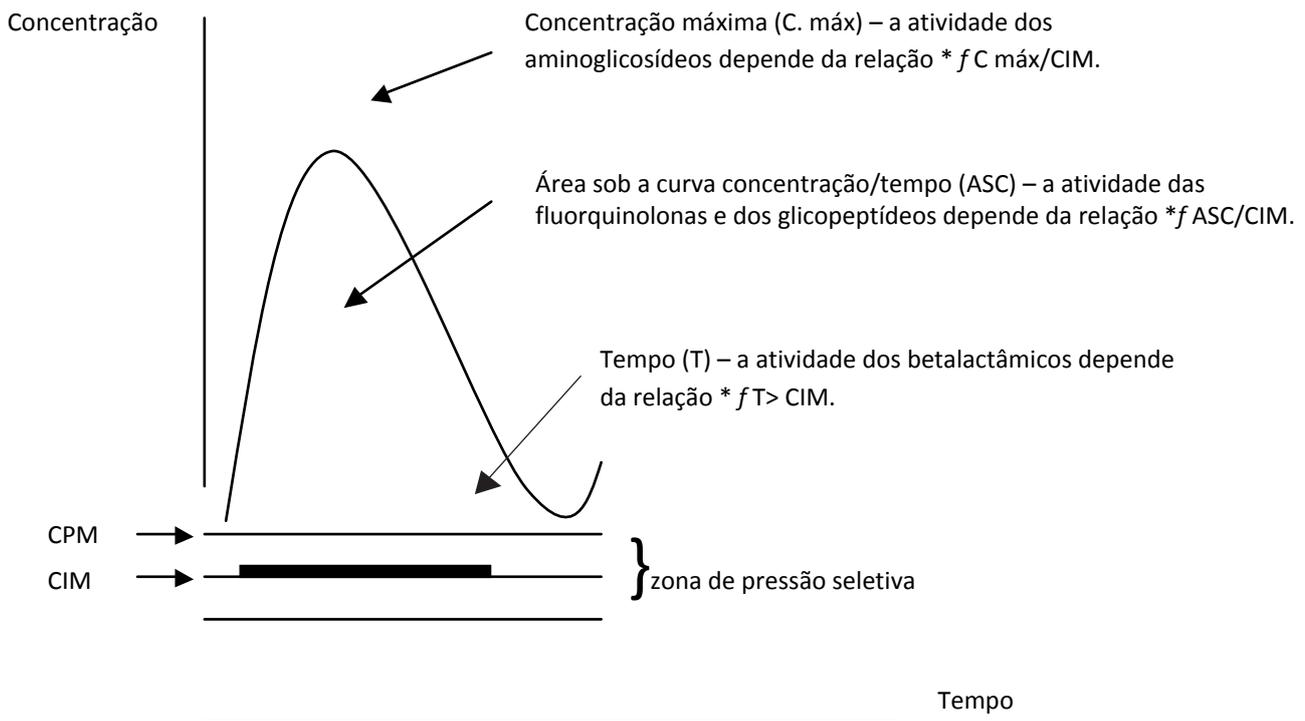
É evidente que, em diversas ocasiões, realmente persiste, após revisão criteriosa da relação de risco (toxicidade, hipersensibilidade, resistência e custo-benefício), a indicação de uso de antimicrobianos em contexto ambulatorial. Mesmo nesses casos, no entanto, existe a possibilidade de se reduzir a pressão seletiva mediante a adoção de **esquemas mais curtos de tratamento**, seguindo o princípio de *prazo mínimo eficaz de uso*. Cada vez mais se acumulam evidências sobre a segurança dessa estratégia. Em ensaio clínico randomizado (ECR),

duplo-cego e controlado por placebo,<sup>12</sup> pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC), de leve a moderadamente grave, receberam 72 horas de amoxicilina intravenosa em hospital. Após esse período, havendo melhora objetiva e tolerabilidade, foram randomizados para amoxicilina oral (750mg, a cada 8 horas) ou placebo por mais cinco dias. Pacientes com *pneumonia severity index score* > 110 (índice de gravidade baseado em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos que pode prever desfechos duros), imunodeficiências, empiema, história de internação prévia recente ou alergia a betalactâmicos, além de gestantes, foram excluídos. As taxas de cura no grupo que recebeu três dias de antimicrobiano foram idênticas às do grupo que recebeu oito dias (93% para cada grupo na análise por protocolo e 89% na análise por intenção de tratar). Foi possível, inclusive, demonstrar a não inferioridade do tratamento por três dias no subgrupo de pacientes com infecção de corrente sanguínea secundária causada por *Streptococcus pneumoniae*, complicação sabidamente associada à maior gravidade. Apesar do excesso de pacientes com sintomas basais mais intensos e de fumantes no grupo dos três dias de tratamento, o que pode ser interpretado como potencial *viés conservador*, houve mesma segurança de uso por prazo terapêutico menor, ao menos em pacientes não muito graves e sem derrame pleural excessivo. Semelhantemente, dois outros ECRs<sup>13,14</sup> realizados em população pediátrica confirmaram que três dias de tratamento para PAC podem ser tão eficazes quanto prazos mais prolongados, pelo menos para casos não graves. Esses achados são extremamente significativos, pois síndromes respiratórias infecciosas podem ser responsáveis por até 75% das prescrições de antimicrobianos no contexto ambulatorial.<sup>12</sup>

Da mesma forma, para tratamento de infecções urinárias baixas não complicadas (cistites) em não gestantes, outra causa frequente de uso de antimicrobianos, mais de três dias de tratamento são claramente desnecessários.<sup>15</sup> Essa síndrome é principalmente causada por bacilos Gram negativos (especialmente *E. coli*) que apresentam particular tendência a desenvolvimento de resistência. Com frequência ainda se utilizam períodos terapêuticos de 7 a 14 dias, embora não tenham sido estabelecidos com base em evidências sólidas e, quase invariavelmente, não sejam endossados por mais recentes e mais bem conduzidos estudos de restrição de prazo.

Outra estratégia consiste em empregar **posologias modificadas de antimicrobianos** na tentativa de *otimizar o índice farmacodinâmico do regime terapêutico*. Sabe-se que a resistência

bacteriana pode advir da aquisição de novo material genético, por exemplo, por conjugação e importação de um plasmídeo, ou mediante a chamada “resistência mutacional”, correspondente ao surgimento de mutações cromossômicas nos genes originalmente presentes em determinado micro-organismo. Ambos os mecanismos podem reduzir a suscetibilidade a certos antimicrobianos. Como exemplo do primeiro caso, cita-se a aquisição de genes produtores de betalactamases por parte dos bacilos Gram negativos, geralmente se associando a alto grau de resistência, com elevadas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) observadas em betalactâmicos suscetíveis à ação dessas enzimas. Dessa forma, o estado de resistência/suscetibilidade passa a ser claramente dicotômico. Por exemplo, a modificação posológica de ampicilina (aumento de dose ou infusão lenta) não lograria resultado adequado no tratamento de infecções graves causadas por cepas de *E. coli* resistentes. No entanto os mecanismos de resistência mutacional geralmente operam de forma progressiva, com múltiplas mutações sequenciais que devem acumular-se para gerar estado de resistência de alto nível. Nesse caso, populações bacterianas presentes em determinados sítios infecciosos podem ser mistas e exibir diferentes CIMs. A CIM mais elevada é denominada de concentração de prevenção de mutagênese (CPM), já que, pelo menos *in vitro*, a exposição a concentrações de antimicrobianos abaixo da CPM resultaria em seleção das bactérias com CIM mais elevado, redundando em perda progressiva de suscetibilidade. O mesmo, no entanto, não ocorreria com a obtenção de concentrações acima da CPM, pois, neste caso, toda a população bacteriana seria extinta por igual, abolindo-se a pressão seletiva e a eventual possibilidade de emergência de resistência. Para arquitetar prescrições que explorem este princípio, deve-se reconhecer o parâmetro farmacocinético/armacodinâmico (PK/PD) associado à maior atividade bactericida para cada classe de antimicrobiano. Por exemplo, no caso dos betalactâmicos, esta ação independe do pico de concentração atingida, mas é intimamente relacionada ao tempo ao longo do dia em que a concentração de fármaco livre de ligação proteica (biologicamente ativo) no sítio infeccioso mantém-se acima das CIMs dos micro-organismos ( $fT > CIM$ ). Ao contrário, para alguns antimicrobianos, como fluorquinolonas, a atividade antibacteriana depende da relação entre a área sob a curva de concentração/tempo (*area under the curve*), uma medida de exposição corporal, e a CIM ( $fAUC/CIM$ ). A Figura 1 demonstra os diferentes parâmetros PK/PD que mais bem predizem a ação bactericida de diversos antimicrobianos.

**Figura 1 - Diferentes parâmetros PK/PD que melhor predizem ação bactericida**

\* *f* (*free*): fração de fármaco livre de ligação proteica.

\*\* Para prevenção de emergência de resistência substituir o CIM dos diferentes parâmetros pela CPM.

Em estudo de coorte com controle histórico, pacientes internados com infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* receberam infusões diárias de piperacilina/tazobactam, administradas lentamente ao longo de quatro horas.<sup>16</sup> Em modelo de simulação de Monte Carlo, demonstrou-se que a probabilidade de atingir parâmetro PK/PD preditivo de sucesso com o fármaco ( $fT > CIM$  por 50% do tempo) não era uniformemente mantida para todos os valores de CIM considerados como de suscetibilidade ao fármaco. De fato, para eventuais cepas com CIM de 16mg/L, menos de 30% dos pacientes atingiriam tal objetivo ao invés dos 100% observados caso a posologia modificada fosse preferida. O subgrupo de pacientes mais graves (com escore APACHE  $\geq 17$ ) apresentou redução marcada na mortalidade em 14 dias de seguimento (de 31,6 % durante o período de utilização de infusão convencional para 12,2% com a infusão lenta). No âmbito comunitário, um possível cenário para aplicação dos conceitos de PK/PD se relaciona ao uso de fluorquinolonas, já que a resistência a essa classe é mediada por mecanismos mutacionais. Em ECR, duplo-cego e multicêntrico, conduzido em pacientes com PAC em todos os estratos de gravidade, compararam-se dois esquemas de levofloxacino: 750mg/dia durante 5 dias versus 500mg/dia durante 10 dias. Confirmou-se a não inferioridade do primeiro esquema

em todos os desfechos de eficácia.<sup>17</sup> A pressão seletiva poderia ser duplamente aliviada com a utilização preferencial do primeiro esquema que se associaria a maior probabilidade de manter a relação  $fAUC/CIM$  acima do necessário para prevenção de emergência de mutantes, com a possibilidade de se utilizarem prazos menores de terapia. No entanto é importante ressaltar que as posologias que tentam incrementar o índice farmacodinâmico ainda requerem maior comprovação clínica antes de serem universalmente adotadas.

Outra estratégia importante seria **restringir a utilização de antibióticos com alta capacidade de indução de resistência**. Então, a *restrição preferencial na utilização de determinados antibióticos* passaria a ter lugar no emprego racional desses fármacos.<sup>6</sup> O uso de cefalosporinas e de fluorquinolonas em infecção hospitalar demonstra efeito nocivo maior sobre a resistência do que o de outros compostos. A primeira classe associa-se a risco de aquisição de enterobactérias (principalmente *Klebsiella pneumoniae* e *E.coli*) produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL),<sup>18,19</sup> *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA)<sup>20</sup> e espécies de *Enterococcus* resistentes à vancomicina.<sup>6</sup> A relação entre uso de fluorquinolonas e multirresistência pode ser ainda maior. Foram elas as principais responsáveis por

seleção de MRSA em meta-análise recente<sup>20</sup> e de *Pseudomonas aeruginosa* produtora de beta-metalo lactamases (enzimas capazes de induzir alto nível de resistência contra praticamente todos os beta-lactâmicos) em estudo conduzido no Rio de Janeiro,<sup>21</sup> além de terem sido responsabilizadas por aquisição de *Acinetobacter baumannii*<sup>22,23</sup> e enterobactérias multirresistentes em diversas outras publicações.<sup>18,19,24</sup> Nos estudos conduzidos em hospitais, frequentemente a substituição de uso dessas duas classes por penicilinas combinadas a inibidores de betalactamase (ampicilina/sulbactam ou piperacilina/tazobactam) se associa a melhorias nos perfis gerais de suscetibilidade microbiana.<sup>6</sup> Porém as evidências disponíveis sobre eventuais diferenças entre os antimicrobianos no contexto comunitário são escassas. RCT, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a resistência de estreptococos na flora oral de voluntários sadios sob exposição de azitromicina (n=74) ou claritromicina (n=74) ou placebo (n=76). Ambos os antibióticos aumentaram significativamente a proporção de estreptococos resistentes a macrolídeos em comparação ao placebo. A resistência foi maior depois da exposição a azitromicina do que após o uso de claritromicina, atingindo a maior diferença no dia 28 (17,4%; IC95%: 9,2—25,6; P<0,0001). A resistência se instalou mais rapidamente no grupo que recebeu azitromicina. No entanto observou-se maior frequência de resistência de alto grau (mediada pelo gene *erm*) nos indivíduos que haviam recebido claritromicina.<sup>25</sup> Em outra publicação, não se demonstrou diferença no risco de aquisição de *Haemophilus influenzae* resistentes à ampicilina entre usuários prévios de penicilina ou de cefalosporina.<sup>26</sup>

O uso de fluorquinolonas é capaz de induzir resistência a múltiplos antimicrobianos, ao menos em contexto hospitalar. Vários mecanismos poderiam explicar essa associação, incluindo indução de bombas de efluxo capazes de eliminar diversos antimicrobianos de dentro da célula bacteriana,<sup>27</sup> seleção de plasmídeos com múltiplos genes de resistência e indução de estado de instabilidade genética em algumas bactérias, facilitando o surgimento de outras mutações e de aquisição de DNA externo.<sup>6</sup> Adicionalmente, essa classe apresenta grande potencial de uso abusivo, devido a excelente biodisponibilidade oral, amplo espectro, baixa toxicidade e, em alguns casos, preços cada vez menores.<sup>1,4</sup>

No entanto a despeito de algumas classes terem maior tendência à indução de resistência do que outras, não se conhece antimicrobiano que seja totalmente proscrito ou que seja tão “ecologicamente correto” a ponto de resistir ao mau uso sistemático. Assim, manter certa **heterogeneidade de uso** ao invés de prescrever sempre o mesmo agente pode ser interessante para conferir-lhe vida útil mais prolongada. Na Grã-Bretanha, ampla adoção de prescrição monótona de ciprofloxacino para gonorreia resultou em rápida elevação nas taxas de resistência (10%) no micro-organismo que até então apresentava suscetibilidade praticamente universal ao fármaco.<sup>6</sup>

Outra possibilidade é utilizar diferentes antimicrobianos em combinações. Em tese, esta prática aumentaria a chance de emprego de pelo menos um agente eficaz no tratamento de determinada infecção. Nesse caso, se houvesse eventual resistência a um dos antimicrobianos empregados, mas não a todos, o micro-organismo seria destruído pelo(s) agente(s) que mantivesse(m) atividade no esquema, não ocorrendo evolução de resistência. O achado de que algumas combinações apresentam sinergismo *in vitro* também poderia justificar a conduta, por reduzir ainda mais o risco de emergência do fenômeno mediante incremento da ação bactericida. No entanto, tal estratégia tem sido estudada principalmente no manejo de infecções hospitalares e, a despeito de todos os raciais teóricos sugerirem bases biológicas para benefício, *as evidências têm sido quase invariavelmente negativas, tanto para demonstração de melhores desfechos clínicos*<sup>28-30</sup> *quanto para eventual efeito na prevenção de emergência de resistência.*<sup>31</sup>

Como medidas paliativas, tais estratégias podem ajudar a frear o processo de emergência de resistência. No entanto, é pouco provável que consigam reverter totalmente o fenômeno. Assim, o futuro da antibioticoterapia dependerá, em última instância, do desenvolvimento de novos fármacos. No entanto por considerá-los comercialmente pouco atrativos, a indústria farmacêutica tem desacelerado seu desenvolvimento e produção, justamente num cenário em que seriam essenciais.<sup>6</sup> Todavia é importante observar que o surgimento de novos antimicrobianos, acompanhado da “avidez” do prescritor pela novidade, redundará fatalmente em indução de resistência, com perda da suscetibilidade prévia dos micro-organismos.

O Quadro 2 resume os méritos relativos das diferentes ações destinadas ao manejo da resistência microbiana.

**Quadro 2 - Diferentes estratégias para reduzir resistência microbiana**

Estratégia para combater o fenômeno da resistência	Comentário
Redução global no número de prescrições de antimicrobianos	Meta alcançável com segurança na maioria dos contextos. Eficácia dependente do binômio bactéria/antimicrobiano avaliado.
Redução no prazo de uso	Meta alcançável sem aparente comprometimento de eficácia mesmo em síndromes comunitárias mais graves, como pneumonia.
Restrição preferencial de certas classes (p.ex., fluorquinolonas)	A implicação de certas classes como agentes de maior potencial de seleção de resistência foi confirmada, até o momento, principalmente em contexto hospitalar.
Promoção de uso heterogêneo	Baseada em resultados desfavoráveis com uso extenso e monótono de mesmo antimicrobiano.
Uso de antimicrobianos em combinação	Estratégia estudada principalmente no contexto hospitalar. Apesar de apresentar méritos teóricos, os resultados têm sido sistematicamente negativos.
Lançamento de novos antimicrobianos	Garante eficácia, pelo menos temporária, no tratamento de infecções se o uso for comedido e racional.

Pelo exposto, fica claro que o principal fator associado à seleção de resistência bacteriana é o emprego pouco racional de antimicrobianos. O profissional da saúde que trabalha na assistência deve manter esse fato em mente. Só se prescrevem antimicrobianos após cuidadosa revisão de relação custo-benefício.

A educação e a conscientização da população têm papel fundamental para evitar consumo exagerado, tanto por automedicação quanto por pressões desnecessárias sobre os profissionais da saúde. Entidades governamentais e mídia constituem peça-chave nesse processo educacional.

Por último, a indústria farmacêutica deveria

voltar a investir no desenvolvimento de novos agentes, de preferência realmente inovadores, que trouxessem, por meio de mecanismos de ação originais, maior espectro de atividade para cobrir micro-organismos com perfis de resistência cada vez mais complexos.

Atualmente, é importante utilizar as estratégias aqui discutidas que apresentam evidência de benefício, tais como prescrições por prazos mínimos eficazes, manutenção de certa heterogeneidade de uso e eventual aplicação de conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Isto é fundamental para não se perder rapidamente a batalha contra as infecções.

Antibioticoterapia apropriada significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antibiótico, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes (cura da infecção) e futuros (redução de resistência adquirida) dos pacientes e das comunidades.<sup>3</sup>

## Referências

1. GOTTESMAN, B. S. et al. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 49, p. 869-875, 2009.
2. PATERSON, D. L.; BONOMO, R. A. Extended-spectrum b-lactamases: a clinical update. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 18, p. 657-686, 2005.
3. WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 1, n. 4, mar. 2004. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>>
4. JENSEN, U. S. et al. Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 65, p. 1286-1291, 2010.
5. COSTELLOE, C. M. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, London, v. 340, p. c2096, 2010.
6. LIVERMORE, D. M. Minimising antibiotic resistance. **Lancet. Infect. Dis.**, [S. l.], v. 5, p. 450-459, 2005.
7. MACGOWAN, A. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 62, s. 2, p. 105-114, 2008.
8. DELLIT, T. H. et al. Infectious disease society of america and the society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 44, p. 159-177, 2007.
9. SEPPALA, H. et al. The effect of changes in consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. **N. Engl. J. Med.**, [S. l.], v. 337, p. 441-446, 1997.
10. ENNE, V. I. et al. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. **Lancet**, [S. l.], v. 357, p. 1325-1328, 2001.
11. GOOSSENS, H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **Lancet**, [S. l.], v. 365, p. 579-587, 2005.
12. BRESSER, P. et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. **BMJ**, London, v. 332, p. 1355, 2006.
13. PAKISTAN MULTICENTRE AMOXYCILLIN SHORT COURSE THERAPY (MASCOT) PNEUMONIA STUDY GROUP. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. **Lancet**, [S. l.], v. 360, p. 835-841, 2002.
14. AGARWAL, G. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 328, p. 791-794, 2004.
15. WARREN, J. W. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 29, p. 745-758, 1999.
16. LODISE, T. P.; LOMAESTRO, B.; DRUSANO, G. L. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-dosing strategy. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], Chicago, v. 44, p. 357-363, 2007.
17. DUNBAR, L. M. et al. Short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. **Clin Infect Dis**, Chicago, v. 37, p. 752-760, 2003.
18. PATERSON, D. L. Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 38, s. 4, p. 341-345, 2004.
19. LAUTENBACH, E. et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. **Clin. Infect. Dis.**, [S. l.], Chicago, v. 32, p. 1162-1171, 2001.
20. TACCONELLI E. et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. **J. Antimicrob. Chemother.**, [S. l.], v. 61, p. 26-38, 2008.

21. NOUÉR, S. A. et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa producing SPM Metallo-B-Lactamase. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, [S. I.], v. 49, p. 3663-3667, 2005.
22. VALENCIA, R. et al. Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant Acinetobacter baumannii in a tertiary care university hospital. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, [S. I.], v. 30, p. 257-263, 2009.
23. LAUTENBACH, E. et al. Epidemiology and impact of imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, [S. I.], v. 30, p. 1186-1192, 2009.
24. BRATU, S. et al. Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. **Arch. Intern. Med.**, [S. I.], v. 165, p. 1430-1435, 2005.
25. MALHOTRA-KUMAR, S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet**, [S. I.], v. 369, p. 482-490, 2007.
26. SPORTEL, J. H. et al. Relation between beta-lactamase producing bacteria and patient characteristics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Thorax**, [S. I.], v. 50, p. 249-253, 1995.
27. ALYASEEN, S. A. et al. Selection of cross-resistance following exposure of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates to ciprofloxacin or cefepime. **Antimicrob Agents Chemother**, [S. I.], v. 49, p. 2543-2545, 2005.
28. PAUL, M. et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, London, v. 328, p. 668, 2004.
29. MICAL, P. et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. n. CD003038.
30. SAFDAR, N.; HANDELSMAN, J.; MAKI, D. G. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. **Lancet. Infect. Dis.**, v. 8, p. 519-527, 2004.
31. BLIZIOTIS, I. A. et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 2, p. 149-158, 2005.

## Tema

## 4

**Interações de Medicamentos**

Rogério Hoefler e Lenita Wannmacher

A longevidade da população mundial é crescente. Com isso, observa-se aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas e consequente incremento no uso de medicamentos (polifarmácia). O emprego concomitante de múltiplos fármacos torna-se comum e traz consigo risco elevado de interações entre medicamentos. Isso pode acarretar efeitos adversos, ou os efeitos terapêuticos dos fármacos associados podem ser alterados, com consequências graves para a saúde do paciente.<sup>1</sup> Por outro lado, as associações de fármacos podem trazer benefício terapêutico em situações específicas, quando há reforço da eficácia (analgésico não opioide + analgésico opioide), preservação do efeito de um dos fármacos associados (anestésico local + simpaticomimético) e redução da resistência microbiana (esquema triplíce com antituberculosos).

Em qualquer circunstância, é imprescindível o reconhecimento das eventuais interações existentes entre os medicamentos previamente prescritos aos pacientes (iniciando por anamnese acurada), para, fundamentalmente, controlar os riscos potenciais daí provenientes.

Interações de medicamentos (IMs) são eventos clínicos em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental.<sup>2</sup>

Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos.<sup>2</sup>

O desfecho de uma IM pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Por exemplo, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar ácido acetilsalicílico sem reduzir a dose do anticoagulante.<sup>2</sup>

Algumas vezes, a interação reduz a eficácia de um fármaco, o que pode ser tão nocivo quanto a toxicidade. Por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes sem produzir o efeito antimicrobiano desejado.<sup>2</sup>

As interações benéficas terapêuticamente aumentam a eficácia dos fármacos associados (p. ex.: associação de diuréticos a anti-hipertensivos) ou exercem efeito corretivo sobre a reação adversa consequente ao uso de um deles (p. ex.: diurético

retentor de potássio corrige a hipopotassemia induzida por tiazidas).<sup>2</sup>

Embora muitos estudos tenham mostrado que as associações de fármacos podem causar interações clinicamente significantes, poucos examinaram seu impacto sobre saúde e bem-estar do paciente.<sup>3</sup>

Um deles<sup>4</sup> comparou as informações sobre IMs que constavam em quatro compêndios internacionais. Foram identificadas e analisadas 1.095 interações graves para uma lista de 50 fármacos. O autor concluiu não haver consistência na inclusão e classificação das IMs de maior significância, relativas aos 50 fármacos examinados. Isso pode refletir a falta de padronização da terminologia usada para classificar as IMs e a carência de boas provas epidemiológicas para avaliar a relevância clínica das interações. Por isso é importante que os profissionais da saúde atentem para a frequência da ocorrência das IMs e para o impacto que possam ter sobre a saúde dos pacientes.

**Epidemiologia das interações de medicamentos**

Problemas terapêuticos provenientes de interações entre fármacos são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares.<sup>5</sup>

Estudo transversal que envolveu a análise de 1.553 prescrições médicas dispensadas em três farmácias comunitárias identificou 10,5% de IMs em todas as prescrições, sendo que 1,9% delas correspondiam a interações graves. O risco de interação aumentou com o número de fármacos prescritos. Os autores concluíram que os médicos, especialmente psiquiatras, cardiologistas e neurologistas, deveriam ser mais atentos para evitar IMs clinicamente significantes.<sup>6</sup>

Outro estudo transversal que incluiu 624 pacientes ambulatoriais, com mais de 50 anos de idade e síndrome de dor não maligna, verificou que o número médio de analgésicos não opioides prescritos por sete dias foi de  $5,9 \pm 2,5$ , e que cerca de 80% dos pacientes receberam prescrição de medicamentos com uma ou mais potenciais IM, das quais 3,8% deveriam ser evitadas. Associaram-se significativamente a risco de IM o uso de cinco ou mais fármacos (OR ajustado: 4,34; CI 95%: 2,76–6,83), a idade do paciente a partir

de 60 anos (OR ajustado: 1,66; CI 95%: 1,01–2,74) e a presença de doença cardiovascular (OR ajustado: 7,26; CI 95%: 4,61–11,44).<sup>1</sup>

Em estudo realizado em três farmácias comunitárias na Croácia (n = 265) pacientes ambulatoriais hipertensos, com 65 anos ou mais e em uso de dois ou mais fármacos) identificaram-se 215 combinações de fármacos, administradas a 240 (90,6%) pacientes, com risco potencial de apresentar interações clinicamente relevantes. O número médio de IM por paciente foi de quatro.<sup>7</sup>

As IMs causam 4,8% das hospitalizações atribuídas a fármacos nos idosos. Na maioria dos casos, são equivocadamente diagnosticadas como deterioração clínica da doença básica, baixa adesão ao tratamento prescrito ou infecção.<sup>1</sup>

Estudo transversal finlandês investigou o potencial de IM em 1987 residentes de clínicas geriátricas do país, os quais tinham idade média de 83,7 ( $\pm$  7,7) anos e regularmente recebiam em média 7,9 ( $\pm$  3,6) medicamentos por dia. Na população em estudo, 34,9% usavam pelo menos *um medicamento potencialmente não apropriado*, o que ocorria fundamentalmente com emprego de psicotrópicos e polifarmácia (nove ou mais medicamentos por dia). De todos os participantes, 4,8% estavam suscetíveis a IM clinicamente relevantes, ocorrendo principalmente com diuréticos poupadores de potássio, carbamazepina e codeína.<sup>8</sup>

Em estudo transversal e retrospectivo, foram analisados prescrições e registros médicos de um hospital público no Brasil, para identificar potenciais IMs. Essas aumentaram com idade do paciente, número de fármacos prescritos, tempo de internação e envolvimento de muitos médicos no cuidado ao paciente.<sup>9</sup>

Amplio estudo que analisou mais de cinco milhões de prescrições na França identificou que 2% dos pacientes de ambulatório receberam prescrição de associações de fármacos com contraindicação absoluta ou relativa.<sup>10</sup>

Poucos estudos tiveram como foco a relação entre as interações e outros importantes fatores, tais como duração do período de internação, mortalidade e custo de hospitalização.

## Classificação das interações de medicamentos

Há quatro principais categorias de IM: farmacocinética, farmacodinâmica, de efeito e farmacêutica.

Nas *interações farmacocinéticas*, um fármaco interfere sobre absorção, distribuição (ligação a proteínas plasmáticas e fluxo sanguíneo), biotransformação ou excreção do outro fármaco.<sup>11</sup> Isso é mais comumente mensurado por mudança em um ou mais parâmetros cinéticos, tais como concentração sérica máxima, área sob a curva (AUC) concentração-tempo, meia-vida, quantidade total do fármaco excretada na urina etc. Considerando-se que diferentes representantes de mesmo grupo farmacológico podem apresentar perfil farmacocinético variado, as interações podem ocorrer com um medicamento e não obrigatoriamente com seu congêneres. O Quadro 1 apresenta os mecanismos das interações farmacocinéticas e o Quadro 2, alguns exemplos de interações farmacocinéticas comuns na prática clínica.<sup>12</sup>

### Quadro 1 - Mecanismos das interações farmacocinéticas<sup>2</sup>

#### Na absorção

- Alteração no pH gastrointestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos.
- Alteração na motilidade gastrointestinal.
- Má absorção causada por fármacos.

#### Na distribuição

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.

#### Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco).
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).

#### Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na secreção tubular renal.
- Alteração no fluxo sanguíneo renal.
- Alteração em excreção biliar e ciclo entero-hepático.

Quadro 2 - Exemplos de interações farmacocinéticas<sup>12</sup>

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Absorção	Sais de alumínio, cálcio, magnésio e ferro Sais de ferro Sais de zinco Metoclopramida Rifampicina, ampicilina, tetraciclina, sulfas, cefalotina e cefalexina	tetraciclina micofenolato mofetila vitamina A paracetamol contraceptivos orais	quelação, diminuição da ação antimicrobiana (não determinado) (não determinado) aceleração do esvaziamento gástrico alteração de flora e menor absorção, com falha na contracepção
Distribuição	Ácido acetilsalicílico Sulfonamidas Epinefrina	naproxeno tolbutamida anestésicos locais	competição pelas proteínas plasmáticas vasoconstrição, preservação anestésica
Biotransformação	Barbitúricos Suco de pomelo ( <i>grapefruit</i> )  Carbamazepina Tabaco Alopurinol Dissulfiram  Metronidazol Isoniazida Cimetidina  Propofol Ciprofloxacino Nefazodona Rifampicina, rifabutina	varfarina, antidepressivos albendazol, antagonistas do cálcio, ciclosporina, hipolipemiantes, sildenafil, benzodiazepínicos  fenitoína teofilina azatioprina álcool etílico, metadona, claritromicina  álcool contraceptivos orais propranolol, quinidina, teofilina, fenobarbital, carbamazepina, varfarina imipramina, triptanas alfentanila glibenclamida, teofilina loratadina varfarina, contraceptivos orais, ciclosporina, teofilina, glicocorticoides, cetoconazol, itraconazol, quinidina, nifedipino, midazolam, digoxina, digitoxina, verapamil, inibidores de protease, zidovudina	indução enzimática inibição enzimática  indução enzimática indução enzimática inibição enzimática metabolismo diminuído  metabolismo diminuído indução enzimática indução enzimática  retardo na depuração inibição enzimática inibição enzimática indução enzimática (para todos)
Excreção	Bicarbonato de sódio  Diuréticos osmóticos Probenecida Tiazidas Inibidores da ECA	barbitúricos, ácido acetilsalicílico lítio penicilinas lítio lítio	aumento de excreção por alcalinização urinária aumento de excreção retardo na excreção redução de excreção aumento na reabsorção tubular

Muitas IMs podem ser explicadas por alterações em enzimas biotransformadoras, presentes no fígado e em tecidos extra-hepáticos. Salientam-se as enzimas do citocromo hepático P450 (CYP), as quais são afetadas pela administração de muitos fármacos.<sup>11</sup> A coadministração de dois substratos da mesma enzima e a de um substrato com inibidor ou indutor enzimáticos envolvem o risco de interação, podendo levar a aumento (toxicidade) ou redução (ineficácia terapêutica) das concentrações plasmáticas dos fármacos coadministrados. Ajustes de doses podem, então, ser requeridos para evitar efeitos adversos ou falha terapêutica.<sup>13</sup>

As alterações observadas em razão das interações farmacocinéticas ganham importância conforme a magnitude de aumento ou redução das concentrações sanguínea e tissular de um fármaco ou de seus metabolitos.<sup>14</sup>

Ao se avaliar risco potencial, extensão e significância clínica de uma interação farmacocinética, é necessário considerar os fatores relacionados ao fármaco (potência, dose/concentração do inibidor/indutor, índice terapêutico do substrato, extensão da biotransformação do substrato pela enzima afetada, presença de metabolitos ativos ou tóxicos) e ao paciente (predisposição genética, suscetibilidade a efeitos adversos, fatores epidemiológicos).<sup>13</sup>

Em geral, uma interação farmacocinética clinicamente relevante pode ser esperada quando um fármaco de baixo índice terapêutico

é coadministrado com potente inibidor ou indutor de sua principal via de biotransformação. Em contraste, tendo a maioria dos fármacos muitas vias de biotransformação, a inibição de enzima de importância marginal na depuração total de um fármaco pode apresentar limitado efeito sobre sua biodisponibilidade. Nesse caso, o resultado da interação pode ser apenas aumento mínimo nas concentrações plasmáticas do fármaco afetado.<sup>13</sup>

As *interações farmacodinâmicas* decorrem de efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos coadministrados no sítio da atividade biológica (receptor, enzima), envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam e, assim, alterando a ação de um ou ambos os medicamentos.

Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista (sinergia) por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito (antagonismo) pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca. Um exemplo de interação sinérgica no mecanismo de ação é o aumento do espectro bacteriano de trimetoprima e sulfametoxazol que atuam em etapas diferentes de mesma rota metabólica. Já o antagonismo ocorre no uso de naloxona frente à toxicidade de opioides.<sup>2</sup>

O Quadro 3 apresenta alguns exemplos de interações farmacodinâmicas comuns na prática clínica.<sup>12</sup>

### Quadro 3 - Exemplos de interações farmacodinâmicas<sup>12</sup>

Agente precipitante	Agente afetado	Interação resultante	Mecanismo proposto
Trimetoprima	sulfametoxazol	sinergia	atuação em etapas diferentes de mesma rota metabólica
Aminoglicosídeos	pancurônio	sinergia	sensibilização de receptor
Neostigmina	suxametônio	sinergia	inibição de enzimas inativadoras
Naloxona	morfina	antagonismo	competição por receptor
Flumazenil	benzodiazepínicos	antagonismo	competição por receptor
Ondansetrona	tramadol	antagonismo	bloqueio de receptores

*Interações de efeito* ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante têm ações farmacológicas similares ou opostas, atuando em sítios e por mecanismos diferentes. Podem produzir sinergias ou antagonismos sem modificar a farmacocinética ou o mecanismo de ação dos fármacos envolvidos. Por exemplo, potencialização do efeito sedativo de hipnóticos e anti-histamínicos pelo etanol.<sup>2</sup>

*Interações farmacêuticas*, também chamadas de incompatibilidade de medicamentos, ocorrem *in vitro*, isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais deles numa mesma seringa, recipiente ou equipo. Tais interações se devem a reações físico-químicas entre os fármacos em mistura, havendo ou não alteração macroscópica (alteração de cor, floculação, precipitação) que as identifique.

## Interações entre medicamentos de uso comum na clínica

A maioria dos medicamentos, quando associados, tem a capacidade de interagir entre si, com ou sem repercussão clínica de monta. Esse aspecto precisa ser levado em conta no momento de prescrever um determinado medicamento. Por isso, se preconiza a monoterapia quando possível, ainda mais que a associação de fármacos nem sempre se traduz por melhores resultados terapêuticos. Porém há tratamentos que exigem a associação de mais de um medicamento, como quimioterapias antineoplásica e antirretroviral, por exemplo. O reconhecimento das potenciais interações é vital para selecionar as combinações a serem utilizadas, bem como para avaliar a relação risco/benefício dessa tomada de decisão.

## Fármacos que atuam em sistema nervoso central

Nos idosos são frequentes as comorbidades, dentre as quais se salienta a demência, à qual podem superajuntar-se depressão e agitação psicomotora. Na doença parkinsoniana, também é comum a coexistência de depressão. Estima-se que epilepsia ocorra em 1,8% a 2,0% dos idosos. Ao mesmo tempo, esses pacientes não estão isentos de morbidades como doenças cardiovasculares, distúrbios da coagulação, diabetes melito, dislipidemias, osteoporose etc. Alguns exemplos de interações são chamativos.

Paciente com doença de Parkinson que recebe anticolinérgico (trixifenidil) e antidepressivo tricíclico (imipramina) pode desenvolver quadro psicótico atropínico (interação de efeito).

Os fármacos usados no manejo da epilepsia são usuais indutores ou inibidores do metabolismo hepático, assim afetando outros medicamentos destinados ao controle das comorbidades. Em estudo de coorte retrospectivo, a exposição a fármacos antiepiléticos gerou IM em 45,5% (4.406/9.682) dos pacientes. Fármacos cardiovasculares, hipolipemiantes e psicotrópicos foram os mais comumente coadministrados com antiepiléticos.<sup>15</sup>

Os medicamentos ansiolíticos e sedativos também se potencializam, podendo levar a quedas e fraturas.

Antidepressivos são utilizados no controle da depressão e de vários dos distúrbios de ansiedade. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) têm capacidade de inibir as enzimas de metabolização hepática, interferindo com as concentrações plasmáticas de seus substratos.<sup>5</sup> Em razão do mecanismo de ação mais seletivo, esses antidepressivos apresentam risco

relativamente baixo para IMs farmacodinâmicas. Porém, devido aos efeitos inibitórios sobre várias enzimas do sistema citocromo P450, podem induzir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.<sup>13</sup>

Concentrações plasmáticas de antipsicóticos fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina, perfenazina e tioridazina), clotiapina e risperidona podem ser aumentadas por interações com fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina que inibem as enzimas que biotransformam a maioria dos antipsicóticos. Antidepressivos são comumente empregados em associação com antipsicóticos.

## Fármacos que atuam em sistema cardiovascular

A hipertensão arterial pode coexistir com outras doenças, como artrite reumatoide, por exemplo. A administração simultânea de anti-hipertensivos (diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão de angiotensina – IECA) com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) reverte o efeito anti-hipertensivo (interação de efeito). IECA não devem ser administrados simultaneamente com suplemento de potássio, pois há risco de hiperpotassemia.

Na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica, se usam estatinas para o controle dos distúrbios lipídicos. Sinvastatina, lovastatina e atorvastatina são biotransformadas no fígado, principalmente pelas enzimas CYP3A4, e são suscetíveis a interações quando coadministradas com fármacos potencialmente inibidores desta enzima (interação farmacocinética). A elevação dos níveis de atorvastatina pode aumentar o risco de rabdomiólise.<sup>16</sup>

O emprego simultâneo de agentes antitrombóticos visa aumentar sua eficácia por meio da conjunção de diferentes mecanismos de ação. No entanto esse procedimento pode acarretar interações, sendo aumento na incidência de sangramento uma de suas consequências. Isso ocorre na associação de varfarina (anticoagulante) com ácido acetilsalicílico ou clopidogrel (antiplaquetários).<sup>17</sup> O uso prolongado de baixas doses de ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetário, associado com AINEs (ex.: ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco), aumenta o risco de efeitos adversos gastrintestinais e alguns AINEs podem reduzir o efeito antitrombótico do ácido acetilsalicílico.<sup>18</sup>

Varfarina interage em elevada porcentagem (68–84%) com outros fármacos, suplementos dietéticos, alimentos e etanol. Por exemplo, o risco de sangramentos gastrintestinais graves entre pessoas expostas à interação entre

varfarina e AINEs é cinco vezes maior do que em pessoas que usam apenas varfarina.<sup>19</sup> Interações potenciais ocorrem em cerca de dois terços dos usuários de cumarinas. As mais importantes delas envolvem fármacos comumente prescritos, como antibacterianos e AINEs.<sup>20</sup> Há relatos consistentes de interações entre varfarina e certos fármacos comumente empregados, as quais podem ser vistas no Quadro 4. Em

pacientes que estejam iniciando tratamento com varfarina, deve-se considerar o uso de alternativas com menor potencial para produzir interações com ela. Recomenda-se também a realização de testes de INR para ajuste de doses mais frequentes, durante as duas primeiras semanas do tratamento, ou a suspensão de uso de outros medicamentos ou alimentos.<sup>22</sup>

#### Quadro 4 - Interações de anticoagulantes orais<sup>21</sup>

Probabilidade de ocorrência	Aumenta o efeito do coagulante	Diminui o efeito do coagulante
Altamente provável	Álcool (com doença hepática), amiodarona, cimetidina, clofibrato, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, trimetoprima/sulfametoxazol	Barbituratos, carbamazepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, rifampicina, sucralfato, alimentos ricos em vitamina K (abacate e nutrição enteral)
Provável	Paracetamol, andrógenos, ácido acetilsalicílico, ciprofloxacino, dissulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, sinvastatina, tamoxifeno, tetraciclina, vacina da influenza	Dicloxacilina

Fonte: (GUS; FUCHS, 2010, com adaptações)

#### **Antineoplásicos**

Nos EUA, cerca de 60% dos pacientes com câncer têm idade igual ou superior a 65 anos, e até 80% deste grupo apresentam comorbidades. Estas comorbidades podem levar à prescrição de múltiplos medicamentos em adição aos antineoplásicos.<sup>23</sup>

Adicionalmente, os parâmetros farmacocinéticos podem estar alterados em razão do comprometimento da absorção por mucosites, aumento do volume de distribuição devido a edema e má nutrição e alteração da excreção por disfunção orgânica. Um estudo de interações reais demonstrou que 2% dos pacientes hospitalizados com câncer tiveram uma IM como causa da admissão.<sup>10</sup>

O baixo índice terapêutico dos quimioterápicos e as disfunções orgânicas relacionadas à idade são fatores agravantes.<sup>23</sup> Além disso, muitos pacientes com câncer usam medicamentos isentos de prescrição e tratamentos alternativos ou complementares.<sup>24</sup> Anticonvulsivantes, antidepressivos e antifúngicos associam-se à ocorrência de interações relevantes.<sup>24</sup> Exemplos de fármacos frequentemente empregados como suporte em pacientes com câncer são os analgésicos opioides, antieméticos, corticosteroides, antidepressivos e antimicrobianos.

#### **Antirretrovirais**

A escolha racional de combinações de antirretrovirais no início do tratamento da infecção pelo HIV é importante porque a magnitude e a duração da resposta são maiores nesse momento. Mais de 20 medicamentos individualizados ou em combinações em doses fixas foram aprovados para tratamento de HIV/aids. Essas combinações são selecionadas em função de sua demonstrada eficácia e tolerabilidade. Dentre os fatores que reduzem a efetividade de tratamento em longo prazo, encontram-se as interações de medicamentos. Porém interações de antivirais entre si e com outras classes farmacológicas podem potencializar benefício terapêutico, atingir maiores concentrações plasmáticas, favorecer tolerabilidade e aumentar eficácia clínica.<sup>25</sup> Pacientes acometidos dessa síndrome apresentam comorbidades, principalmente infecções oportunistas propiciadas pela imunodeficiência. Dentre elas, salienta-se a tuberculose que, em pacientes infectados pelo HIV, tem história natural, apresentação clínica e efeitos adversos diversificados. O manejo da coinfeção é complexo devido à toxicidade e interações dos fármacos.<sup>26</sup> Considerando a concomitância de infecção por HIV e tuberculose, é importante lembrar que rifampicina – ajuntada a alguns não análogos de nucleosídeos, em especial nevirapina, e inibidores da protease – pode reduzir

significativamente os níveis séricos dos antivirais por indução do sistema microssomal hepático, com risco de resistência a tratamento. Contudo rifampicina pode ser utilizada com qualquer análogo de nucleosídeo. Essas particularidades determinam a necessidade de ajustes no tratamento conjunto de tuberculose e infecção por HIV.<sup>25</sup>

Uma variável importante nos pacientes infectados pelo HIV é a biotransformação mediada por enzimas do sistema citocromo P450. Em comparação a voluntários normais, 17 pacientes tiveram menor atividade de várias enzimas hepáticas, bem como variabilidade intraindividual. Com isso, se alteram as reações de biotransformação de fases I e II, obrigando a ajustes de doses de vários fármacos coadministrados.<sup>27</sup>

## Interações de medicamentos com alimentos

A via preferencial escolhida para a administração de medicamentos é a oral, entre outras razões, por sua comodidade e segurança. Assim, é de importância fundamental conhecer os fármacos cuja velocidade de absorção e/ou quantidade absorvida podem ser afetadas na presença de alimentos.<sup>28</sup> Nesse caso, a interdição de alguns alimentos ou a definição de horário de administração longe da ingestão de alimentos são medidas cruciais. Fármacos, incluindo antimicrobianos, antiácidos e laxativos, podem, por sua vez, afetar a absorção de nutrientes.<sup>9</sup>

A absorção dos nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e frequentemente competitivos e, portanto, apresentam como principal sítio de interação o trato gastrointestinal.<sup>29</sup>

Alimentos atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem a absorção de muitos fármacos; a quantidade total absorvida de fármaco pode ser ou não reduzida. Contudo alguns fármacos são preferencialmente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago.<sup>2</sup>

Há muitos fármacos para os quais as interações com alimentos são inexistentes ou negligenciáveis.<sup>28</sup>

## Interações de medicamentos com plantas medicinais e fitoterápicos

A popularidade do uso de fitoterápicos e plantas medicinais torna importante o entendimento das potenciais interações entre esses produtos e os fármacos prescritos. A ocorrência de interações com fitoterápicos pode ser maior que as interações entre medicamentos, pois esses normalmente contêm substâncias químicas simples, enquanto

quase todas as plantas (mesmo produtos contendo apenas uma planta) contêm misturas de substâncias farmacologicamente ativas.

Em revisão sistemática<sup>30</sup> que avaliou publicações (relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos) sobre interações entre plantas medicinais e fármacos convencionais, foram encontrados 108 casos de interações suspeitas, das quais 13% foram classificadas como “bem documentadas” e 18,5% como “possíveis” interações. Varfarina foi o fármaco mais comum (18 casos) e erva de são joão, a planta mais comum (54 casos) nos relatos. Essa afeta a depuração de muitos fármacos, incluindo ciclosporina, antidepressivos (predominantemente ISRS), digoxina, indinavir e femprocumona. O mecanismo da interação é multifatorial. A planta parece induzir a atividade da enzima CYP3A4, embora os dados sejam conflitantes. Casos de síndrome serotoninérgica podem ocorrer, por exemplo, com a interação entre erva de são joão e um ISRS.

Há razoável documentação sobre interações entre anticoagulantes cumarínicos e a erva de são joão, *Panax ginseng* e *Ginkgo biloba*. Contudo, a maioria dos casos relatados provavelmente é fruto de efeitos anticoagulantes aditivos e não de interações propriamente ditas. *Ginkgo biloba* e alho interferem com a função plaquetária e estão associados com sangramentos, mesmo na ausência de varfarina ou outro anticoagulante.

Em muitos casos, não há mecanismo plausível para explicar o fenômeno observado e a causalidade é incerta.

## Interpretação e intervenção<sup>2</sup>

É frequentemente difícil detectar uma IM, sobretudo pela variabilidade observada entre pacientes. Não se sabe muito sobre os fatores de predisposição e de proteção que determinam se uma interação ocorrerá ou não, por isso, na prática ainda é muito difícil prever o que acontecerá quando um paciente individual fizer uso de dois fármacos que teoricamente interagem entre si.

Uma solução prática para esse problema é selecionar fármaco com baixo potencial de interação (p. ex: substituição de cimetidina por outro antagonista H2). Contudo, se não houver alternativa, é possível administrar medicamentos que interagem entre si sob cuidados apropriados. Se os efeitos são bem monitorados, muitas vezes a associação pode ser viabilizada pelo simples ajuste de doses. Muitas interações são dependentes de dose; nesses casos, a dose do fármaco indutor da interação poderá ser reduzida para que o efeito sobre o outro fármaco seja minimizado. Por exemplo, isoniazida aumenta as concentrações

plasmáticas de fenitoína, particularmente nos indivíduos que são acetiladores lentos de isoniazida, e as concentrações podem elevar-se até nível tóxico. Se a concentração sérica de fenitoína for monitorada e a dose reduzida adequadamente, o anticonvulsivante poderá manter-se dentro da margem terapêutica.

A incidência de reações adversas causadas por IM é desconhecida. Em muitas situações em que são administrados medicamentos que interagem entre si, os pacientes necessitam apenas de acompanhamento e conhecimento dos problemas potenciais causados pela interação.

O médico deve estar informado sobre associações de medicamentos potencialmente perigosas e alertar o paciente para que observe sinais e sintomas que denotem efeitos adversos.

Pacientes idosos ou com múltiplas doenças, disfunção renal ou hepática e aqueles que utilizam muitos medicamentos simultâneos são os mais suscetíveis às interações. Nesses, deve-se redobrar a atenção na indicação e seleção de medicamentos.

## Orientações gerais

Embora ocorram muitas interações entre medicamentos, somente uma pequena parte delas é clinicamente relevante. Tratamento com múltiplos medicamentos está associado com a ocorrência de IMs, reações adversas, erros de medicação e aumento do risco de hospitalização, e muitos estudos sugerem que as IMs podem ser a causa de até 3% de todas as admissões hospitalares. Habitualmente, quando é inevitável o uso de múltiplos medicamentos, os potenciais benefícios das associações devem ser cotejados com o risco da ocorrência de IMs clinicamente relevantes, considerando a disponibilidade de alternativas. A verificação de prescrições, manualmente ou com o auxílio de programas informatizados, permite

melhorar significativamente a identificação de IM potencialmente perigosas.<sup>6</sup>

O monitoramento das IMs potenciais pode melhorar a qualidade do cuidado ao paciente. Médicos, bem como farmacêuticos, devem manter vigilância nos casos de potenciais IMs, e tomar medidas apropriadas de ajustes da terapia conforme necessário.<sup>6</sup>

Os profissionais de saúde devem estar atentos às informações sobre IMs, ser capazes de descrever o resultado da potencial interação e sugerir intervenções apropriadas. Também é responsabilidade dos profissionais de saúde aplicar a literatura disponível para uma situação e individualizar recomendações com base em características específicas de um paciente.

É quase impossível lembrar todas as interações de medicamentos conhecidas, mas há princípios gerais que requerem pouco esforço de memorização.<sup>2</sup>

- Atente para fármacos com baixo índice terapêutico ou que requeiram manutenção estrita de concentração sérica (ex.: digitálicos, fenitoína, carbamazepina, varfarina, teofila, lítio, aminoglicosídeos, imunossuppressores, citotóxicos etc.).

- Identifique os principais indutores (barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, tabaco) e inibidores (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, dissulfiram, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetoconazol, metronidazol e verapamil) enzimáticos.

- Considere os idosos como grupo de maior risco, devido à redução das funções hepática e renal e das comorbidades que exigem uso concomitante de múltiplos medicamentos.

- Tenha em mente que interações podem envolver produtos de venda sem prescrição, fitoterápicos, alimentos, agentes químicos não medicinais, etanol e tabaco.

## Referências

- DOUBOVA, S. V. et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Services Research**, [S. I.], v. 7, n. 147, p. 1-8, 2007.
- HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2008: rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33.
- VON BAHR, C. et al. How can drug consumption among the elderly be improved? A systematic review. **Summary and Conclusions of the SBU Report**. May 2009.
- VITRY, A. I. Comparative assessment of four drug interaction compendia. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, Inglaterra, v. 63, n. 6, p. 709-714, 2007.
- MANNHEIMER, B. et al. Nationwide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, Inglaterra, v. 69, n. 4, p. 411-417, 2010.
- CHATSISVILI, A. et al. Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. **Pharm. World. Sci.**, [S. I.], v. 32, p. 187-193, 2010.
- BACIC-VRCA, V. et al. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. **Pharm. World. Sci.**, [S. I.], , oct. 5, 2010. [Epub ahead of print]
- HOSIA-RANDELL, H. M.; MUURINEN, S. M.; PITKÄLÄ, K. H. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. **Drugs Aging**, Auckland, Nova Zelândia, v. 25, n. 8, p. 683-692, 2008.
- MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Pharm. Pharmaceut. Sci.**, [S. I.], v. 12, n. 3, p. 266-272, 2009.
- RIECHELMANN, R. P.; DEL GIGLD, A. Drug interactions in oncology: how common are they? **Ann. Oncol.**, [S. I.], v. 20, p. 1907-1912, 2009.
- BIBI, Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. **Nutrition and Metabolism**, [S. I.], v. 5, n. 27, p. 1-10, 2008.
- OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Interações Medicamentosas. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p.115-123.
- SPINA, E.; SANTORO, V.; D'ARRIGO, C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. **Clin. Therap.**, [S. I.], v. 30, n. 7, p. 1206-1227, 2008.
- ZHANG, L. et al. Predicting drug-drug interactions: an FDA perspective. **AAPS J.**, [S. I.], v. 11, n. 2, p. 300-306, 2009.
- PUGH, M. J. V. et al. Choice of initial antiepileptic drug for older veterans: possible pharmacokinetic drug interactions with existing medications. **J. Am. Geriatr. Soc.**, [S. I.], v. 58, p. 465-471, 2010.
- SAITO, M., et al. A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan. **J. Clin. Pharm. Ther.**, [S. I.], v. 30, n. 1, p. 21-37, 2005.
- DELANEY, J. A. et al. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. **CMAJ**, [S. I.], v. 177, n. 4, p. 347-351, 2007.
- GAZIANO, J. M.; GIBSON, C. M. Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. **Am. J. Cardiol.**, [S. I.], v. 97, s. 23-29, 2006.
- ANTHONYL, M. et al. Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-approved label for warfarin sodium. **Clin. Pharmacol. Ther.**, [S. I.], v. 86, n. 41, p. 425-429, 2009.

20. PENNING-VAN BEEST, F. J. A.; KOERSELMAN, J.; HERINGS, R. M. C. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. **Pharm. World. Sci.**, [S. I.], v. 29, p. 671-675, 2007.
21. GUS, M.; FUCHS, F. D. Antitrombóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds). **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p. 891-910.
22. HOLBROOK, A. M. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch. Intern. Med.**, [S. I.], v. 165, p. 1095-1106, 2005.
23. CHAN, A. et al. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a delphi survey of oncology pharmacists. **Clin. Ther.**, [S. I.], v. 31, p. 2379-2386, 2009.
24. JAHEDE, U. et al. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. **Pharm. World. Sci.**, [S. I.], v. 30, p. 161-168, 2008.
25. KUCHENBECKER, R. S.; SANDER, G. B.; FUCHS, F. D. Antivirais. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/GEN, 2010. p. 592-615.
26. SCHUTZ, C. et al. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. **Eur. Respir. J.**, [S. I.], oct. 14, 2010. [Epub ahead of print.
27. JONES, A. E. et al. Variability in drug metabolizing enzyme activity in HIV-infected patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, [S. I.], v. 66, n. 5, p. 475-485, 2010.
28. CUSTODIO, J. M.; WU, C. Y.; BENET, L. Z. Predicting drug disposition, absorption, elimination, transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, [S. I.], v. 60, n. 6, p. 717-733, 2008.
29. MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Rev. Nutr.**, [S. I.], v. 15. N. 2, p. 223-238, 2002.
30. FUGH-BERMAN, A.; ERNST, E. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S. I.], v. 53, n. 4, p. 449, 2002.

Tema

5

## Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides

Rafael Mota Pinheiro e Lenita Wannmacher

### Introdução

A inflamação é, antes de tudo, processo útil e benéfico para o organismo, compensando quebra de homeostasia e repondo normalidade tissular. Esse processo de defesa e reparação só deve ser combatido quando as manifestações clínicas agudas (classicamente tumor, calor, rubor e dor) são intensas e desconfortáveis, e se o processo adquire maior repercussão sistêmica e caráter subagudo ou crônico, com manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais.<sup>1</sup>

Do ponto de vista farmacológico, deve haver cautela no tratamento da inflamação. Processos inflamatórios localizados e autolimitados merecem apenas medidas não medicamentosas sintomáticas (gelo, repouso, imobilização) ou analgésicos não opioides. Quando há comprometimento sistêmico, o tratamento pode incluir anti-inflamatórios não esteroides e esteroides e outras classes farmacológicas com especificidade contra elementos do processo inflamatório.<sup>1</sup>

No vasto armamentário de fármacos com ação no processo inflamatório, existe a classe de **anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)** composta por grupos quimicamente heterogêneos, mas que compartilham propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica. Esses agentes têm apenas efeito sintomático nas doenças ou processos inflamatórios em que estão indicados.<sup>1</sup>

AINEs classificam-se em inibidores não seletivos e seletivos de COX-2. Estes últimos incluem agentes mais antigos (etodolaco, meloxicam e nimesulida) e coxibes.

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2010 inclui dois representantes do grupo dos AINEs: ácido acetilsalicílico (AAS) sob forma de comprimidos (500mg) e ibuprofeno sob forma de comprimidos (200, 300 e 600mg) e solução oral (50mg/ml).<sup>2</sup>

No Brasil, vários AINEs são facilmente encontrados ao alcance de todos em farmácias. Inclusive naproxeno, ibuprofeno e cetoprofeno constam da lista de Medicamentos Isentos de

Prescrição (MIP) de 2003, embora sejam agentes com diferentes potenciais de toxicidade.<sup>3</sup>

Isso favorece a automedicação com AINEs, desconsiderando restrições de indicação, efeitos adversos e interações medicamentosas potencialmente prejudiciais com outros fármacos comumente utilizados na atenção primária à saúde.

O foco desta revisão consiste na prescrição racional de AINEs, visando minimizar uso indiscriminado e riscos inerentes.

As evidências sobre a eficácia dos AINEs como analgésicos (em dores agudas e crônicas), antipiréticos e antiagregantes plaquetários são apresentadas e discutidas em outros números desta série de publicações.

### Indicações e restrições aos AINEs

Os AINEs, ao inibirem a síntese de prostaglandinas e tromboxano mediante a inativação das enzimas ciclooxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2), são úteis no manejo de manifestações sintomáticas musculoesqueléticas em pacientes com artrite reumatoide, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, poliarterite nodosa, granulomatose de *Wegener*, espondilite anquilosante e entesopatias. Demonstram eficácia em serosites lúpicos (pleurite e pericardite). São também usados como adjuvantes no tratamento da gota aguda e em osteoartrose, artroplastia e fibrose cística.<sup>1</sup>

Embora haja uso para controle de dor em artrite reumatoide, revisão não encontrou evidências sobre o uso de AINEs nessa condição.<sup>4</sup>

Em osteoartrose de joelho, AINEs superam placebo e analgésicos comuns no controle da dor. Não há evidência de diferença de efeito entre os diversos representantes dos AINEs. Porém AINEs orais são mais eficazes do que AINEs tópicos no controle de dor aguda.<sup>5</sup>

Não se encontraram comparações entre AINEs e colchicina para o tratamento da gota aguda.<sup>6</sup>

Revisão sistemática Cochrane evidenciou que ibuprofeno, dado em alta dose por tempo prolongado, melhorou uma série de desfechos clínicos em crianças com fibrose cística (função pulmonar, estado nutricional, uso de antibioticoterapia intravenosa, admissões hospitalares, sobrevida, comprometimento radiológico pulmonar) em relação a placebo.<sup>7</sup>

Não se recomendam AINEs para dores leves e moderadas em geral, na crença de que tenham efeito superior ao de analgésicos sem efeito anti-inflamatório. Também não estão indicados na forma injetável para tratamento de dores intensas (como a pós-operatória), o que é motivado pelo medo da utilização de analgésicos opioides. Tampouco devem ser empregados em situações em que a reação inflamatória não deva ser inibida, como traumas e infecções. Nos primeiros, a inflamação é componente indispensável à reparação tecidual e nos segundos representa uma das defesas do organismo. Em muitas condições, o tratamento deve ser direcionado especificamente à gênese do problema (por exemplo, antimicrobianos em infecções).<sup>1</sup>

Questiona-se a prescrição de coxibes com finalidades anti-inflamatória e analgésica, já que sua eficácia é similar à de AINEs não seletivos, tendo custo consideravelmente mais alto e menor segurança cardiovascular. Por tudo que se evidenciou nos últimos anos, parece prudente adotar atitude de cautela em relação aos representantes que permanecem no mercado, evitando usá-los como medicamentos de primeira linha.<sup>8</sup>

O uso de AINEs deve ser considerado com cautela em pacientes **idosos**, visto o aumento do risco de sangramento gastrointestinal e perfurações, manifestações que podem ser fatais.

Em **gestantes**, os AINEs não são recomendados. Se forem muito necessários, ácido acetilsalicílico em baixas doses é provavelmente o mais seguro, pois não se associa a efeitos teratogênicos em humanos. Todavia deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto a fim de evitar complicações como trabalho de parto prolongado, aumento de hemorragia pós-parto e fechamento intrauterino prematuro do ducto arterioso.

Em **crianças**, seu uso também é restrito, pelo receio do aparecimento de síndrome de Reye. Uma exceção é o uso de ibuprofeno intravenoso (sol. inj. 5mg/ml) em **recém-nascidos** prematuros e/ou de baixo peso para fechamento da patência do ducto arterial.<sup>9</sup> Todavia não existe tal forma farmacêutica no Brasil.

Pacientes com **história de ulceração péptica** ou em alto risco para o desenvolvimento de efeitos adversos gastrintestinais preferencialmente não devem receber AINEs. Se o tratamento for imprescindível, medidas de proteção gástrica devem ser providenciadas (p. ex.: uso de antissecretores gástricos).

Pacientes com **disfunção hepática ou renal** devem ser acompanhados devido aos possíveis efeitos adversos dos AINEs.

Deve-se evitar o uso de AINEs, principalmente coxibes, em pacientes com **insuficiência cardíaca grave e cardiopatia isquêmica** pelo risco de indução de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Levantamento norte-americano assinalou aumento significativo de risco de infarto do miocárdio e de hemorragia gastrintestinal com rofecoxibe. Celecoxibe associou-se significativamente a aumento de risco de acidente vascular encefálico e de hemorragia gastrintestinal. AINEs não seletivos não se associaram a efeitos adversos de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico, mas aumentaram a incidência de hemorragia gastrintestinal. No período de 1999–2004, houve estimativa de 26.603 mortes atribuídas a ambos os coxibes, enquanto AINEs não seletivos se associaram a excesso de 87.327 hemorragias digestivas e 9.606 mortes no mesmo período.<sup>10</sup> Com esses fármacos, pois, se observa mais morbidade (comprometimento gastrointestinal é mais comum), mas menor mortalidade.

Histórico de **hipersensibilidade** a AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico) – manifesta por reações urticária generalizada, angioedema, edema de glote, laringoespasma, rinite, dermatite, hipotensão e choque anafilático – contraindica o uso de AINEs. Aproximadamente 5–10% de pacientes adultos asmáticos têm sintomas agravados com uso de AINEs. A resposta usualmente começa após uma hora do uso de ácido acetilsalicílico ou AINEs e se caracteriza por rinorreia, lacrimejamento e broncoespasmo.<sup>11</sup> Em casos de pacientes com asma brônquica e que necessitem de ácido acetilsalicílico, a dessensibilização provou beneficiar o controle da asma e ser custo-efetiva.<sup>12</sup>

Existe hipersensibilidade cruzada, de modo que pacientes que a apresentem a um representante, não devem receber qualquer AINEs. Para controle de dor e inflamação, agentes de outras classes farmacológicas devem ser prescritos.

## Seleção dos AINEs

A seleção do AINE ideal dependerá de fatores de risco individuais, da resposta terapêutica desejada e de preferências pessoais. Todos os AINEs têm eficácia anti-inflamatória similar. Evidências de alta qualidade comprovam que coxibes comparados a antigos inibidores orais de COX-2, AINEs orais entre si e AINEs orais *versus* paracetamol são igualmente eficazes na redução de dor em doenças musculoesqueléticas agudas e crônicas.<sup>13</sup>

Porém podem originar diferenciadas respostas individuais. Preferências pessoais com agentes particulares não foram reproduzidas em estudos clínicos e podem ser fruto do acaso ou de flutuações naturais na atividade da doença. Em pacientes não responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, preferencialmente de diferente grupo.

Havendo eficácia similar, a escolha deve basear-se em outros critérios: toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo comparativamente favorável e experiência de emprego.

## Prescrição dos AINEs

Para os AINEs considerados medicamentos essenciais, os esquemas terapêuticos estão descritos no Quadro 1. É importante lembrar que dobrar **dose** de um AINE somente leva a discreto aumento de efeito (efeito teto) que pode não ser clinicamente relevante, mas resulta em incremento de efeitos adversos.<sup>14</sup> Preferencialmente são usados por **via oral**, mas existem AINEs tópicos (em forma de gel, aerossol e creme) com os quais se demonstrou redução de dor aguda de origem musculoesquelética em 50% comparativamente a placebo (NNT de 4,5; IC95%: 3,9–5,3), sem ocorrência dos efeitos adversos sistêmicos associados com o uso oral.<sup>14</sup>

O **intervalo** de dose de ácido acetilsalicílico é de seis horas, uma vez que a dose anti-inflamatória excede a analgésica, o que satura o mecanismo de detoxificação (cinética de ordem zero), aumentando a meia vida.

**Quadro 1 - Esquemas terapêuticos anti-inflamatórios de AINE para adultos e crianças**

Representante	Esquema de administração		
	Prodose oral	Dose máxima diária	Intervalo entre doses
<b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b>			
Adulto	1.000mg	5.000mg	6 horas
Criança	Não recomendado		
<b>IBUPROFENO*</b>			
Adulto	300 – 600mg	2.400mg	6 horas
Criança > de 3 meses	5 – 10mg/kg/dose	40mg/kg/dia	6–8 horas

\* Formas farmacêuticas disponíveis no mercado brasileiro: comp. 200, 300, 400 e 600mg; suspensão oral 20 ou 30 ou 50 ou 100mg/ml; suspensão oral gotas 50mg/ml; solução oral 20 ou 40 ou 50 ou 100 ou 200mg/ml.

## Seguimento dos AINEs

Objetivos terapêuticos desses anti-inflamatórios são vários, dada a multiplicidade de manifestações clínicas das doenças para as quais estão indicados. Diminuição de dor, eritema e edema são medidas clínicas de eficácia dos AINEs. Em artrite reumatoide e osteoartrose, redução de rigidez matinal e sensibilidade articular e aumento de capacidade funcional comprovam o benefício desses medicamentos.

## Efeitos adversos

Contemporaneamente muito se publica sobre efeitos adversos de AINEs não seletivos e seletivos de COX-2. Procura-se dimensionar a questão dos efeitos gastrintestinais, tanto no que se refere à real incidência de efeitos irritativos induzida por agentes não seletivos quanto à propalada ausência desses efeitos atribuída a inibidores seletivos de COX-2. Não menos interesse é gerado pelos efeitos desses últimos sobre o sistema cardiovascular. Em relação à cardiotoxicidade, questiona-se se é própria de rofecoxibe e celecoxibe ou efeito de classe, comum a todos os representantes.

## Riscos Gastrointestinais e Estratégias de Proteção

Achado endoscópico de lesão na mucosa gastroduodenal aparece em 20–40% dos pacientes em uso de AINEs. Apesar de contemporaneamente ocorrer diminuição na incidência geral de úlcera péptica, há aumento daquelas associadas a uso de AINEs em adultos e idosos, em quem riscos de complicações e necessidade de internação são maiores.<sup>15</sup>

A agência inglesa reguladora de medicamentos (MHRA) categorizou o risco gastrointestinal dos AINEs em três níveis: baixo (ibuprofeno), intermediário (diclofenaco, naproxeno, indometacina e piroxicam) e alto (azapropazona).<sup>16</sup>

Revisão sistemática comparou AINEs não seletivos (em doses usuais) em relação a sangramento digestivo alto ou perfuração. Os riscos relativos estimados (RR) foram 3,98 (IC95%: 3,36–4,72) para diclofenaco, 5,63 (IC95%: 3,83–8,28) para naproxeno e 2,69 (IC95%: 2,17–3,33) para ibuprofeno. O mais alto risco foi observado com cetorolaco (RR=14,54; IC95%: 5,87–36,04) e piroxicam (RR=9,94; IC95%: 5,99–16,50). A comparação entre AINEs não seletivos e coxibes mostrou riscos relativos de 4,50 (IC95%: 3,82–5,31) e 1,88 (IC95%: 0,96–3,71), respectivamente.<sup>17</sup>

A **prevenção** de úlceras gástricas e duodenais em usuários crônicos de AINEs sem possibilidade de suspendê-los pode ser obtida com misoprostol, inibidores da bomba de prótons (IBP) e doses duplas de antagonistas H<sub>2</sub>.

Em usuários de AINEs, o emprego concomitante de doses usuais de antagonistas H<sub>2</sub> diminui o risco de úlcera duodenal, mas não o de úlcera gástrica, a mais frequentemente associada a anti-inflamatórios. Sendo assim, os antagonistas H<sub>2</sub> vêm sendo preteridos em relação a outras opções.<sup>18</sup>

Meta-análise Cochrane demonstrou que misoprostol, IBP e dose dobrada de antagonistas do receptor H<sub>2</sub> (ARH2) reduziram o risco de úlcera gástrica e duodenal induzida por AINEs. O misoprostol foi também associado a excesso de 1,6 vezes no risco de desistência de tratamento devido a náuseas (RR=1,25; IC95%: 1,07–1,48), diarreia (RR= 2,36; 2,01–2,77) e dor abdominal (RR= 1,36; 1,20–1,55). O uso de ARH2 em dosagem padrão para prevenção de úlcera duodenal foi eficaz, mas não foi capaz de reduzir o risco de aparecimento endoscópico de úlcera gástrica, o que ocorreu quando a dose foi dobrada. Comparativamente a placebo, essa estratégia reduziu risco de úlcera duodenal e gástrica significativamente (RR=0,25; 0,11–0,65 e RR=0,44; 0,26–0,75, respectivamente). Efeitos semelhantes foram observados com uso de IBP para úlceras duodenal (RR= 0,20; 0,10–0,39) e gástrica (RR=0,39; 0,31–0,50).<sup>19</sup>

A comparação entre omeprazol (20mg/dia),

ranitidina, misoprostol e sucralfato no **tratamento** de úlceras associadas a uso de AINEs foi favorável ao primeiro.<sup>20</sup>

Embora com eficácia semelhante, IBP são mais bem tolerados do que misoprostol e mais comumente utilizados para este fim.

O impacto econômico das complicações gastrointestinais associadas ao uso de AINEs pode ser grande. Em pacientes de baixo risco, uso isolado de AINEs não seletivos foi mais custo-efetivo. Entretanto, em pacientes que utilizam ácido acetilsalicílico ou apresentam alto risco de desenvolvimento de evento gastrointestinal, a adição de inibidor de bomba de prótons a um AINE não seletivo pode ser a estratégia preferencial.<sup>21</sup>

Estudo de custo-efetividade em pacientes com osteoartrite demonstrou que a adição de IBP a qualquer AINE aumenta a estimativa de ganho na qualidade de vida ajustada, com pouco ou nenhum custo adicional. Os autores ainda assumem um efeito de classe para todos os IBPs e afirmam que a custo-efetividade é maior quando o mais barato IBP é usado, mantendo-se mesmo à luz dos estudos que relacionam o uso crônico de IBP a risco de fraturas.<sup>22</sup>

Revisão sistemática sugere, após modelagem econômica, que a associação de antagonistas de receptores H<sub>2</sub> ou IBP a AINE não seletivo seja estratégia custo-efetiva para evitar úlcera endoscópica em pacientes que necessitam de uso prolongado de AINEs.<sup>23</sup>

## Riscos cardiovasculares e trombóticos

A decisão de iniciar tratamento com AINEs deve sempre ser precedida de avaliação individual do risco cardiovascular do paciente, considerando cuidadosamente o balanço entre benefícios e riscos. Tanto coxibes quanto AINEs não seletivos têm diferentes graus de segurança cardiovascular. Particularmente rofecoxibe e diclofenaco associam-se a mais acentuadas morbidade e mortalidade cardiovasculares. Por isso, devem ser prescritos com muita cautela, inclusive a indivíduos sadios, já que são fármacos vendidos sem prescrição médica.<sup>24</sup>

Meta-análise quantificou, ao combinar estimativas diretas e indiretas, o risco relativo de ocorrência de evento vascular em pacientes sob uso de AINEs não seletivos e inibidores seletivos de COX-2. Em comparação a placebo, inibidores seletivos de COX-2 associaram-se significativamente a aumento de 42% na incidência de eventos cardiovasculares (P = 0,003), principalmente infarto do miocárdio (P = 0,0003), sem significativa heterogeneidade

entre diferentes agentes. A incidência de eventos vasculares graves foi similar entre inibidores seletivos de COX-2 e qualquer AINE não seletivo. No entanto, a comparação de inibidor seletivo de COX-2 *versus* naproxeno (RR=1,57; 1,21–2,03) mostrou diferença estatisticamente significativa, beneficiando naproxeno. Em comparação a placebo, o risco relativo foi de 0,92 (IC95%: 0,67–1,26) para naproxeno; 1,63 (IC95%: 1,12–2,37) para diclofenaco; e 1,51 (IC95%: 0,96–2,37) para ibuprofeno. Apesar das diferenças numéricas entre os riscos relativos de naproxeno e ibuprofeno, os intervalos de confiança apresentados para ambos contêm a unidade, o que fala a favor da não diferença estatisticamente significativa em relação ao comparador (placebo).<sup>25</sup>

Estudo prospectivo de casos e controles verificou que o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos associou-se não significativamente a uso corrente de AINEs (OR ajustado = 1,16; IC95%: 0,95–1,42). O risco aumentou com consumo de altas doses (OR = 1,64; IC 95%: 1,06–2,53) e nos pacientes com doença isquêmica cardíaca prévia (OR = 1,84; IC95%: 1,13–3,00). O risco foi mais aparente com eventos isquêmicos sem elevação de segmento ST.<sup>26</sup>

Coorte dinamarquesa de base populacional (4.614.807 indivíduos com mais de 10 anos que tiveram pelo menos uma prescrição de diclofenaco entre 1997 e 2005, dos quais 1.028.437 foram incluídos no estudo) verificou que o uso de diclofenaco e de rofecoxibe associou-se a aumento do risco de **morte por doença cardiovascular** (OR= 1,91; IC95%: 1,62–2,42 e OR=1,66; IC95%: 1,06–2,59, respectivamente) de forma dosedependente. Houve tendência a aumento de **risco de acidente vascular encefálico fatal e não fatal** com ibuprofeno. Naproxeno não se associou a aumento de risco cardiovascular (OR=0,84; 0,50–1,42). Dadas as diferentes respostas, a escolha do AINE apropriado deve levar em consideração o perfil de cada paciente.<sup>27</sup>

O uso prolongado de AINEs pode aumentar em 5–6mmHg a pressão média em pacientes com **hipertensão arterial sistêmica** e pode interferir com a eficácia de alguns anti-hipertensivos.<sup>28</sup>

Em revisão sistemática, demonstrou-se aumento no risco de hipertensão relacionado ao uso de ibuprofeno (RR= 4,0; IC95%: 1,1–14,9), efeito não observado com o uso de naproxeno (RR= 2,3; 0,8–6,2). Ibuprofeno aumentou 4,3mmHg (2,9–6,5mmHg) na pressão sistólica e 1,8mmHg (0,5–3,0mmHg) na pressão diastólica.<sup>29</sup>

Em meta-análise de 51 ensaios clínicos aleatórios (n= 130.541 participantes) evidenciou-se aumento do risco relativo para desenvolver hipertensão com uso de coxibes (especialmente rofecoxibe e etoricoxibe) *versus* naproxeno

(RR=1,31; IC95%: 1,08–1,6). Entretanto o risco relativo não foi significativamente maior (RR =1,12; IC95%: 0,93–1,35; P=0,23) quando se compararam coxibes *versus* outros AINEs (exceto naproxeno).<sup>30</sup>

Estudo de casos e controles demonstrou aumento do risco relativo ajustado para hospitalização associada à insuficiência cardíaca por uso de AINEs (todos – RR=1,3; IC95%: 1,1–1,6; ibuprofeno – RR=1,4; 1,0–2,0; diclofenaco – RR=1,1; 0,8–1,5).<sup>31</sup>

Meta-análise de estudos observacionais (casos e controles e coortes) e ensaios clínicos aleatórios demonstraram que o uso de AINE não seletivo aumenta o risco relativo de insuficiência cardíaca em 30-100%. Entretanto, o risco absoluto é pequeno: menos de um paciente desenvolve insuficiência cardíaca atribuída a AINEs por 100 pacientes — ano de tratamento.<sup>32</sup>

## Riscos renais

A inibição da produção de prostanoídes vasodilatadores pelos AINEs pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e exacerbar lesões isquêmicas.

Estudo de casos e controles aninhado em uma coorte<sup>33</sup> avaliou a associação entre AINEs e **insuficiência renal aguda** (IRA). Em usuários correntes de AINEs (40% de prescrições com diclofenaco e 29% com ibuprofeno), o risco relativo para IRA foi de 3,23 (IC95%: 1,79–5,82) em comparação a não usuários na população geral, tendo declinado com a suspensão do tratamento. Esse aumento de risco ocorreu em terapia curta e prolongada, mas foi discretamente maior com uso de altas doses de AINEs. Diclofenaco apresentou maior risco (RR= 3,1; IC95%: 1,4–7,0) do que ibuprofeno (RR = 2,6; IC95%: 1,0–6,9). História de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, diabetes e hospitalizações no ano anterior associaram-se a maior risco de IRA. Sugeriu-se modificação de efeito de AINEs em pacientes com hipertensão ou IC. Por isso, AINEs devem ser usados com cautela nesses pacientes.

O uso de AINEs deve ser evitado em pacientes com depuração plasmática de creatinina menor que 20ml/min ou em uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos (p. ex.: aminoglicosídeos, diuréticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina – IECA e antagonistas de receptores de angiotensina – ARA-II). Em pacientes com insuficiência renal moderada (DCE 50–10ml/min), deve-se usar a menor dose efetiva e monitorar a função renal. Esse monitoramento deve ser feito em 1 a 2 semanas após início ou aumento da dose de AINEs, particularmente em pacientes em uso de IECA, ARA-II, diuréticos de alça e poupador de potássio ou com função renal alterada.<sup>34</sup>

A lesão renal mais comumente induzida por AINEs é insuficiência renal aguda mediada hemodinamicamente. Outras síndromes clínicas incluem nefrite intersticial aguda e hipertensão. Pode haver piora de insuficiência renal crônica e retenção de sódio e água.<sup>35</sup>

## Riscos gestacionais e fetais

Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, o uso de AINE não é recomendado. Se for absolutamente necessário, emprega-se o fármaco com maior experiência de uso, na menor dose e pelo menor tempo possível. Ibuprofeno é o agente preferencial na gravidez, mas seu uso é *offlabel*, pois a ausência de investigação não permite aos fabricantes arrolá-lo como seguro no início da gravidez. Porém, está contraindicado após 30 semanas de gestação pelo risco de **fechamento prematuro do ducto arterial e diminuição do líquido amniótico**. O fechamento prematuro do ducto arterial, evento raro em decorrência do uso de AINEs antes da 29ª semana, é aumentado em 50–70% na 34ª semana, chegando a 100% a partir da 36ª semana de gravidez. Após 30 semanas, se o uso de AINEs se fizer necessário, deve-se monitorar circulação fetal e líquido amniótico por ultrassonografia, uma ou até duas vezes por semana.<sup>36</sup>

A maioria dos dados sobre riscos do uso de AINEs antes da 30ª semana de gravidez foi obtida de estudos observacionais e deve ser interpretada com cautela.

Estudo de base populacional demonstrou aumento de 80% na taxa de risco de **aborto espontâneo** associado a AINEs (HR =1,8; IC95%: 1,0–3,2), aumentando esse risco com uso próximo da concepção (HR= 5,6; IC95%: 2,3–13,7) ou por mais de uma semana (HR= 8,1; IC95%: 2,8–23,4).<sup>37</sup>

Estudo observacional encontrou razão de chances ajustada de 2,21 (IC95%: 1,71–2,85) para **defeitos congênitos** quando AINEs foram usados no primeiro trimestre de gravidez. Ainda apresentou OR de 3,34 (IC95%: 1,87–5,98) para alterações relacionadas ao fechamento do septo cardíaco.<sup>38</sup>

Revisão sistemática que incluiu 22 estudos de casos e controles, sete coortes e um ensaio clínico aleatório investigou a associação entre uso de ácido acetilsalicílico e AINEs e risco de malformações congênitas. Em relação a ácido acetilsalicílico (11 estudos), somente dois estudos de casos e controles demonstraram aumento significativo no risco de malformação (OR =1,64; IC95%: 1,30–2,04). Com respeito a uso de AINEs, dois estudos os associaram a aumento daquele risco. Nessa revisão, nenhum medicamento associou-se significativamente à elevação de risco de malformação cardíaca. Porém, dois estudos

evidenciaram associação significativa de risco de malformação orofacial quando o AINE foi usado durante o primeiro trimestre de gravidez.<sup>39</sup>

Meta-análise de oito estudos demonstrou risco 15 vezes maior de fechamento do ducto arterioso mediante exposição à indometacina (OR =15,04; IC95%: 3,29–68,68) comparativamente ao de placebo ou outro AINE.<sup>40</sup>

Meta-análise Cochrane demonstrou que ibuprofeno e indometacina são efetivos no fechamento de ducto arterial patente em prematuros ou recém-nascidos de baixo peso.<sup>41</sup>

## Interações

AINE e paracetamol são frequentemente prescritos simultaneamente. Coorte retrospectiva de base populacional (1,2 milhão de pacientes) comparou os riscos da associação de ibuprofeno e paracetamol com os do uso dos fármacos separadamente. Não se identificaram diferenças entre uso concomitante e isolado dos dois fármacos.<sup>42</sup>

Apesar de evidências *ex-vivo* demonstrarem interação entre ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, não existem evidências clínicas adequadas sobre perda do efeito cardioprotetor do primeiro quando administrado concomitantemente com ibuprofeno.<sup>43</sup>

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* reconhece que todo AINE pode antagonizar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. Assim, recomenda que a paciente com osteoartrite que necessite usar ácido acetilsalicílico em baixa dosagem deva ser prescrito outro analgésico que não AINE para o adequado manejo de dor.<sup>44</sup>

A FDA recomenda aos profissionais de saúde o espaçamento de tempo entre as administrações desses dois fármacos. Também destaca haver risco mínimo de diminuição do efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico com uso ocasional de ibuprofeno. Entretanto, sugere que pacientes em uso de ácido acetilsalicílico de liberação imediata usem a dose de ibuprofeno (400mg) pelo menos 30 minutos (ou mais) após a ingestão daquele ou então 8 horas antes de sua administração para evitar a possível redução dos efeitos antiplaquetários.<sup>45</sup>

Pacientes em tratamento anti-hipertensivo com diuréticos de alça, antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueadores alfa não devem receber AINEs pelas interações medicamentosas desvantajosas (reversão do efeito anti-hipertensivo) que se estabelecem.

Pequeno estudo controlado por placebo demonstrou que AINEs (piroxicam e ibuprofeno) elevaram a pressão sistólica em pacientes que

recebiam lisinopril/hidroclorotiazida), enquanto paracetamol não afetou o efeito anti-hipertensivo da associação. Porém, em pacientes que recebiam anlodipina, ibuprofeno ou piroxicam não produziram mudanças significativas da pressão arterial.<sup>46</sup>

Estudo de coorte acompanhou duas populações de alto risco para eventos renais – uma de pacientes que usavam furosemida, IECA ou ARA-II (coorte de medicamentos) e outra de pacientes diabéticos (coorte diabetes) – comparando-as com pacientes sem alto risco (coorte de referência) com relação a efeitos adversos de AINEs e coxibes. Apesar da aumentada vulnerabilidade a reações adversas de AINEs e coxibes nas populações de alto risco para eventos renais, os efeitos desses fármacos foram equivalentes aos apresentados pela população de referência.<sup>47</sup>

Uso de diuréticos poupadores de potássio, especialmente triantereno, concomitantemente a AINEs, deve ser analisado com cautela. Há risco de hipercalemia, devendo ser monitorados os níveis de potássio. Uso concomitante de AINEs e diuréticos de alça também requer monitoramento, visto os riscos potenciais de redução do efeito anti-hipertensivo e aumento de incidência de insuficiência renal. A interação entre a maioria dos AINEs (exceto indometacina) e diuréticos tiazídicos parece pouco reduzir o efeito anti-hipertensivo desses.<sup>48</sup>

A combinação de IECA ou ARA-II com diurético pode causar insuficiência renal aguda (IRA) mesmo com o uso concomitante de curto prazo de AINEs.<sup>49</sup>

Estudo de casos e controles mostrou que uso concomitante de medicamentos cardiovasculares e AINEs aumentou em cinco vezes o risco de IRA. Diuréticos associados apresentaram o maior risco (RR = 11,6; IC95%: 4,2–32,2), seguidos de antagonistas dos canais de cálcio (RR= 7,8; IC95%: 3,0–20,5).<sup>33</sup>

No mercado brasileiro, existem várias apresentações comerciais que combinam doses fixas de diuréticos com IECA ou com ARA-II, motivando preocupação quanto ao uso de AINEs nesses pacientes.

O risco de sangramento gastrointestinal é aumentado quando um AINE é administrado com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Meta-análise de estudos observacionais (n=153.000) mostrou aumento significativo do risco de sangramento gastrointestinal após uso de ISRS (OR= 2,36; IC95%: 1,44–3,85), chegando a OR de 6,33 (IC95%: 3,40–11,82) com uso concomitante de ISRS e AINEs. Para cada 411 pacientes com mais de 50 anos e sem fator de risco para sangramento gastrointestinal, o uso de ISRS acarretará um

sangramento digestivo alto (NND de 411), o mesmo acontecendo com 106 pacientes nas mesmas condições, porém submetidos a uso concomitante de AINEs e ISRS.<sup>50</sup>

Os destaques dessa revisão são:

- AINEs só devem ser indicados para doenças inflamatórias com repercussão sistêmica caracterizada por manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais.

- AINEs orais e injetáveis não constituem primeira escolha para controle de dor leve e moderada e dor intensa (pós-operatória), respectivamente.

- AINEs não são recomendados para idosos, gestantes, crianças (ácido acetilsalicílico), pacientes com história de ulceração péptica, disfunção hepática ou renal, doença cardiovascular e hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e AINEs. Sendo imperativo o uso, as menores doses eficazes, a curta duração de tratamento, o monitoramento de efeitos adversos e a atenção às interações medicamentosas são cuidados imprescindíveis.

- Como todos os AINEs têm eficácia similar, sua seleção leva em conta critérios de toxicidade relativa, conveniência de administração para o paciente, custo comparativamente favorável e experiência de emprego.

- Todos os AINEs têm efeito teto, pelo que o aumento de dose não eleva a eficácia terapêutica, mas resulta em incremento de efeitos adversos.

- Efeitos adversos gastrointestinais são mais notórios com AINEs não seletivos, ocorrendo mesmo na vigência de pouco tempo de uso. A necessidade de uso prolongado, principalmente em pacientes de risco, deve acompanhar-se do emprego preventivo de antissecretores gástricos. A sequência decrescente de AINEs relativa ao potencial de risco gastrointestinal é: cetorolaco, piroxicam, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno.

- Coxibes se associam à menor gastrotoxicidade e aumento discreto de risco cardiovascular absoluto. A sequência decrescente de AINEs não seletivos relativa ao potencial de risco cardiovascular é: diclofenaco, ibuprofeno (ver observação no texto), naproxeno.

- É preciso estar atento para interações medicamentosas entre AINEs e desses com outros fármacos, especialmente alguns anti-hipertensivos, diuréticos retentores de potássio e antidepressivos (ISRS).

## Referências

1. WANNMACHER, W.; PASSOS, L. F. S. Anti-inflamatórios não esteroides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010 p. 408-421.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 250 p.
3. \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003.
4. WALKER-BONE, K.; FARROW, S. Rheumatoid arthritis. **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
5. SCOTT, D.; KOWALCZYK, A. Osteoarthritis of the knee. In: **Bmj Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
6. UNDERWOOD, M. Gout. In: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
7. LANDS, L. C.; STANOJEVIC, S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. I.], n. 9, 2010. Art. No. CD001505.
8. TOPOL, E. J. Arthritis Medicines and Cardiovascular Events: House of Coxibs. **JAMA**, [S. I.], v. 292, n. 24, p. 22-29, 2004.
9. OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. I.], n. 9, 2010. Art. No. CD003481.
10. VAITHIANATHAN, R. et al. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. **Drug Saf.**, [S. I.], v. 32, p. 335-343, 2009.
11. LEMANSKE JR., R. F.; BUSSE, W. W. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. **J. Allergy Clin. Immunol.**, [S. I.], v. 125, p. 95-102, 2010.
12. SHAKER, M. et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. **J. Allergy Clin. Immunol.**, [S. I.], v. 121, n. 1, p. 81-87, 2008.
13. GOTZSCHE, P. C. NSAIDs. In: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Disponível em: <<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>>
14. MASSEY, T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. **Cochrane Database Syst. Rev.**, [S. I.], v. 6, jun. 2010. CD007402.
15. SUNG, J. J.; KUIPERS, E. J.; EL-SERAG, H. B. Systematic review: update on the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, [S. I.], v. 29, n. 9, p. 938-946, 2009.
16. COMMITTEE OF SAFETY OF MEDICINES. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety. **Current Problems in Pharmacovigilance**, [S. I.], v. 28, p. 5, 2002.
17. MASSÓ GONZÁLEZ, E. L. et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. **Arthritis Rheum**, [S. I.], v. 62, n. 6, p. 1592-1601, 2010.
18. FELDMAN, M. NSAIDs (including aspirin): treatment and secondary prevention of gastroduodenal toxicity. **Up To Date**. [S. I.], 2009. Disponível em: <<http://www.uptodateonline.com>>.
19. ROSTOM, A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. I.], n. 9, 2010. Art. No. CD002296.
20. WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **Uso racional de medicamentos: temas relacionados**, Brasília, v. 2, n. 1, 2004. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/HSE\\_URM\\_IBP\\_1204.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/HSE_URM_IBP_1204.pdf)>
21. SPIEGEL, B. M.; CHIOU, C. F.; OFMAN, J. J. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. **Arthritis Rheum**, [S. I.], v. 53, n. 2, p. 185-197, 2005.

22. LATIMER, N. et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. **BMJ**, London, v. 3369, p.2538, 2009.
23. BROWN, T. J. et al. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. **Health Technology Assessment**, [S. I.], v. 10, n. 38, p. 1-102, 2006.
24. FOSBØL, E. L. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. **Expert. Opin. Drug. Saf.**, [S. I.], v. 9, n. 6, p. 893-903, 2010.
25. KEARNEY, P. M. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. **BMJ**, London, v. 332, n. 7553, p. 1302-1308, 2006.
26. BUENO, H. et al. Spanish Case-Control Study to Assess NSAID-Associated ACS Risk Investigators. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and type-specific risk of acute coronary syndrome. **Am. J. Cardiol.**, [S. I.], v. 105, n. 8, p. 1102-1106, 2010.
27. FOSBØL, E. L. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, [S. I.], v. 3, n. 4, p. 395-405, 2010.
28. BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S. I.], v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.
29. MORRISON, A. et al. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. **Current Medical Research e Opinion**, [S. I.], v. 23, n. 10, p. 2395-2404, 2007.
30. CHAN, C. C. et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. **J. Hypertens**, v. 27, n. 12, p. 2332-2341, 2009.
31. HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. **Heart**, [S. I.], v. 92, n. 11, p. 1610-1615, 2006.
32. SCOTT, P. A.; KINGSLEY, G. H.; SCOTT, D. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. **Eur. J. Heart Fail**, [S. I.], v. 10, n. 11, p. 1102-1107, 2008.
33. HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. **Am. J. Kidney Dis.**, [S. I.], v. 45, p. 531-539, 2005.
34. MHRA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reminder on renal failure and impairment. **Drug Safety Update**, [S. I.], v. 2, n. 10, p. 4, 2009.
35. HOUSE, A. A.; OLIVEIRA, S. S.; RONCO, C. Anti-inflammatory drugs and the kidney. **Int. J. Artif. Organs**, [S. I.], v. 30, n. 12, p. 1042-1046, 2007.
36. SCHAEFER, C.; PETERS, P.; MILLER, R. K. (Eds.). **Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment**. 2. ed. Oxford: Academic Press, 2007.
37. LI, D. K.; LIU, L.; ODOULI, R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. **BMJ**, London, v. 327, n. 7411, p. 368-372, 2003.
38. OFORI, B. et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. **Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.**, [S. I.], v. 77, n. 4, p. 268-279, 2006.
39. NAKHAI-POUR, H. R.; BERARD, A. Major malformations after first-trimester exposure to aspirin and NSAIDs. **Expert. Rev. Clin. Pharmacol.**, [S. I.], v. 1, n. 5, p. 605-616, 2008.
40. KOREN, G. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. **Ann. Pharmacother.**, [S. I.], v. 40, n. 5, p. 824-829, 2006.

41. OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, [S. l.], n.9., 2010. Art. No. CD003481.
42. DE VRIES, F.; SETAKIS, E.; VAN STAA, T. P. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. **Br. J. Clin. Pharmacol**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 429-438, 2010.
43. CARDIOVASCULAR and gastrointestinal safety of NSAIDs. **MeReC Extra**, [S. l.], n. 30, p. 1-6, nov. 2007.
44. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. **NICE clinical guideline 59**, [S. l.], feb. 2008.
45. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. New information for healthcare professionals. **Concomitant use of ibuprofen and aspirin**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>>
46. PAVLIČEVIĆ, I. et al. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. **Can. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 372-382, 2008.
47. ROUGHEAD, E. E. et al. NSAID use in individuals at risk of renal adverse events: an observational study to investigate trends in Australian veterans. **Drug Saf**, [S. l.], v. 31, n. 11, p. 997-1003, 2008.
48. BAXTER, K. (Ed.). **Stockley's drug interactions**: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 7. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.
49. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. **Australian Adverse Drug Reactions Bulletin**, [S. l.], v. 22, p. 14-16, 2003.
50. LOKE, Y. K.; TRIVEDI, A. N.; SINGH, S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 31-40, 2008.

Tema

6

## Tratamento de Enxaqueca: escolhas racionais

Lenita Wannmacher

### Introdução

Enxaqueca é um distúrbio neurovascular comum, caracterizado por episódios recorrentes de cefaleia, disfunção autonômica (náusea, vômito) e, em alguns pacientes, sintomas neurológicos de aura (foto e fonofobias).<sup>1</sup> Usualmente é unilateral e pulsátil, de intensidade variável, sendo agravada por atividade física rotineira. Em média, o número de crises é de 1,5 por mês, e a duração varia de 2 a 48 horas.<sup>2</sup> Sua prevalência varia de 10 a 20% na população, sendo as mulheres acometidas cerca de quatro vezes mais do que os homens.<sup>3</sup> Predomina em pessoas com idade variando entre 35 e 45 anos. Após 45–50 anos, o predomínio em mulheres tende a cair. Nessas, a prevalência é maior na idade reprodutiva, o que é consistente com a relação entre menstruação e enxaqueca.<sup>4</sup>

Ocorre em 3 a 10% das crianças, afetando igualmente ambos os gêneros antes da puberdade, mas com predomínio em meninas após 10 anos de idade. A apresentação da enxaqueca é influenciada pela idade da criança. Por vezes, a cefaleia se acompanha de palidez, náusea e vômito e alivia com o sono. Aura e sintomas neurológicos prolongados são incomuns em crianças. Em adolescentes, a apresentação de enxaqueca é similar a dos adultos.

Mais de um terço dos pacientes apresenta aura causada por vasoconstrição cerebral (rara) e disfunção neuronal. A cefaleia associada ocorre na vigência de fluxo cortical reduzido.<sup>5</sup>

A enxaqueca pode assumir caráter crônico, com cefaleias diárias que ocorrem por 15 dias ou mais por mês, durante três meses consecutivos, sem patologia subjacente. Afeta 2 a 4% e 0,8 a 2% dos adolescentes de sexo feminino e masculino, respectivamente.<sup>6</sup> Estima-se que crianças com enxaqueca percam uma e meia semana de escola por ano em comparação a controles. Profilaxia deve ser considerada em crianças com episódios frequentes e incapacitantes.<sup>7</sup>

São fatores condicionantes de enxaqueca: predisposição familiar, estresse, ingestão de álcool, fumo, falta de alimentação e sono, mudança

climática, odores e perfumes, menstruação, exercício e uso de contraceptivos orais. Cerca de 50% das crianças terão remissão espontânea após a puberdade.<sup>6</sup> A enxaqueca crônica tem-se associado a excesso de medicação para enxaqueca, distúrbios temporomandibulares, apneia obstrutiva do sono e obesidade.

A história natural da enxaqueca compreende três estados – com aura (distúrbios neurológicos prodrômicos), sem aura e aura sem enxaqueca – que podem ocorrer em qualquer momento. O episódio de enxaqueca é autolimitado e raramente resulta em complicações neurológicas permanentes.

Quando uma crise intensa se prolonga por mais de 72 horas, com repercussões físicas e emocionais, diz-se que o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), o qual é frequentemente causado por abuso de medicamentos, associando-se à cefaleia de rebote. O padrão de crise é sempre o mesmo para cada indivíduo, variando apenas em intensidade. O espaçamento entre crises é variável.

A etiologia da enxaqueca é ainda controversa. Propõe-se que seja resposta do cérebro e de seus vasos sanguíneos a algum gatilho frequentemente externo. A enxaqueca se inicia com neuroinflamação de nociceptores meníngeos, sensibilizando neurônios periféricos e subsequentemente resultando em hiperexcitabilidade do sistema nervoso central. A ativação de microglias e astrócitos produz e libera substâncias neuroexcitatórias, incluindo óxido nítrico e citocinas inflamatórias, o que contribui para a sensibilização do trigêmino. Pode ainda haver disfunção endotelial e hipercoagulabilidade, bem como reatividade vascular patológica. A ativação de nociceptores meníngeos e vasculares, associada a modificações na modulação central da dor, provavelmente é a responsável pela cefaleia.<sup>8,9</sup>

Esse distúrbio tem marcadas repercussões econômicas para o indivíduo e a sociedade, devido a faltas na escola e no trabalho, redução de eficiência no emprego, procura de serviços médicos e setores de emergência.

Tem-se pesquisado a associação entre enxaquecas e doença cardiovascular, incluindo acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e morte por doença cardiovascular. Revisão sistemática e meta-análise<sup>10</sup> de estudos de casos e controles e coortes mostrou associação entre enxaqueca e acidente vascular encefálico isquêmico (nove estudos; RR=1,73; IC95%: 1,31–2,59), havendo maior risco em mulheres, indivíduos com menos de 45 anos, fumantes, usuárias de contraceptivos orais e em enxaqueca com aura. Em oito estudos, não se verificou associação entre enxaqueca e infarto do miocárdio (RR=1,12; IC95%: 0,95–1,32), o mesmo acontecendo em relação à morte de origem cardiovascular (cinco estudos; RR= 1,03; IC95%: 0,79–1,34). No entanto, em um estudo realizado em mulheres enxaquecosas com aura, aqueles riscos aumentaram em duas vezes.

Meta-análise<sup>11</sup> de 21 estudos observacionais (13 casos e controles, 8 coortes; n=622.381) confirmou a associação entre enxaqueca e acidente vascular isquêmico, com razão de chances ajustada de 2,30 (IC95%: 1,91–2,76). Esse resultado confirma a necessidade de identificar pacientes enxaquecosos de alto risco e reduzir os fatores condicionantes modificáveis.

O manejo da enxaqueca pode ser agudo (tratamento na vigência da crise) ou crônico (nos períodos intercrises), sendo, então, considerado profilático, pois visa impedir a repetição dos episódios.

A enxaqueca aguda é muitas vezes refratária aos tratamentos usuais. Estudos atuais se voltam para a pesquisa de novas alternativas (sumatriptana injetável, diclofenaco efervescente e di-hidroergotamina inalada oralmente) para manejo das crises.<sup>9</sup> Já para tratamento preventivo em enxaqueca crônica têm sido testados topiramato, gabapentina, tizanidina e toxina botulínica de tipo A. Também procedimentos neuromoduladores, como estimulação do nervo occipital, podem ser eficazes em pacientes afetados.<sup>12</sup>

Tratamento e profilaxia incluem medidas não medicamentosas e medicamentosas.

## Medidas não medicamentosas

A identificação e a possível remoção de condicionantes eliminam ou minimizam a necessidade de medicamentos.

Na crise de enxaqueca, repouso em quarto escuro e silencioso é por vezes suficiente para abortar a dor. Em pacientes com dor leve e sintomas iniciais, compararam-se acupuntura,

sumatriptana e placebo no abortamento da crise completa, o que ocorreu em 35%, 36% e 18%, respectivamente. O risco relativo de ter crise completa foi de 0,79 (IC95%: 0,64–0,99) para acupuntura *versus* placebo, de 0,78 (IC95%: 0,62–0,98) para sumatriptana *versus* placebo e de 1,03 (IC95%: 0,64–1,68) para acupuntura *versus* sumatriptana. Em pacientes que, apesar do tratamento, não obtiveram alívio de dor, um segundo estudo de intervenção foi tentado, cujo desfecho era redução em pelo menos 50% da dor em duas horas. O segundo tratamento com acupuntura atingiu o objetivo em 13% dos pacientes, enquanto a segunda injeção de sumatriptana o fez em 55% dos pacientes e sumatriptana em substituição a placebo melhorou a dor em 80% dos pacientes.<sup>13</sup>

Para profilaxia, recomendam-se sono e alimentação regulares, exercícios físicos e não ingestão de alimentos desencadeantes, como vinho tinto e outras bebidas alcoólicas, chocolate, queijo, embutidos, alimentos ricos em glutamato de sódio e nitritos.<sup>14</sup> Outras medidas incluem hipnoterapia, *biofeedback*, homeopatia, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), ajustes oclusais, manipulação cervical, técnicas de relaxamento e abordagens psicológicas e cognitivo-comportamentais, com resultados variáveis.

Revisão Cochrane<sup>15</sup> analisou 22 ensaios clínicos randomizados (n=4.419 participantes) que compararam, por ao menos oito semanas, os efeitos de acupuntura verdadeira com controle (tratamento não profilático ou a cuidados de rotina) ou acupuntura simulada (14 estudos). Em relação ao controle, após três a quatro meses, os pacientes que receberam acupuntura tiveram menos episódios de cefaleia. Em relação à intervenção simulada (*sham*), a acupuntura verdadeira não mostrou superioridade estatisticamente significativa, mas os estudos variaram consideravelmente. Quatro estudos compararam acupuntura a tratamento medicamentoso profilático, mostrando-se a acupuntura discretamente mais efetiva e com menos efeitos adversos.

Pequeno ensaio clínico randomizado e monocego (n=64) comparou técnicas de *biofeedback* mais instrução básica de relaxamento a técnicas de relaxamento isoladas. Todos os pacientes receberam educação a respeito de teoria da dor. As técnicas de relaxamento diminuíram frequência e intensidade das crises de dor nos primeiros três meses – efeito que perdurou por 36 meses – e as técnicas de *biofeedback* não acrescentaram benefício adicional aos desfechos.<sup>16</sup>

Evitar alimentos que contêm feniletilamina, tiramina, aspartame, glutamato monossódico, nitratos, nitritos, além de álcool e cafeína, tem sido preconizado na profilaxia de crises, bem como utilizar alguns suplementos com magnésio, riboflavina, ácido alfa-lipoico e coenzima Q10.<sup>17</sup>

Estudo aberto investigou o uso da associação de ginkgolídeo B, coenzima Q10, riboflavina e magnésio durante três meses em crianças em idade escolar, verificando redução significativa na frequência mensal de crises de enxaqueca ( $9,71 \pm 4,33$  vs.  $4,53 \pm 3,96$ ;  $P < 0,001$ ).<sup>18</sup>

Alguns extratos de plantas também têm sido associados à diminuição da frequência de crises de enxaqueca, tais como artemisia (*Tanacetum parthenium L.*), *Petasites hybridus L.* e ginkgolídeo B (componente do extrato de folhas de *Gingko biloba*).<sup>19</sup> Revisão Cochrane de cinco ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo (n=343) mostrou que artemisia não foi mais eficaz do que placebo e não apresentou problemas de segurança.<sup>20</sup>

Os estudos disponíveis ainda são limitados, dificultando o estabelecimento de recomendações a respeito do uso de terapias não convencionais.

## Medidas Medicamentosas

Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2010, os medicamentos listados para controle da enxaqueca são: ácido acetilsalicílico (comprimido de 500mg), paracetamol (comprimido de 500mg e sol. oral de 200mg/ml), cloridrato de amitriptilina (comprimido de 25mg) e cloridrato de propranolol (comprimido de 10mg e 40mg).<sup>21</sup>

## Tratamento sintomático das crises

Vários medicamentos, isoladamente ou em combinação, são usados para controle sintomático das crises (Quadro 1), objetivando cessação da dor ou seu alívio em tempo curto (cerca de duas horas). Geralmente são preferidas as apresentações orais. Como a peristalse está diminuída durante a crise, preparações efervescentes ou dispersíveis também são preferidas por terem absorção mais rápida que a dos comprimidos convencionais. Além disso, outras vias de administração podem ser utilizadas. Com base nos dados existentes, vários grupos farmacológicos mostram-se eficazes em reduzir dor sustentadamente. Os resultados são melhores quando o tratamento é iniciado precocemente, sendo suficientes, então, menores doses dos medicamentos.

### Quadro 1 - Medicamentos utilizados no alívio de crises de enxaqueca

Alcaloides do ergot: ergotamina, di-hidroergotamina
Triptanas: sumatriptana, zolmitriptana, naratriptana, rizatriptana, eletriptana, almotriptana, frovatriptana
Analgésicos não opioides e AINEs: ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ácido tolfenâmico
Combinação de ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína
Combinação de analgésicos opioides e não opioides: codeína + paracetamol
Antieméticos: metoclopramida
Coadjuvante: cafeína

A *American Academy of Family Physicians* e o *American College of Physicians – American Society of Internal Medicine*<sup>22</sup> propõem que a prescrição em atenção primária conste das seguintes alternativas como terapia de primeira linha: AINEs (ácido acetilsalicílico associado ou não a metoclopramida, ibuprofeno, naproxeno, ácido tolfenâmico) e a associação de paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína. Agentes específicos para enxaqueca – di-hidroergotamina (intranasal), sumatriptana (oral ou subcutânea), zolmitriptana, naratriptana, eletriptana, rizatriptana, almotriptana,

frovatriptana (orais) – são indicados para pacientes que não respondem a AINEs ou têm crises graves. Ainda recomendam antieméticos para vômitos e náuseas, considerados sintomas incapacitantes na crise de enxaqueca. Já o Formulário Modelo da OMS 2008 preconiza o uso de agonistas seletivos de receptores 5HT<sub>1B/1D</sub> quando não há resposta aos analgésicos comuns e não indica ergóticos pelos efeitos adversos potenciais.<sup>23</sup> O Formulário Modelo para Crianças 2010 da OMS<sup>24</sup> preconiza o uso de ibuprofeno (comprimidos de 200mg e 400mg) e paracetamol (comprimidos de 500mg e

solução oral de 25mg/ml) para tratamento de crise e de propranolol (comprimidos de 20mg e 40mg) para a profilaxia.

**Ácido acetilsalicílico** tem sido recomendado com e sem antiemético. Revisão Cochrane<sup>25</sup> de 13 ensaios clínicos randomizados (4.222 adultos) – que compararam 900mg ou 1.000mg de ácido acetilsalicílico, isoladamente ou em combinação com 10mg de metoclopramida, a placebo ou outros comparadores ativos, principalmente sumatriptana 50mg ou 100mg – evidenciou que todos os tratamentos ativos superaram o placebo. Para ácido acetilsalicílico isolado *versus* placebo, os NNTs foram de 8,1, 4,9 e 6,6 para isenção de dor por duas horas, alívio de dor por duas horas e alívio de dor por 24 horas. Para ácido acetilsalicílico mais metoclopramida *versus* placebo, os NNTs foram respectivamente de 8,8, 3,3 e 6,2. Sumatriptana 50mg não diferiu de ácido acetilsalicílico isolado, porém a dose de 100mg superou a combinação já referida para isenção de dor por duas horas. A associação com metoclopramida reduziu significativamente náusea ( $P < 0,00006$ ) e vômito ( $P = 0,002$ ) comparativamente a ácido acetilsalicílico isolado. Os efeitos adversos foram leves e transitórios, embora mais frequentes do que com placebo, mas menos comuns em comparação à sumatriptana. Logo, 1.000mg de ácido acetilsalicílico comportam-se similarmente a 50–100mg de sumatriptana no tratamento de crises de enxaqueca.

**Paracetamol** também pode ser utilizado, tendo eficácia bem demonstrada. Em comparação a placebo, paracetamol 1.000mg fez cessar a dor em duas horas (52% vs. 32% com placebo;  $P=0,001$ ) e reduziu sua intensidade em duas horas (82% vs. 46%, respectivamente;  $P<0,001$ ).<sup>26</sup> A combinação fixa com paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína mostrou ser mais eficaz do que os fármacos isoladamente, tendo tolerabilidade aceitável.<sup>27</sup> Ensaio clínico randomizado ( $n=1.743$ )<sup>28</sup> comparou as associações em doses fixas a diferentes combinações dos dois analgésicos ou a cada um deles isoladamente ou a placebo. Na redução da dor em 50%, a associação superou a combinação dos dois analgésicos sem cafeína ( $P = 0,01$ ), ácido acetilsalicílico ( $P = 0,03$ ), paracetamol ( $P = 0,001$ ), cafeína ( $P < 0,0001$ ) e placebo ( $P < 0,0001$ ). A incidência de efeitos adversos foi baixa.

AINEs são agentes de primeira linha para tratamento de crises leves a moderadas de enxaqueca ou crises graves a eles responsivas no passado. Evidências mais consistentes existem para ibuprofeno e naproxeno sódico que se mostraram superiores a placebo.

**Ibuprofeno** também se mostrou eficaz no tratamento de crises de enxaqueca. Meta-análise<sup>29</sup>

de ensaios clínicos randomizados avaliou o uso de baixas doses (200mg e 400mg) em adultos, as quais se mostraram superiores a placebo em alívio e cessação de dor moderada e intensa em duas horas. Para a dose de 200mg, o NNT foi de 8 (IC95%: 5–20) para alívio de dor e 13 (IC95%: 8–50) para sua cessação. As razões de risco para alívio e cessação de dor foram 1,89 ( $P < 0,0001$ ) e 2,15 ( $P = 0,0063$ ), respectivamente, para a dose de 400mg. Essa dose associou-se a alívio de fotofobia (30%;  $P < 0,01$ ) e fonofobia (49%;  $P < 0,0001$ ).

Meta-análise<sup>30</sup> de 11 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo – que avaliaram os efeitos de paracetamol, ibuprofeno, sumatriptana, zolmitriptana, rizatriptana e dihidroergotamina em crianças e adolescentes com crise de enxaqueca – identificou que somente ibuprofeno (NNTs de 2,4 e 4,9) e sumatriptana (NNTs 7,4 e 6,9) superaram significativamente o placebo no alívio e na cessação da dor em duas horas, respectivamente. Ainda, ibuprofeno mostrou maior benefício absoluto do que sumatriptana.

**Naproxeno** mostrou-se mais eficaz do que placebo no tratamento agudo de enxaqueca em adultos com crises moderadas e severas. Em meta-análise<sup>31</sup> de quatro estudos, as razões de risco agrupadas foram de 1,58 (IC95%: 1,41–1,77;  $P < 0,00001$ ) e 2,22 (IC95%: 1,46–3,37;  $P = 0,0002$ ), respectivamente, para alívio e cessão da cefaleia em duas horas. Os efeitos adversos foram significativamente maiores em comparação aos do placebo ( $P = 0,02$ ), correspondendo à náusea, tontura, dispepsia e dor abdominal.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego<sup>32</sup> comparou naproxeno 500mg e sumatriptana 100mg em relação à recorrência de cefaleia por 48 horas após a saída do atendimento de emergência de 383 pacientes com enxaqueca sem aura. Aproximadamente três quartos dos pacientes referiram recorrência da dor em 48 horas. Os dois medicamentos produziram resultados comparáveis, tanto em eficácia quanto em perfil de efeitos adversos.

**Triptanas**, agonistas de receptores 1B/1D de serotonina, apresentam similar eficácia entre os diferentes representantes com relação à eficácia e segurança. Têm indicação em crises de dor intensa e quando há refratariedade ao uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Podem ser usadas por vias oral (todas), subcutânea (sumatriptana) e intranasal (sumatriptana, zolmitriptana).

Revisão Cochrane<sup>33</sup> de 25 estudos (16.200 participantes) mostrou que sumatriptana em doses de 100mg, 50mg e 25mg superou o placebo em termos de cessação da dor, alívio da dor e alívio da incapacidade em duas horas. No controle da crise, mostrou-se mais eficaz do que ergotamina + cafeína.

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e cruzado ( $n = 133$ )<sup>34</sup> não detectou diferenças

estatisticamente significativas entre frovatriptana 2,5mg e zolmitriptana 2,5mg em termos de taxas de controle e recorrência de crise, bem como preferência de uso referida pelos pacientes. Houve tendência a menos efeitos adversos e menor tempo para aparecimento de nova crise em 48 horas com frovatriptana ( $P < 0,05$ ).

Dada a similaridade de resposta terapêutica entre triptanas de uso oral, seu custo passa a ser determinante da escolha quando houver indicação de uso. Tal custo é variável em diferentes países e depende do número de comprimidos requeridos para cada episódio.<sup>35</sup>

Apesar da multiplicidade de agentes desta classe farmacológica, aproximadamente 25% dos pacientes com hemicrânea não respondem às triptanas. Provavelmente náusea, vômito e gastroparesia contribuam para a irresponsividade. Para esses, têm sido desenvolvidas novas alternativas, tais como formulação injetável subcutânea de sumatriptana sem agulha, diclofenaco efervescente, mesilato de di-hidroergotamina para inalação oral e antagonistas (*olcegepant* intravenoso e *telcagepant* oral) de neuropeptídeo relacionado ao gene calcitonina, liberado durante a crise de enxaqueca. Todavia comparações diretas com os medicamentos tradicionais ainda são insuficientes para determinar o real benefício das novas terapias.<sup>36</sup>

Em presença de náuseas, **metoclopramida** (agente antiemético e procinético) pode ser associada a medicamentos antieméticos para acelerar a absorção destes últimos. Entretanto, não é recomendada rotineiramente em adultos e não deve ser administrada a crianças, pois pode causar distonia. Ondansetrona e congêneres, em monoterapia, não demonstraram eficácia em enxaqueca. Em ensaio clínico piloto, randomizado, duplo-cego, cruzado ( $n=16$ ),<sup>37</sup> a associação de metoclopramida (10mg) e sumatriptana (50mg) foi comparada à sumatriptana mais placebo em pacientes com crises moderadas a graves não responsivas a triptanas. A associação aliviou ou fez cessar a dor em duas horas em 44% das 16 crises, em comparação a 31% com sumatriptana isolado. As taxas de recidiva não diferiram significativamente entre as intervenções.

Atribui-se à cafeína a propriedade de aumentar a velocidade de início de efeito de ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno e ergotamina. Uma combinação em doses fixas de ácido acetilsalicílico (250mg) + paracetamol (200mg) + cafeína (50mg) foi comparada a combinações dos dois analgésicos em mesmas doses, seu uso isolado em doses duplas, dose dupla de cafeína e placebo em 1.743 pacientes em crise de enxaqueca. A combinação em doses fixas superou todos os comparadores no alívio de 50% da dor. Todos os tratamentos ativos,

exceto cafeína isolada, diferiram significativamente do placebo ( $P < 0,0001$ ). A incidência de efeitos adversos foi baixa com qualquer dos tratamentos.<sup>28</sup>

**Ergotamina e di-hidroergotamina** orais têm sido preteridas no tratamento agudo de enxaqueca por apresentarem menor eficácia que triptanas e pela alta incidência de efeitos adversos em comparação com placebo, AINEs e sumatriptana. Di-hidroergotamina pode ser útil em pacientes com crises de maior duração ou alta taxa de recorrência com uso de triptanas. As principais vantagens de ergotamina e di-hidroergotamina são baixo custo e grande experiência de uso. Complexa farmacologia, farmacocinética desfavorável, efeitos vasoconstritores generalizados e sustentados, e alta frequência de abuso e cefaleias de rebote constituem as principais desvantagens desses fármacos.<sup>2</sup>

## Tratamento sintomático em emergências

Crises de enxaqueca graves, prolongadas e não responsivas à automedicação são tratadas em serviços clínicos ou de emergência com di-hidroergotamina (via intravenosa ou intramuscular) ou sumatriptana (via subcutânea). Se houver insucesso terapêutico, utilizam-se metoclopramida (10mg, por via intravenosa), proclorperazina (10mg, por via intravenosa) ou clorpromazina (três injeções intravenosas de 0,1mg/kg, uma a cada 15 minutos). Fenotiazinas são eficazes no manejo da hemicrânea aguda, realizado em ambiente hospitalar.<sup>38</sup>

Meta-análise de sete estudos ( $n=742$ ) avaliou administração de dexametasona em adição aos demais medicamentos usados em emergência. Dexametasona mostrou modesta, porém significativa redução na taxa de pacientes com moderada a intensa cefaleia nas 24–72 horas de seguimento (RR = 0,87; IC95%: 0,80–0,95; redução de risco absoluto = 9,7%). Efeitos adversos associados à administração de dose única foram infrequentes, leves e transitórios. Logo, dexametasona é eficaz em prevenir a recorrência da enxaqueca no atendimento de emergência.<sup>39</sup>

Raramente há necessidade de hospitalização em estados enxaquecosos. Neles se emprega di-hidroergotamina intravenosa, por três a quatro dias, suspendem-se todos os outros fármacos e administram-se líquidos intravenosos, especialmente se houver desidratação associada.

Revisão sistemática<sup>40</sup> qualitativa de 14 estudos analisou o tratamento dado a crianças tratadas em serviço de emergência por enxaqueca aguda e estado migranoso. Um estudo analisou pacientes em quem outros tratamentos falharam. Proclorperazina foi mais eficaz do que cetorolaco em aliviar a dor em uma hora. Outros fármacos

utilizados na ausência de tratamento prévio foram ibuprofeno e paracetamol, ambos superando o placebo no alívio da dor. A eficácia de sumatriptana intranasal, rizatriptana oral e zolmitriptana oral não ficou esclarecida. Sumatriptana oral e oral dihidroergotamina não foram eficazes.

## Profilaxia da enxaqueca

A profilaxia pode reduzir a gravidade e a frequência das crises, mas não as elimina por completo. Assim, o tratamento sintomático é sempre necessário. A abordagem terapêutica inclui mudanças de estilo de vida (afastando desencadeantes) e emprego de fármacos, tais como betabloqueadores (atenolol), antidepressivos tricíclicos (imipramina), antagonistas dos canais de cálcio (verapamil) e anticonvulsivantes (topiramato). Na profilaxia, a eficácia dos medicamentos é avaliada por diminuição de duração e intensidade das crises e seu espaçamento num período de dois a três meses. Apenas para alguns

fármacos há evidências consistentes sobre eficácia na prevenção de enxaqueca. Se alguns desses fármacos em monoterapia não se mostram eficazes, combinações deles devem ser tentadas, antes de substituir por medicamentos de segunda escolha. A eficácia profilática de magnésio, riboflavina e coenzima Q10 é baixa. Porém, muitas vezes, são usados pela ausência de efeitos adversos. Magnésio pode ser particularmente útil durante a gravidez. Ensaios clínicos controlados não evidenciaram que acupuntura se diferencie do placebo. Toxina botulínica A não é eficaz na profilaxia da enxaqueca.<sup>41</sup>

Revisão sistemática Cochrane<sup>42</sup> de 15 estudos comparou 11 fármacos a placebo na prevenção de enxaqueca em crianças. Propranolol reduziu em dois terços a frequência da cefaleia (NNT = 1,5; IC95%: 1,15–2,1). Flunarizina superou significativamente o placebo ( $P < 0,001$ ).

A indicação de profilaxia se faz para pacientes com as condições descritas no Quadro 2.

### Quadro 2 - Indicação de profilaxia para enxaqueca<sup>23</sup>

Não resposta ao tratamento sintomático agudo ou impossibilidade de fazê-lo.
Aumento progressivo na frequência das crises de enxaqueca.
Ocorrência de crises uma ou mais vezes ao mês.
Incapacitação decorrente da gravidade e duração das crises.
Abuso de medicamentos para tratar as crises.

**Betabloqueadores adrenérgicos** constituem medicamentos de primeira escolha, especialmente em pacientes com enxaqueca associada à estresse. Apresentam boa tolerabilidade. O tratamento costuma durar seis meses, e o efeito benéfico se prolonga por mais tempo.

Revisão Cochrane<sup>43</sup> de 58 estudos ( $n = 5.072$ ) comparou **propranolol** a placebo (26 comparações) e a outros fármacos (47 comparações). Propranolol foi significativamente superior ao placebo na profilaxia da enxaqueca. Sem seguimento de longo prazo, esses estudos não permitiram verificar se o efeito era estável após a suspensão do tratamento. As 47 comparações com antagonistas do cálcio, outros betabloqueadores e uma variedade de medicamentos não evidenciaram diferenças em relação a propranolol.

Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo ( $n = 232$  adultos),<sup>44</sup> com seguimento de 16 meses, alocou os pacientes com ao menos três enxaquecas incapacitantes por mês para adicionar

betabloqueador, placebo, técnica comportamental mais placebo e técnica comportamental mais betabloqueador à terapia sintomática das crises. Esta última terapia combinada significativamente reduziu em 50% as crises de enxaqueca em 30 dias, o que não foi visto com placebo, fármaco e procedimento isolados, comparativamente a tratamento otimizado só das crises.

**Antidepressivos tricíclicos** são usados em doses inferiores às antidepressivas, com menor latência para o início de efeito analgésico. Revisão sistemática<sup>45</sup> de 37 estudos mostrou que tricíclicos reduzem o número de crises de enxaqueca comparativamente a placebo (diferença média: -0,70; IC95%: -0,93 a -0,48), mas não quando comparados a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). A resposta aos tricíclicos aumenta com o prolongamento da duração de tratamento ( $P < 0,0005$ ). Os tricíclicos também reduzem a intensidade da dor em 50%, superando o placebo (RR = 1,80; 1,2–42,62) e os ISRS (RR = 1,72; 1,15–

2,55). Porém causam mais efeitos adversos do que os comparadores, incluindo boca seca ( $P<0,0005$ ), sedação ( $P<0,0005$ ) e ganho de peso ( $P<0,001$ ), sem que isso cause desistência do tratamento.

Amitriptilina 25 a 50mg/dia foi comparada à toxina botulínica A 250U no tratamento de enxaqueca crônica de 72 pacientes. Redução de 50% no número de dias com dor ocorreu em 67,8% dos pacientes que receberam a botulina *versus* 72% dos do grupo da amitriptilina (RR=0,94; IC95%: 0,11–0,8;  $P=0,78$ ). Também não houve diferença entre os grupos com relação à redução na intensidade da dor ( $P=0,79$ ) e ao número de doses dos fármacos sintomáticos usados para manejo da crise ( $P=0,76$ ).<sup>46</sup>

**Anticonvulsivantes**, especialmente topiramato e ácido valproico, têm sido avaliados no tratamento preventivo da enxaqueca crônica. Revisão sistemática Cochrane<sup>47</sup> de 13 estudos ( $n = 1.773$ ) demonstrou que anticonvulsivantes, considerados como classe, dobram o número de pacientes que têm a frequência de crises reduzida em 50% ou mais em comparação a placebo (RR=2,25; IC95%: 1,79–2,84; NNT de 3,9; IC95%: 3,4–4,7). Em seis estudos que avaliaram valproato de sódio, os NNDs, para efeitos adversos clinicamente relevantes, variaram de 7,0 a 18,8. Em seis estudos com topiramato (100mg), os NNDs, para sete eventos adversos, variaram entre 2,4 e 31,2. Apesar da grande variação, parecem ter tolerabilidade aceitável.

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo<sup>48</sup>, topiramato (100 e 200mg/dia), administrado por 18 semanas, reduziu a frequência média mensal de crises, já no primeiro mês de profilaxia ( $P<0,05$ ). As taxas de resposta para o desfecho “mínimo de 50% de redução na frequência mensal de crise” foram de 39% (com 50mg/dia;  $P=0,01$ ), 49% (com 100mg/dia;  $P<0,001$ ) e 47% (com 200mg/dia;  $P<0,001$ ) em comparação ao placebo (23%). Parestesias, fadiga, náuseas e diarreia foram as principais causas de suspensão do tratamento com topiramato. Logo, a dose de

100mg/dia gera maior resposta que a de 50mg/dia e não é suplantada pela de 200mg/dia.

Outro ensaio clínico randomizado e controlado por placebo ( $n=306$ )<sup>49</sup> verificou que topiramato (100mg/dia) reduziu em 25% a frequência de crises por mês (68,6% vs. 51,6%;  $P = 0,005$ ). A diminuição da média mensal de dias com cefaleia foi de 5,8 vs. 4,7 dias ( $P = 0,067$ ). A redução da intensidade da dor e do consumo de medicamentos sintomáticos não foi significativa ( $P = 0,077$ ). Os resultados desse estudo mostram modestos benefícios com topiramato.

Raros são os estudos com comparações diretas entre medicamentos ativos. Em um deles,<sup>50</sup> compararam-se propranolol (3mg/kg/d) e valproato de sódio (30mg/kg/d) por seis meses no tratamento preventivo de enxaqueca em 60 crianças. A redução em 50% na frequência de crises foi de 83% no grupo de propranolol e de 63% no grupo de valproato de sódio. Ambos os fármacos diminuíram a duração da cefaleia em relação ao basal, assim como a intensidade de dor e similarmente obtiveram completa cessação das crises, sem que houvesse diferença estatisticamente significativa entre eles. Para ambos, os efeitos adversos foram bem tolerados pelos pacientes. O único parâmetro em que houve diferença foi a frequência média de cefaleia por mês, favorecendo propranolol.

Meta-análise de oito ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo ( $n=1.601$  pacientes com menos de 15 episódios de cefaleia/mês por três meses) testou a eficácia profilática de toxina botulínica do tipo A. O fármaco não superou o placebo na redução do número de crises em 30, 60 e 90 dias depois da injeção.<sup>51</sup>

## Prescrição

O Quadro 3 apresenta as doses comumente utilizadas em tratamento de crises e profilaxia de enxaqueca em adultos e crianças.

### Quadro 3 - Esquemas de administração de medicamentos utilizados no tratamento de crises e na profilaxia de enxaqueca<sup>23, 24</sup>

Medicamento	Prodose ou dose diária	Via de administração	Intervalo entre doses
<b>Tratamento de crises</b>			
Ácido acetilsalicílico	A: 1.000mg	Oral	6 horas
Paracetamol	A: 1.000mg C: 15mg/kg até 1.000mg Dose máxima: 60mg/kg/d	Oral	4 – 6 horas
Ibuprofeno	A: 400–600mg (comp.) C > 3 meses: 5–10mg/kg (comp. ou sol. oral) Dose máxima: 40mg/kg/d	Oral	6 – 8 horas
Succinato de sumatriptana*	A: 100mg 10mg (5mg/narina Dose máxima: 40mg/d 6mg	Oral Intranasal Subcutânea	Pode repetir após 2 horas  Pode repetir em 1 hora; máximo de 2 inj./24 horas
	C 20–39 kg: 10mg C ≥ 40kg: 20mg	Intranasal	
Metoclopramida **	A: 10–20mg C > 10kg: 0,1–0,2mg/kg	Oral, intramuscular, intravenosa lenta (15min)	8 horas
<b>Profilaxia de enxaqueca</b>			
Cloridrato de propranolol ***	A: 40mg C > 2 anos: 10–20mg Dose máxima: 4mg/kg/d	Oral	8–12 horas
Amitriptilina	A: 25mg/dia (comp.) C: 0,25–1mg/kg/dia	Oral	24 horas

\* Para pacientes que não respondem a analgésicos e AINEs; sumatriptana como exemplo de triptanas.

\*\* Para pacientes com náusea e vômito. Cautela em crianças e adolescentes devido às reações motoras.

Administrar preferencialmente 10–15 minutos antes do analgésico para aproveitamento do efeito procinético, já que há gastroparesia durante a crise de enxaqueca.

\*\*\* Propranolol como exemplo de betabloqueadores.

## Evidências contemporâneas sobre manejo medicamentoso de enxaqueca

- Para tratamento sintomático da crise usual de enxaqueca, ácido acetilsalicílico (1.000mg), paracetamol (1.000mg), ibuprofeno (200–400mg), associados ou não a metoclopramida ou cafeína, mostram-se eficazes e são agentes de primeira escolha.

- O controle da crise é melhor quando o tratamento é iniciado precocemente, sendo suficientes, então, menores doses dos medicamentos.

- O abuso de medicamentos anti-enxaqueca (doses excessivas ou administrações frequentes) induz cefaleia de rebote e se associa a estado enxaquecoso.

- A associação de ácido acetilsalicílico e metoclopramida tem eficácia comparável à de sumatriptana oral em crises leves e moderadas de enxaqueca.

- Metoclopramida deve ser indicada na presença de náusea e vômito.

- Ibuprofeno tem eficácia dose-dependente na crise de enxaqueca.

- Triptanas são apropriadas para tratamento de enxaqueca moderada e grave em pacientes não responsivos aos agentes de primeira escolha. Todos os representantes desta classe têm eficácia similar. As evidências não atestam superioridade de eficácia de triptanas comparativamente a analgésicos e AINEs em pacientes a eles responsivos.

- Medicamentos profiláticos de escolha são betabloqueadores adrenérgicos e antidepressivos tricíclicos.

- Anticonvulsivantes demonstram eficácia profilática, mas não superam os betabloqueadores e apresentam a desvantagem de mais efeitos adversos.

- Os efeitos adversos descritos nos ensaios clínicos são tratáveis, transitórios e não ocasionam desistência do tratamento.

## Referências

1. HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. 2 ed. **Cephalalgia**, v. 24, supl. 1, p. 8–152, 2004.
2. GOADSBY, P. J.; LIPTON, R. B.; FERRARI, M. D. Drug therapy: migraine – current understanding and treatment. **New Engl. J. Med.** v. 346, p. 257-270, 2002.
3. LIPTON, R. B.; BIGAL, M. E. The epidemiology of migraine. **Am. J. Med.** v. 118, p. 3-10, 2005.
4. VICTOR, T. W. et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. **Cephalalgia**, v. 30, n. 9, p. 1065-1072, 2010.
5. SILBERSTEIN, S. D. Migraine. **Lancet**, v. 363, p. 381-391, 2004.
6. CUVELLIER, J. C. Management of chronic daily headache in children and adolescents. **Rev. Neurol.**, (Paris) v. 165, n. 6-7, p. 521-531, 2009.
7. VICTOR, S.; RYAN S. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 9, Art. No. CD002761, 2010.
8. TIETJEN, G. E. Migraine as a systemic disorder. **Neurology**, v. 68, p. 1555-1556, 2007.
9. SILBERSTEIN, S. D. Meeting acute migraine treatment needs through novel treatment formulations. **Neurotherapeutics**, v. 7, n. 2, p. 153-158, 2010.
10. SCHÜRKS, M. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 339, p. b3914, 2009.
11. SPECTOR, J. T. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. **Am. J. Med.**, v. 123, n. 7, p. 612-624, 2010.
12. LOVELL, B. V.; MARMURA, M. J. New therapeutic developments in chronic migraine. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 23, n. 3, p. 254-258, 2010.
13. MELCHART, D. et al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. **J. Intern. Med.**, v. 253, p.181-188, 2003.
14. MILLICHAP, J. G.; YEE, M. M. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. **Pediatr. Neurol.**, v. 28, p. 9-15, 2003.
15. LINDE, K. Acupuncture for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 10, n. CD001218, 2010.
16. MULLALLY, W. J. Efficacy of biofeedback in the treatment of migraine and tension type headaches. **Pain Physician**, v. 12, p. 1005-1011, 2009.
17. SUN-EDELSTEIN, C.; MAUSKOP, A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. **Clin. J. Pain**, v. 25, n. 5, p. 446-452, 2009.
18. ESPOSITO, M.; CAROTENUTO, M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in school-aged children: an open-label study. **Neurol. Sci.**, Sep 25. [Epub ahead of print], 2010.
19. SCHIAPPARELLI, P. Non-pharmacological approach to migraine prophylaxis: part II. **Neurol. Sci.**, v. 31, Suppl 1, S137-139, 2010.
20. PITTLER, M. H.; ERNST, E. Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 9, n. CD002286. 2010.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 250 p.
22. SNOW, V. For the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. **Ann. Intern. Med.**, v. 137, p. 840-849, 2002.
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Model Formulary 2008**. Disponível em: <[http://www.who.int/selection\\_medicines/list/en/](http://www.who.int/selection_medicines/list/en/)>. Acesso em 06 out. 2010.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Model formulary for children 2010**: based on the second model list of essential medicines for children 2009. Geneva: 2010. 500 p. [pdf].
25. KIRTHI, V. et al. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 14, n. 4, CD008041, apr. 2010.

26. PRIOR, M. J.; CODISPOTI, J. R.; FU, M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache. **Headache**, v. 50, n. 5, p.819-833, 2010.
27. ANNEKEN, K.; EVERS, S.; HUSSTEDT, I. W. Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: a review. **Eur. J. Neurol.**, v. 17, n. 4, p. 534-e25 2010.
28. DIENER, H. C. et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. **Cephalalgia**, v. 25, n. 10, p. 776-787, 2005.
29. SUTHISISANG, C. C. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. **Ann. Pharmacother**, v. 41, n. 11, p. 1782-1791, 2007.
30. SILVER, S. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. **J. Paediatr. Child Health**, v. 44, n. 1-2, p. 3-9, 2008.
31. SUTHISISANG, C. C. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. **Headache**, v. 50, n. 5, p. 808-818, 2010.
32. FRIEDMAN, B. W. et al. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. **Ann. Emerg. Med.**, v. 56, n. 1, p. 7-17, 2010.
33. MCCRORY, D. C.; GRAY, R. N. Oral sumatriptan for acute migraine. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 10, n. CD002915. 2010.
34. TULLO, V. et al. Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. **Neurol. Sci.**, v. 31, Supl. 1, p. S51-54, 2010.
35. GUIDOTTI, M.; RAVASIO, R. Clinical and economic comparison of frovatriptan versus other oral triptans in the treatment of acute migraine in the real-world setting. **Clin. Drug Investig.**, v. 29, n. 11, p. 693-702, 2009.
36. SILBERSTEIN, SD. Recent developments in migraine. **The Lancet**, v. 372, p. 1369-1371, 2008.
37. SCHULMAN, E. A.; DERMOTT, K. F. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. **Headache**, v. 43, p. 729-733, 2003.
38. GRIMALDI, D.; CORTELLI, P. Migraine: treating acute migraine in the emergency department. **Nat. Rev. Neurol.**, v. 5, n. 10, p. 529-531, 2009.
39. SINGH, A.; ALTER, H. J.; ZAIA, B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. **Acad. Emerg. Med.**, v. 15, n. 12, p. 1223-1233, 2008.
40. BAILEY, B.; MCMANUS, B. C. Treatment of children with migraine in the emergency department: a qualitative systematic review. **Pediatr. Emerg. Care**, v. 24, n. 5, p. 321-330, 2008.
41. SCHÜRKS, M.; DIENER, H. C.; GOADSBY P. Update on the prophylaxis of migraine. **Curr. Treat. Options Neurol.**, v. 10, n. 1, p. 20-29, 2008.
42. VICTOR, S., RYAN, S. W. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 10, n. CD002761, 2010.
43. LINDE, K.; ROSSNAGEL, K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 10, n. CD003225, 2010.
44. HOLROYD, K. A. et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. **BMJ**, v. 341, p. c4871, 2010.
45. JACKSON, J. L. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 341, p. c5222. 2010.
46. MAGALHÃES, E. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v. 112, n. 6, p. 463-466, 2010.
47. CHRONICLE, E. P.; MULLENERS, W. M. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, Issue 10, n. CD003226, 2010.
48. BRANDES, J. L. et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, n. 8, p. 965-973, 2004.

49. SILBERSTEIN, S. et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. **Headache**, v. 49, n. 8, p. 1153-1162, 2009.

50. BIDABADI, E.; MASHOUF, M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. **Paediatr. Drugs**, v. 12, n. 4, p. 269-275, 2010.

51. SHUHENDLER, A. J. et al. Efficacy of botulinum toxin type A for the prophylaxis of episodic migraine headaches: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **Pharmacotherapy**, v. 29, n. 7, p. 784-791, 2009.



Tema

7

## Uso Racional de Estatinas na Prevenção de Cardiopatia Isquêmica

Lenita Wannmacher e Andry Fiterman Costa

### Introdução

Cardiopatia isquêmica é doença crônica de origem multifatorial, tendo como causa predominante a aterosclerose coronariana, associada ou não à trombose. Os fatores predisponentes dessa condição são hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, insuficiência cardíaca, consumo de cigarro, obesidade e hiperlipidemia. Manifesta-se sob variadas formas (angina de peito estável, angina instável e infarto do miocárdio) em indivíduos adultos, usualmente a partir dos 40 anos.<sup>1</sup>

Cardiopatia isquêmica permanece como importante causa de morte, embora esta tenha declinado à metade nos Estados Unidos, de 1980 a 2000. Tal queda tem sido atribuída ao controle dos fatores de risco, verificando-se que a *prevenção primária* (procedimentos com intuito de evitar a ocorrência em indivíduos livres da doença) e a *prevenção secundária* (procedimentos que visam evitar a recorrência dessas síndromes e morte por cardiopatia isquêmica) contribuíram para menor mortalidade em 251.170 (79%) indivíduos assintomáticos e 64.930 (21%) pacientes com cardiopatia isquêmica, respectivamente.<sup>2</sup>

No Brasil, em 2005, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 24% dos óbitos. Indicadores nacionais demonstraram que mortalidade e incidência de doença arterial coronariana encontravam-se estáveis na última década, mas com distribuição distinta entre as diferentes regiões do país: algumas com redução semelhante à observada nos Estados Unidos e outras em franca ascensão.<sup>3</sup>

A intervenção sobre a história natural da cardiopatia isquêmica pode ser feita em três níveis. Primeiramente, é possível fazer prevenção primária com medidas não medicamentosas ou fármacos. Em segundo lugar, tratam-se as manifestações clínicas da doença arterial coronariana com medicamentos ou procedimentos (tratamento cirúrgico ou

angioplastia). Posteriormente a uma manifestação clínica tratada e controlada, faz-se prevenção secundária para evitar novos eventos.<sup>1</sup>

Considerando ser cardiopatia isquêmica uma das doenças que mais mata no mundo e existirem intervenções que comprovadamente reduzem mortalidade e outros desfechos primordiais, qualquer medida que objetive substituir as existentes deve, ao menos, demonstrar-se igual a elas.

### Prevenção Primária – Papel das Estatinas

A cardiopatia isquêmica pode cursar com longo período assintomático ou de forma subclínica. Assim, as medidas atuais de prevenção primária são direcionadas para o risco basal estimado de eventos cardiovasculares em médio e longo prazos. Fazem-se estimativas de risco para eventos em dez anos, estabelecendo escores que orientam a decisão de instituir medidas de prevenção em indivíduos assintomáticos, principalmente quando se trata de prescrição medicamentosa.<sup>1</sup>

A eficácia da prevenção primária ficou bem clara no estudo norte-americano previamente citado, no qual a redução de mortalidade em pessoas assintomáticas foi atribuída à cessação do tabagismo (46.315 menos mortes), controle da pressão arterial sistólica (97.555 menos mortes) e queda da colesterolemia (107.300 menos mortes). Estatinas, medicamentos utilizados em hiperlipidemia, contribuíram para aproximadamente 16.580 menos mortes, isto é, 1/6 da redução de mortalidade atribuída ao controle dos lipídeos.<sup>2</sup>

A prevenção primária requer avaliação de risco global (Quadro 1) para identificar indivíduos com probabilidade de ter aterosclerose acelerada e aqueles com provável aterosclerose sob risco de desenvolver eventos isquêmicos agudos. A coexistência de vários fatores atua de modo multiplicativo.<sup>4</sup>

**Quadro 1 - Avaliação do risco global para doença coronariana<sup>1</sup>**

FATORES DE RISCO
Idade: Homens $\geq$ 45 anos; Mulheres $\geq$ 55 anos História familiar Infarto do miocárdio ou morte súbita em pai ou familiar de primeiro grau de sexo masculino com menos de 55 anos Infarto do miocárdio ou morte súbita em mãe ou familiar de primeiro grau de sexo feminino com menos de 65 anos Tabagismo atual Hipertensão arterial sistêmica: PA $\geq$ 140/90 mmHg; paciente em uso de medicamento anti-hipertensivo HDL – colesterol baixo (< 40 mg/dl) Dieta não saudável Obesidade Sedentarismo
FATOR DE PROTEÇÃO
HDL - colesterol alto ( $\geq$ 60 mg/dl)

Na dependência dos fatores de risco apresentados, usam-se intervenções não farmacológicas ou medicamentosas na prevenção de morbimortalidade relacionada à aterosclerose coronariana. A prescrição de medicamentos deve sempre ser coadjuvada pelas medidas não medicamentosas.<sup>5</sup>

A mais intensa intervenção preventiva deve ser dirigida a indivíduos com maior risco, pois daí deriva o maior benefício. Isso significa priorizar aqueles com risco anual superior a 2–3% de eventos, estimado pelo clássico escore *Framingham*.<sup>6</sup>

No entanto, para alguns autores, o escore *Framingham* superestima a população de alto risco em 18,3% e os candidatos a usar terapia hipolipemiante em 31%<sup>7</sup>.

Para controle de hiperlipidemia (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade – LDL, lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL e triglicérides), um dos fatores de risco para cardiopatia isquêmica, usam-se medidas não medicamentosas e medicamentosas. A decisão sobre a correta opção pode ser auxiliada pela estimativa de risco em dez anos (Quadro 2).

**Quadro 2 - Prevenção primária de dislipidemia (Adaptado de Polanczyk e col.<sup>1</sup>)**

Risco em 10 anos para DAC	Terapia indicada
>30% ao ano (diabetes e colesterol >320mg/dl)	Dieta + estatina
20–30 %	Dieta pobre em colesterol Estatina se adultos >40 anos e LDL $\geq$ 120mg/dl
10–19%	Dieta pobre em colesterol e mudança de estilo de vida Estatina se adultos > 40 anos e LDL $\geq$ 160mg/dl
<10%	Dieta pobre em colesterol e mudança de estilo de vida Estatina se adultos > 40 anos e LDL $\geq$ 190mg/dl

Em adultos sem doença cardiovascular, a avaliação do perfil lipídico deve ser feita a cada cinco anos, mediante dosagem sérica de colesterol total, HDL-colesterol (fator protetor) e triglicerídeos. A determinação do LDL-colesterol é feita pela fórmula: Colesterol total – HDL-colesterol – triglicerídeos/5. Essa fórmula pode ser utilizada para pacientes com níveis de triglicerídeos inferiores a 400mg/dl, pois acima desses níveis a estimativa é pouco precisa. Nesse caso, prefere-se a avaliação do colesterol não HDL (colesterol total – HDL-colesterol).

Os níveis de LDL-colesterol que indicam abordagem terapêutica dependem do perfil de risco dos indivíduos. Após os resultados de ensaios que avaliaram o chamado controle estrito, os valores de LDL-colesterol passaram a ser 100mg/dl e 70mg/dl para pacientes de moderado e muito alto risco, respectivamente<sup>8</sup>. Quando se considera o colesterol não HDL, as metas consideradas são 30mg/dl mais elevadas, ou seja, 130mg/dl e 100mg/dl, respectivamente, para risco moderado a alto e muito alto.

Meta-análise de 11 estudos mais atuais demonstrou não haver relação entre níveis basais de LDL-colesterol e redução de mortalidade de todas as causas ( $P = 0,97$ ) quando estatinas foram usadas em pacientes sem doença prévia, mas com alto risco. Redução absoluta ( $P = 0,62$ ) ou relativa ( $P = 0,46$ ) de LDL-colesterol também não se associou com benefício de estatinas sobre mortalidade. Mais do que dosagens de colesterol, tem sido levado em conta o perfil de risco dos indivíduos.<sup>9</sup>

## Dieta e mudança de estilo de vida

São medidas recomendadas particularmente para indivíduos com obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade abdominal (circunferência de cintura  $\geq 102\text{cm}$  para homens e  $\geq 88\text{cm}$  para mulheres). Nos Estados Unidos, entre 1999 e 2008, obesidade e obesidade abdominal aumentaram em homens, e obesidade abdominal aumentou em mulheres. A tendência a aumento de peso é global, incluindo as crianças.<sup>10</sup>

Em crianças e adolescentes, revisão sistemática de 22 estudos detectou significativo espessamento da camada média-intimal da artéria carótida associado à obesidade em comparação a grupo-controle, o que pode predizer futuros riscos para doença cardiovascular.<sup>11</sup>

Por essas razões, dieta saudável é recomendada com vista à redução de obesidade como fator de risco cardiovascular. A dieta deve ser corroborada por atividade física regular, na luta contra o sedentarismo.

Diets pobres em colesterol são indicadas por seis meses antes de tratamento medicamentoso em indivíduos com um fator de risco e por três meses quando há dois fatores de risco.<sup>4</sup>

Houve muita expectativa de que a suplementação do ácido graxo ômega-3 (proveniente de óleo de peixe e plantas) na dieta fosse benéfica na prevenção de eventos isquêmicos coronarianos. Revisão Cochrane de 48 ensaios clínicos (36.913 participantes) e 41 estudos de coorte demonstrou ausência de benefício em redução de morte total, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral.<sup>12</sup>

## Estatinas

Estatinas regulam a velocidade de síntese do colesterol, reduzindo seus níveis em maior proporção que os dos demais lipídeos. Possivelmente, além do efeito hipocolesterolemiantes, tenham ações anti-inflamatórias (demonstradas por redução de concentrações séricas de proteína C reativa) e redutora de pressão arterial. Existem diversas estatinas testadas e comercializadas para uso em prevenção cardiovascular. Na Rename 2010, a estatina escolhida foi sinvastatina em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg.<sup>13</sup>

Meta-análise de 75 estudos fez comparações diretas entre diferentes estatinas. Doses diárias de atorvastatina 10mg, fluvastatina 80mg, lovastatina 40–80 mg e sinvastatina 20mg podem reduzir LDL-colesterol em 30–40%, e fluvastatina 40mg, lovastatina 10–20mg, pravastatina 20–40mg e sinvastatina 10mg o fazem em proporção de 20–30%. As únicas estatinas que reduziram LDL-colesterol em mais de 40% foram rosuvastatina e atorvastatina em dose diária igual ou superior a 20mg. A meta-análise indicou diferença estatisticamente significativa, mas clinicamente pouco relevante (<7%), entre estatinas com relação ao efeito hipocolesterolemiantes. Comparações em prevenção de doença arterial coronariana e segurança dos fármacos não foram feitas por haver insuficiência de dados. Logo, em doses equivalentes, as estatinas são terapêuticamente equivalentes na redução de LDL-colesterol.<sup>14</sup>

Meta-análise de 19 estudos de prevenção primária ( $n=63.899$ ) verificou que pessoas tratadas com estatinas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) tiveram risco relativo de 0,93 (IC95%: 0,87–0,99;  $P=0,03$ ) para mortalidade de todas as causas. Dados agrupados de 18 estudos ( $n=59.469$ ) mostraram risco relativo de 0,89 (0,81–0,98;  $P=0,01$ ) para morte cardiovascular. Dados de 17 estudos mostraram risco relativo de 0,85 (0,7–0,95;  $P=0,004$ ) para eventos vasculares maiores e de 0,77 (0,63–0,95;  $P=0,01$ ) para infarto do miocárdio.<sup>15</sup>

Meta-análise de dez ensaios clínicos randomizados (n= 70.388 pessoas sem doença cardiovascular estabelecida, mas com risco cardiovascular) com seguimento de 4,1 anos mostrou que o tratamento com estatinas reduziu significativamente o risco de mortalidade de todas as causas (OR= 0,88; IC95%: 0,81–0,96), eventos coronarianos maiores (OR= 0,70; 0,61–0,81) e eventos cerebrovasculares maiores (OR= 0,81; 0,71–0,93).<sup>16</sup>

Meta-análise de seis estudos de prevenção primária realizados em mulheres mostrou redução do risco de morte por todas as causas de 0,90 (IC95%: 0,60–1,35;  $P=0,61$ ) e de evento coronariano de 0,78 (IC95%: 0,64–0,96;  $P=0,02$ ). Em mulheres moderadamente hiperlipidêmicas, o uso de estatinas foi benéfico em prevenir doença arterial coronariana, mas não modificou a mortalidade em geral.<sup>17</sup>

Outra meta-análise de oito estudos que investigaram o benefício de estatinas em prevenção primária cardiovascular durante 3,9 anos em homens (30.194) e mulheres (19.052) não evidenciou redução de risco na mortalidade total em ambos os gêneros. Houve redução significativa no risco de eventos coronarianos em homens (RR=0,59; IC95%: 0,48–0,74;  $P = 0,0001$ ), mas não em mulheres (RR=0,89; 0,79–1,00;  $P = 0,05$ )<sup>18</sup>.

Ainda, meta-análise de ensaios clínicos (n= 266.973) que compararam tratamentos hipocolesterolemiantes *versus* controles em relação ao risco total de acidente vascular encefálico detectou razão de chance de 0,85 (IC95%: 0,78–0,92;  $P < 0,001$ ) com uso de estatinas. O benefício de outras intervenções foi menor e não estatisticamente significativo (dieta: OR= 0,92; fibratos: OR= 0,98 e outros tratamentos: OR= 0,81). Houve associação significativa entre redução percentual de LDL-colesterol e de acidentes vasculares encefálicos ( $P = 0,0017$ ). Cada 1% de redução de colesterol total predisse redução de risco relativo de 0,8% em acidente vascular encefálico.<sup>19</sup>

Há um único ensaio clínico randomizado de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (estimativa de eventos cardiovasculares de 10% a 20% em 10 anos, pelo escore de *Framingham*) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina. Incluiu homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares e sem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-colesterol abaixo de 130mg/dl e de proteína C reativa altamente sensível igual ou acima de 2mg/l. A intervenção, comparada a placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total em indivíduos sem doença arterial coronariana prévia e com níveis normais ou baixos de colesterol.<sup>20</sup>

Entretanto, esse estudo deu margem a grande controvérsia, sendo desacreditado por alguns autores devido à finalização precoce, não definição explícita *a priori* de critérios, incidência de eventos muito aquém da esperada, grande potencial de conflitos de interesses, entre outros problemas metodológicos.<sup>21,22</sup>

Em relação à prevenção primária de doença coronariana, outro tópico entra em discussão: o uso de estatinas em diabéticos de tipo 2 sem elevação dos níveis de colesterol. O *American College of Physicians* recomenda o uso de moderadas doses de estatinas em diabéticos acima de 55 anos ou nos mais jovens com outro fator de risco para cardiopatia isquêmica<sup>23</sup>. Baseou-se em meta-análise de seis ensaios clínicos de prevenção primária em que medicamentos hipolipemiantes reduziram os riscos de eventos cardiovasculares em diabéticos de tipo 2 (RR= 0,78; IC95%: 0,67–0,89; redução de risco absoluto: 0,03; IC95%: 0,01–0,04 em 4,3 anos de tratamento; NNT = 34–35 pacientes).<sup>24</sup>

Outra meta-análise de 12 estudos mostrou eficácia significativa de estatinas em reduzir risco cardiovascular em indivíduos não diabéticos e diabéticos, sendo os últimos os que mais se beneficiam. Em prevenção primária, a redução de eventos coronários maiores foi de 21% (IC95%: 11%–30%;  $P < 0,001$ ) em diabéticos e 23% (12%–33%;  $P = 0,0003$ ) em não diabéticos.<sup>25</sup>

A decisão sobre prevenção primária de eventos cardiovasculares com medicamentos leva em conta a questão de fazer intervenções com potencial de risco e determinado custo econômico em pessoas saudáveis. Isso só se justifica quando há indicação clínica bem precisa, com evidência de benefício clínico incontestável, razoável segurança e custo suportável pelo indivíduo e a comunidade. Na Bélgica, 8% da despesa total com medicamentos correspondiam ao uso de estatinas. Para analisar esse gasto, foram identificadas 11 avaliações econômicas. Nove estudos compararam estatinas a não tratamento e os resultados foram muito heterogêneos. Quando cessação do tabagismo e uso de baixa dose de ácido acetilsalicílico foram incluídos na análise, a terapia com estatinas tornou-se menos custo-efetiva. A prescrição da estatina de menor preço ainda determinou um incremento de custo em homens com 60 anos, em comparação à baixa dose de ácido acetilsalicílico, o que também ocorreu em homens com risco moderado e 50 anos de idade. Baixa dose de ácido acetilsalicílico foi mais custo-efetiva do que a cessação do tabagismo. Do ponto de vista econômico, a prevenção com baixa dose de ácido acetilsalicílico foi a intervenção mais custo-efetiva para a prevenção primária, e parar de fumar, a estratégia dominante, deveria ser sempre encorajada.<sup>26</sup>

Estudo farmacoeconômico norte-americano de custo-efetividade avaliou o impacto do uso de estatinas na população entre 35 e 85 anos de idade para prevenção primária de doença cardiovascular, segundo diretrizes. O atendimento pleno dessas teria requerido começar a terapia com estatina (9,7 milhões) ou intensificá-la (1,4 milhão) em 11,1 milhões de adultos para evitar 20.000 infartos do miocárdio e 10.000 mortes cardiovasculares por ano, a um custo anual de 3,6 bilhões de dólares (42.000 dólares/QALY) se a estatina custasse 2,11 dólares por unidade. Com estatina de alto custo, o atendimento às diretrizes não seria custo-efetivo. Com custo menor do que 0,10 dólares por unidade, tratar todas as pessoas que tivessem níveis de LDL-colesterol > 130mg/dl seria custo-efetivo. Dependendo do custo das estatinas e da possibilidade de custear esse tratamento pelo sistema de saúde, estratégias alternativas devem ser preferidas.<sup>27</sup>

Nos Estados Unidos, avaliou-se a custo-efetividade de sinvastatina genérica 40mg/dia com base em ensaio clínico randomizado realizado em 20.536 adultos com diferentes níveis de risco cardiovascular. Em seguimento médio de cinco anos, o uso de sinvastatina reduziu os custos estimados com hospitalizações por eventos vasculares em aproximadamente 20% (CI95%: 15–24) em diferentes subcategorias dos participantes. Ao custo diário de um dólar por 40mg da sinvastatina genérica, a estimativa de custo para prevenir uma morte vascular por período de cinco anos variou de 1.300 dólares pelo mesmo tempo entre participantes com 42% de risco de evento vascular a 216.500 dólares entre aqueles com 12% de risco. O custo foi menor nos pacientes com 40 a 49 anos e risco de 42% em comparação ao verificado em pessoas com 70 anos ou mais e risco de 12% em 5 anos. Assim, o tratamento com sinvastatina parece custo-efetivo, sofrendo variações com nível de risco e idade.<sup>28</sup>

Deve-se tomar cuidado na transposição dos resultados de estudos de custo-efetividade de outras culturas, pois não somente os custos diretos podem ser diferentes, mas também os indiretos, os intangíveis e as preferências sociais que são levadas em conta em estudos nos quais a qualidade de vida é envolvida. Estudo brasileiro de custo-efetividade encontra-se em andamento para tentar colaborar na análise econômica do uso preventivo de estatinas.

## Prevenção Secundária – Papel das Estatinas

Aproximadamente 10% dos sobreviventes de infarto do miocárdio morrem dentro do primeiro ano de seguimento. Após essa fase, a mortalidade é de 2% a 5% ao ano. Proporção

adicional apresenta novo infarto ou outras manifestações de cardiopatia isquêmica, algumas vezes de caráter súbito. A frequência dessas complicações e a falta de sinais prodrômicos em muitos pacientes reforçam a importância do emprego de medicamentos ou outros procedimentos com intuito de preveni-las, mesmo em pacientes assintomáticos. Têm maior probabilidade de ocorrência de novo evento isquêmico os que apresentam disfunção ventricular (detectada clinicamente ou por métodos complementares), angina pós-infarto, evidência de isquemia no teste de esforço, lesões nos três vasos coronarianos ou no tronco da coronária esquerda e arritmias ventriculares no fim da fase aguda.<sup>1</sup>

Em prevenção secundária, três intervenções são primordiais: abandono do tabagismo, redução do LDL-colesterol e controle de hipertensão arterial.

### Medidas não medicamentosas

Em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, dentre as medidas não medicamentosas, destaca-se o abandono do tabagismo que pode reduzir em até 50% a incidência de novo infarto. Exercícios dinâmicos (caminhar, correr e nadar) aumentam a capacidade funcional, proporcionam sensação de bem-estar e ajudam a combater a depressão que acomete alguns pacientes após o infarto.<sup>29</sup>

Na prevenção secundária, também cabem as orientações dietéticas discutidas previamente.

### Estatinas

Nos últimos 15 anos, 17 grandes ensaios clínicos e controlados evidenciaram que estatinas diminuem LDL-colesterol e previnem eventos cardiovasculares e morte em pacientes com doença coronariana e alto risco para eventos ateroscleróticos.

Meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados e controlados (29.395 pacientes) comparou diferentes intensidades da terapia com estatinas. Comparativamente a regimes menos intensivos, os mais intensivos reduziram mais os níveis de LDL-colesterol e os riscos de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico. No entanto, não houve maior redução em mortalidade cardiovascular. Comparativamente aos regimes de menor intensidade, os mais intensos associaram-se a aumento na suspensão de tratamento (2,5%), elevação de aminotransferases (1%) e miopatia (0,5%). As baixas proporções expressam a boa tolerabilidade das estatinas e seu favorável perfil de efeitos adversos.<sup>30</sup>

Acredita-se que a maioria dos pacientes possa ser manejada com doses moderadas de estatinas, reservando-se doses altas para aqueles com maior risco para a ocorrência de eventos.<sup>1</sup>

Meta-análise mostrou que estatinas comparativamente a placebo reduziram colesterol total em torno de 1,54 mmol/l (59,6mg/dl) e 1,37 mmol/l (53mg/dl) em estudos de prevenção secundária e primária, respectivamente. Tal redução traduziu-se em redução de risco cardiovascular na ordem de 18% por mmol (38,6mg/dl) (RR=0,82; CI95%: 0,72–0,93) nos ensaios de prevenção secundária. No estudo de coorte incluído, o uso de estatina reduziu o colesterol total em cerca de 0,98 mmol/l (38,6mg/dl) em comparação a não uso, o qual se associou a 28% de redução (HR ajustada = 0,72; IC95%: 0,51–0,98) na recorrência de infarto de miocárdio. Logo, medidas de colesterol total, e não somente LDL-colesterol, são válidas para orientar a decisão sobre introdução de estatinas para prevenção de cardiopatia isquêmica.<sup>31</sup>

Meta-análise de nove estudos avaliou a eficácia de estatinas na prevenção secundária de eventos coronarianos em 19.569 pacientes com idades entre 65 e 82 anos. As taxas de morte de todas as causas foram de 15,6% com estatinas e de 18,7% com placebo. A redução de risco foi de 22% em cinco anos. Estatinas ainda reduziram significativamente a mortalidade por doença coronariana em 30%, o infarto de miocárdio não fatal em 26%, a necessidade de revascularização em 30% e o acidente vascular encefálico em 25%. O NNT estimado para salvar uma vida foi de 28 (IC95%: 15–56).<sup>32</sup>

Com relação à prevenção secundária da recorrência de AVE, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (n=4.731) avaliou o efeito de atorvastatina em pacientes que tinham tido AVE ou acidente isquêmico transitório no período de um a seis meses antes do início do estudo e apresentavam níveis de LDL-colesterol de 100–190mg/dl. Durante o estudo, o nível médio de LDL-colesterol foi de 73mg/dl e 129mg/dl entre pacientes recebendo a estatina e o placebo, respectivamente. Durante os 4,9 anos de seguimento, 265 pacientes (11,2%) que receberam atorvastatina e 311 (13,1%) do grupo placebo tiveram AVE fatal ou não fatal (redução absoluta de risco = 2,2%; HR ajustada = 0,84; IC95: 0,71–0,99; P=0,03). A mortalidade por todas as causas não diferiu significativamente entre os grupos (P=0,98). Houve discreto aumento na incidência de AVE hemorrágico.<sup>33</sup>

Na prevenção secundária de eventos coronarianos em diabéticos de tipo 2, meta-análise de oito estudos mostrou redução de risco

cardiovascular (RR=0,76; IC: 0,59–0,93; redução de risco absoluto = 0,07; IC = 0,03–0,12 em 4,9 anos de tratamento; NNT =13–14). Doses moderadas de estatinas foram suficientes para obter benefício em pacientes com diabetes.<sup>24</sup>

Não se encontraram estudos com definição de benefício clínico em relação à rosuvastatina, embora existam comprovações sobre a redução dose-dependente dos níveis lipídicos. Publicação do programa global GALAXY, que investigou o impacto dessa estatina na redução de risco cardiovascular, refere não haver definição entre o estabelecido efeito hipolipemiante e o benefício clínico associado.<sup>34–36</sup>

Ensaio clínico randomizado comparou sinvastatina com rosuvastatina na prevenção secundária de eventos coronarianos agudos em 1.263 pacientes com infarto do miocárdio prévio, medindo o benefício laboratorial por meio do alcance de alvos lipídicos estabelecidos pela *European Society of Cardiology* 2003 (ESC-03). Não se observou diferença entre as estatinas no alcance daqueles alvos (OR: 1,16; IC95%: 0,88–1,53; P = 0,29).<sup>37</sup>

Uso crônico de estatinas tem gerado preocupação quanto ao custo que acarreta à gestão pública. No Brasil, sinvastatina é listada como medicamento essencial. Novo protocolo clínico nacional, presentemente em discussão, pretende incluir sinvastatina e pravastatina, a última disponibilizada para pacientes que fazem uso de terapia antirretroviral.<sup>38</sup>

Embora considerado um tratamento custo-efetivo em relação à correção de hiperlipidemia e prevenção de doença cardiovascular, há interesse em determinar qual o representante mais custo-efetivo.

Revisão sistemática de 32 ensaios randomizados que compararam estatinas a placebo ou entre si refere ser difícil diferenciá-las quanto à eficácia e segurança. Na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, a razão incremental de custo-efetividade (ICERs) aumenta com a idade e varia com o risco. O risco absoluto de morte coronariana e infarto do miocárdio não fatal é maior, com conseqüente menor NNT, em prevenção secundária comparativamente à primária. Assim, do ponto de vista econômico, a prevenção secundária é considerada mais custo-efetiva quando direcionada a populações de mais alto risco.<sup>39</sup>

A política de restrição de uso das estatinas de maior custo (atorvastatina e rosuvastatina) na Finlândia teve impacto positivo, pois a prescrição dessas decaiu e houve importante substituição por representante de menos custo.<sup>40</sup>

**Quadro 3 - Evidências contemporâneas sobre estatinas na prevenção de cardiopatia isquêmica**

- Prevenções primária e secundária de cardiopatia isquêmica exercem impacto na redução de mortes decorrentes dessa condição.
- A decisão de fazer prevenção de cardiopatia isquêmica com medicamentos em pessoas saudáveis, porém com risco, só se justifica quando há indicação clínica bem definida, evidência de benefício clínico incontestável, razoável segurança e custo suportável pelo indivíduo e comunidade.
- Em prevenção primária, intervenções como cessação do fumo, dieta e exercícios precedem o tratamento medicamentoso nos pacientes de menor risco.
- Em prevenção primária de cardiopatia isquêmica, a introdução de estatinas depende do perfil de risco e da idade dos indivíduos.
- Para definir a necessidade de tratamento medicamentoso em pacientes com doença coronariana, é necessário avaliar o risco cardiovascular global e não apenas os níveis séricos de colesterol.
- Em doses equivalentes, todas as estatinas mostram redução dose dependente de LDL-colesterol e colesterol total em 20–40%. Rosuvastatina e atorvastatina reduziram esses lipídeos em mais de 40%, o que se mostrou estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante.
- Em prevenção primária, o benefício é mais notório em infarto do miocárdio, eventos cardiovasculares maiores e mortalidade cardiovascular.
- Em prevenção primária, as evidências mostram benefício heterogêneo em mortalidade de todas as causas e menor benefício em mulheres comparativamente a homens.
- Prevenção primária de eventos coronarianos com estatinas em pacientes com diabetes de tipo 2 reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares.
- Dada a similaridade de eficácia e segurança de diferentes estatinas, o mais baixo custo unitário torna-se um critério que tem impacto positivo no sistema público de saúde.
- Em prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, três intervenções são primordiais: abandono do tabagismo, redução da hiperlipidemia e controle da hipertensão arterial.
- Em prevenção secundária, estatinas reduzem taxas de reinfarto, necessidade de revascularização, acidente vascular encefálico e mortalidade por doença coronariana em pacientes idosos e de alto risco, com NNT para salvar uma vida de 28.
- A maioria dos pacientes pode ser manejada com doses moderadas de estatinas, reservando-se regimes mais intensos para pacientes com muito alto risco para ocorrência de eventos cardíacos.
- Na prevenção secundária de eventos coronarianos em diabéticos de tipo 2, evidenciou-se redução de risco cardiovascular com doses moderadas de estatinas, com NNT de 13 a 14.
- Não há ainda estudos de grande porte e com validade interna que avaliem desfechos de real interesse com novas estatinas. Por isso, essas não devem ser preferidas em detrimento daquelas que já evidenciaram nítidos benefícios.
- O benefício das estatinas ocorre independentemente de nível de colesterol atingido ou de variação sérica do colesterol.

## Referências

1. POLANCZYK, C. A.; FURTADO, M. V.; FUCHS, F. Fármacos utilizados em cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 818-842.
2. YOUNG, F. et al. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. **Am. J. Prev. Med.**, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 228-234, 2010.
3. POLANCZYK, C. A.; RIBEIRO, J. P. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. **Heart**, [S. l.], v. 95, n. 11, p. 870-876, 2009.
4. THIRD Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. **Circulation**, [S. l.], v. 106, n. 25, p. 3143-3421, 2002.
5. SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S. l.], v. 88, s. 1, p. 2-19.
6. COONEY, M. T. et al. Assessment of cardiovascular risk. **Curr. Hypertens. Rep.**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 384-393, 2010.
7. BARROSO, L. C. et al. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: a validation study. **Scand. J. Prim. Health Care**, sep. 2010. [Epub ahead of print]
8. GENEST, J. et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. **Can. J. Cardiol.**, [S. l.], v. 25, n. 10, p. 567-579, 2009.
9. RAY, K. K. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. **Arch. Intern. Med.**, [S. l.], v. 170, n. 12, p. 1024-1031, 2010.
10. FORD, E. S. et al. Trends in obesity and abdominal obesity among adults in the United States from 1999-2008. **Int. J. Obes.**, London, sep. 2010. [Epub ahead of print]
11. LAMOTTE, C. et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. **Eur. J. Pediatr.**, oct., 2010. [Epub ahead of print]
12. HOOPER, L. et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003177.
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 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
14. WENG, T. C. et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. **J. Clin. Pharm. Ther.**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 139-1351, 2010.
15. MILLS, E. J. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S. l.], v. 52, n. 22, p. 1769-1781, 2008.
16. BRUGTS, J. J. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, [S. l.], v. 338, p. 2376, 2009.
17. BUKKAPATNAM, R. N.; GABLER, N. B.; LEWIS, W. R. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. **Prev. Cardiol.**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 84-90, 2010.
18. PETRETTA, M. et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. **Int. J. Cardiol.**, [S. l.], v. 138, n. 1, p. 25-31, 2010.
19. DE CATERINA, R. et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 198-211, 2010.

20. RIDKER, P. M. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **N. Engl. J. Med.**, [S. I.], v. 359, n. 21, p. 2195-2207, 2008.
21. DE LORGERIL, M. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. **Arch. Intern. Med.**, [S. I.], v. 170, n. 12, p. 1032-1036, 2010.
22. KAUL, S.; MORRISSEY, R. P.; DIAMOND, G. A. By Jove! What is a clinician to make of Jupiter? **Arch. Intern. Med.**, [S. I.], v. 170, n. 12, p. 1073-1077, 2010.
23. SNOW, V. et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Ann. Intern. Med.**, [S. I.], v. 140, n. 8, p. 644-649, 2004.
24. VIJAN, S.; HAYWARD, R. A. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. **Ann. Intern. Med.**, [S. I.], v. 140, n. 8, p. 650-658, 2004.
25. COSTA, J. et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, [S. I.], v. 332, n. 7550, p. 1115-1124, 2006.
26. NEYT, M. et al. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. **Acta Cardiol**, [S. I.], v. 64, n. 1, p.1-10, 2009.
27. PLETCHER, M. J. et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. **Ann. Intern. Med.**, [S. I.], v. 150, n. 4, p. 243-254, 2009.
28. STATIN cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, [S. I.], v. 2, n. 2, p. 65-72, 2009.
29. CLARK, A. M. et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. **Ann. Intern. Med.**, [S. I.], v. 143, n. 9, p. 659-672, 2005.
30. JOSAN, K.; MAJUMDAR, S. R.; MCALISTER, F. A. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. **CMAJ**, [S. I.], v. 178, n. 5, p. 576-584, 2008.
31. SHENG, X. et al. Statins and total (not LDL) cholesterol concentration and outcome of myocardial infarction: results from a meta-analysis and an observational study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, [S. I.], v. 65, n. 11, p. 1071-1080, 2009.
32. AFILALO, J. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. **J. Am. Coll. Cardiol**, [S. I.], v. 51, n. 1, p. 37-45, 2008.
33. AMARENCO, P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. **N. Engl. J. Med.**, [S. I.], v. 355, n. 6, p. 549-559, 2006.
34. NICHOLLS, S. J. et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). **Am. J. Cardiol.**, [S. I.], v. 105, n. 1, p. 69-76, 2010.
35. GRAY, J.; EDWARDS, S. J.; LIP, G. Y. Comparison of sequential rosuvastatin doses in hypercholesterolaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Curr. Med. Res. Opin.**, [S. I.], v. 26, n. 3, p. 537-547, 2010.
36. SCHUSTER, H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. **Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.**, [S. I.], v. 5, n. 2, p. 177-193, 2007.
37. HALL, A. S. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events--Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, [S. I.], v. 16, n. 6, p. 712-721, 2009.
38. PICON, P. D. **Comunicação pessoal.** Acesso em: 05. nov. 2010. Texto constante dos novos protocolos clínicos do Ministério da Saúde, ainda não publicados.
39. WARD, S. et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. **Health Technol. Assess.**, [S. I.], v. 11, n. 14, p. 1-160, 2007.
40. MARTIKAINEN, J. E. et al. Impact of restricted reimbursement on the use of statins in Finland: a register-based study. **Med. Care**, [S. I.], v. 48, n. 9, p. 761-766, 2010.



## Tema

## 8

## Medicamentos de Uso Corrente no Manejo de Dor e Febre

Lenita Wannmacher

### Introdução

Para manejo de dor leve à moderada e febre, condições prevalentes no atendimento de adultos e crianças, usam-se preferencialmente analgésicos não opioides que incluem paracetamol, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, este como representante dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) por apresentar menor potencial de efeitos adversos.<sup>1</sup> Todos esses fármacos, inclusive os AINEs não citados, têm propriedades analgésica e antitérmica, mas as atividades anti-inflamatória e antiplaquetária não são compartilhadas por paracetamol e dipirona. Esta, embora largamente utilizada, é vista com restrição, como será posteriormente explicado.

Sua propriedade analgésica é atribuída à inibição de ciclo-oxigenase 2 (COX-2), enzima induzida pela reação inflamatória e responsável pela formação de prostaglandinas. Estas sensibilizam nociceptores – terminações nervosas livres de nervos sensitivos – à presença de outras substâncias algógenas (bradicinina, histamina, serotonina, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e ATP), liberadas a partir de estímulos traumáticos ou lesivos. O bloqueio da síntese de prostaglandinas determina analgesia e reduz a resposta inflamatória.<sup>2</sup>

A propriedade antitérmica tem sido imputada à inibição de ciclo-oxigenases no cérebro, levando ao bloqueio de síntese de prostaglandinas no hipotálamo.

Tais medicamentos também atuam sobre a enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1), a qual é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos e é catalisadora da formação de prostaglandinas com funções homeostáticas, tais como proteção de mucosa gástrica, autorregulação de fluxo sanguíneo renal, ativação de agregação plaquetária e regulação de homeostase vascular. A inibição de COX-1, interferindo nessas funções, condiciona algumas das reações adversas desses fármacos, à exceção de paracetamol que não produz dano gastrointestinal ou efeitos cardiorrenais indesejáveis. Isso se explica por paracetamol exercer fraca inibição sobre COX-1 e COX-2 periféricas, tendo ação basicamente central, o que também ocorre com dipirona.

Os analgésicos não opioides constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename 2010)<sup>3</sup> e suas apresentações estão listados no Quadro 1.

### Quadro 1 - Analgésicos não opioides listados na Rename 2010

Nome Genérico	Apresentação	Concentrações
Ácido acetilsalicílico <sup>a</sup>	comprimido	500 mg
Dipirona sódica <sup>b</sup>	solução injetável	500 mg/ml
Ibuprofeno <sup>c</sup>	comprimido solução oral	200 mg e 300 mg 50 mg/ml
Paracetamol <sup>c</sup>	comprimido solução oral	500 mg 200 mg/ml

<sup>a</sup> Neste contexto não se encontra o comprimido de 100mg porque o fármaco não é usado comumente em crianças.

<sup>b</sup> A solução injetável é destinada ao tratamento de hipertermia em pacientes hospitalizados sem disponibilidade da via oral.

<sup>c</sup> Ibuprofeno e paracetamol existem em diferentes formas farmacêuticas e concentrações.

## Seleção

**Paracetamol** é o agente de primeira escolha para tratamento de dores leves a moderadas, tanto agudas quanto crônicas, associadas ou não à reação inflamatória periférica, mostrando-se eficaz e tendo melhor perfil de segurança comparativamente aos outros analgésicos não opioides.<sup>4</sup> Nos Estados Unidos, é o agente mais prescrito para o tratamento de dores agudas.<sup>5</sup>

Com doses usuais, comprova-se eficácia em dor pós-operatória. Revisão Cochrane<sup>6</sup> de 51 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (n=5.762 adultos) avaliou eficácia de dose oral única de paracetamol para tratamento de dores agudas pós-operatórias moderadas e intensas. Aproximadamente metade dos pacientes tratados alcançou pelo menos 50% de alívio da dor em 4 a 6 horas em comparação com 20% dos alocados para placebo. NNT para esse desfecho foi de 3,5 (IC95%: 2,7–4,8) com 500mg, 4,6 (IC95%: 3,9–5,5) com 600–650mg e 3,6 (IC95%: 3,4–4) com 975–1.000mg. Esses resultados comprovam o efeito teto (ver adiante). Aproximadamente metade dos pacientes necessitou de analgesia adicional em 4 a 6 horas, em comparação com 70% daqueles que receberam placebo. Eventos adversos (náusea, vômito e sonolência) categorizaram-se como de leve à moderada intensidade, mais provavelmente relacionados aos procedimentos anestésico-cirúrgicos.

Revisão Cochrane<sup>7</sup> de 21 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (n=2.048) avaliou eficácia e segurança de paracetamol após exodontias de terceiros molares. Paracetamol reduziu significativamente a frequência e intensidade de dor em avaliações de 4 e 6 horas (período em que esse sintoma habitualmente alcança seus níveis máximos). Razões de risco para alívio da dor foram de 2,85 (IC95%: 1,89–4,29) em 4 horas e de 3,32 (IC95%: 1,88–5,87) em 6 horas. Comparativamente, dose de 1g determinou benefício estatisticamente superior a doses inferiores a 1g. Seis horas após administração de 1g de paracetamol, NNT para alívio de dor foi de 3. Não houve diferenças significativas quanto à frequência de eventos adversos (19% no grupo paracetamol *versus* 16% no placebo). NND foi de 33 (IC95%: 14,3 ao infinito) para todas as doses.

Revisão Cochrane<sup>8</sup> de 65 ensaios clínicos (n=11.237) mostrou que AINEs superaram o placebo, apresentando mais efeitos adversos e mais alto custo. Porém, não foram mais eficazes do que paracetamol para o controle de dor lombar aguda e crônica. Paracetamol mostrou menos efeitos adversos.

O *BMJ Clinical Evidence*<sup>9</sup> enfatiza que a ingestão de menos de 125mg/kg em adultos não leva a risco significativo de hepatotoxicidade. O limiar de

toxicidade após ingestão aguda parece ser maior em crianças, sendo dose única de 200mg/kg raramente associada à hepatotoxicidade. Em doses que não excedam 4g diários, paracetamol é seguro mesmo em pacientes que sofrem de alcoolismo.<sup>10</sup> Raramente têm-se descrito interações clinicamente relevantes com paracetamol. Em estudos experimentais, identificaram-se vários compostos capazes de contribuir para a hepatotoxicidade de paracetamol, mas tal não ocorreu com doses terapêuticas.<sup>11</sup> Entretanto o uso de múltiplas preparações que contêm paracetamol (em geral combinações em doses fixas), ou emprego simultâneo com opioides, constitui fator de risco para hepatotoxicidade.<sup>9</sup>

Mais favorável perfil de efeitos adversos comparativamente a outros analgésicos, melhor tolerabilidade digestiva em relação aos AINEs e baixo custo tornam recomendável o uso de paracetamol, desde que sejam empregadas corretas pro doses (para obter eficácia) e reconhecidas as doses máximas diárias permitidas (para evitar efeitos tóxicos). Preconiza-se o não emprego de subdoses, sem o que perdurará a impressão de que o medicamento tem menor eficácia, levando à administração de outros analgésicos carreadores de maior risco.<sup>12</sup>

**Ibuprofeno** é intercambiável com paracetamol, apresentando similar eficácia. Dose oral única de ibuprofeno também foi avaliada no controle de dor pós-operatória em revisão Cochrane<sup>13</sup> de 72 estudos (9.186 participantes). Comparativamente a placebo, doses de 200mg e 400mg determinaram 46% e 54% de obtenção de alívio de dor de ao menos 50%, com NNTs de 2,7 (2,5 a 3,0) e 2,5 (2,4 a 2,6), respectivamente. A necessidade de nova administração dentro de 6 horas foi menos frequente com a maior dose. Uso de sais mais solúveis de ibuprofeno mostrou maior eficácia. Eventos adversos foram raros e não diferiram dos do placebo. Ibuprofeno só deve ser prescrito a crianças com mais de três meses, exceto para fechamento de *ductus arteriosus* patente em recém-nascidos de baixo peso.

Dentre os AINEs, ibuprofeno é considerado o representante de primeira escolha por ter o menor risco gastrointestinal, enquanto diclofenaco e naproxeno têm risco intermediário e piroxicam e cetorolaco, o maior risco.<sup>4</sup> Ibuprofeno e paracetamol demonstram a mesma tolerabilidade.<sup>14</sup>

**Ácido acetilsalicílico** é opção alternativa para paracetamol, apresentando eficácia analgésica equivalente. No entanto seus efeitos adversos podem limitar o uso em algumas situações clínicas. Por isso, paracetamol é preferido em pacientes suscetíveis a efeitos adversos dos salicilatos e em crianças com infecções virais.

Revisão Cochrane<sup>15</sup> de 72 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por

placebo (n=6.550 adultos) avaliou eficácia e segurança de dose oral única de ácido acetilsalicílico para tratamento de dores agudas moderadas a intensas. Houve benefício significativo com doses de 600/650mg, 1.000mg e 1.200mg, em relação a placebo, observando-se, respectivamente, NNTs de 4,4 (IC95%: 4–4,9), 4 (IC95%: 3,2–5,4) e 2,4 (IC95%: 1,9–3,2) para, pelo menos, 50% de alívio da dor. Esse efeito analgésico foi muito similar ao de paracetamol em doses equipotentes. Dose única de 600/650mg produziu significativamente mais sonolência e irritação gástrica que placebo, com NND de 28 (IC95%: 19–52) e 38 (IC95%: 22–174), respectivamente. Sonolência foi similar à relatada com ibuprofeno, mais incidente após cirurgias dentárias. Em dores agudas de moderadas a intensas, ácido acetilsalicílico tem clara resposta analgésica dependente de dose, aumentada com duplicação da dose usual. Entretanto, mesmo em dose única, ocorre irritação gástrica em 1 a cada 38 pacientes tratados.

**Dipirona** é largamente empregada no Brasil, o que não ocorre na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos, de onde foi banida há muitos anos, em decorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose potencialmente fatal). Apresenta similar eficácia antitérmica e analgésica quando comparada aos outros analgésicos não opioides.

Revisão Cochrane<sup>16</sup> de 15 ensaios clínicos randomizados (oito controlados por placebo) avaliou eficácia e segurança de dose única de dipirona no tratamento de dores pós-operatórias moderadas a intensas. Dose oral de 500mg, dada a 173 participantes, resultou em alívio de, pelo menos, 50% da dor em período de 4 a 6 horas em 70% deles. Dose oral única de 500mg mostrou eficácia similar à de 400mg de ibuprofeno. Não foram relatados efeitos adversos importantes.

Outra revisão Cochrane<sup>17</sup> de quatro estudos (n=636 adultos) mostrou que dipirona foi eficaz em cefaleia tensional (dois estudos) e enxaqueca (um estudo). Somente dois estudos referiram efeitos adversos, sem encontrar eventos graves ou agranulocitose. Porém este é um efeito idiossincrásico raro, e a amostra foi relativamente pequena. Dipirona oral em dose de 1g foi mais eficaz do que 1g de ácido acetilsalicílico em cefaleia tensional.

No manejo da dor da cólica renal, revisão Cochrane<sup>18</sup> de 11 estudos mostrou que dipirona em dose única (dada a 550 participantes) equiparou-se a outros analgésicos em eficácia. Dipirona por via intramuscular foi menos eficaz do que 75mg de diclofenaco. Dipirona por via intravenosa foi mais eficaz do que a administrada por via intramuscular. Boca seca e sonolência foram os efeitos adversos relatados. Não houve menção à agranulocitose.

A eficácia de dipirona precisa ser balanceada com as reações adversas que acarreta, dentre as quais foram descritas: leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anafilaxia, reações dermatológicas graves e distúrbios gastrintestinais.<sup>12</sup>

Agranulocitose é rara, mas grave doença, com taxa de fatalidade em torno de 6–10%. A associação de dipirona à agranulocitose apresenta incidência variável em diferentes estudos. A variabilidade geográfica, com taxas de risco entre 0,8 e 23,7, pode ser parcialmente explicada por diferenças em padrões de uso, doses, duração de tratamento e uso concomitante de outros medicamentos.<sup>19</sup> Em estudo multicêntrico de casos e controles<sup>20</sup>, realizado em Barcelona, a agranulocitose adquirida na comunidade teve incidência anual de 3,46:1 milhão, aumentando com a idade. A taxa de fatalidade foi de 7% e a de mortalidade foi de 0,24:1 milhão. Cinco medicamentos foram responsáveis por 68,6% dos casos, dentre os quais a dipirona (OR: 25,76; IC95%: 8,39–79,12). A incidência anual atribuída a cada fármaco individualmente foi inferior a 1:1 milhão. Os mesmos autores analisaram, em separado, o risco atribuído à dipirona mediante acesso a banco de dados de vigilância de discrasias sanguíneas, incluindo 177 casos e 586 controles pareados. A exposição à dipirona na semana precedente ao dia índice ocorreu em 30 casos de agranulocitose (16,9%) e em nove controles (1,5%). A incidência atribuída foi de 0,56 (0,4–0,8) casos por milhão de habitantes por ano. O risco desapareceu depois de mais de 10 dias da última dose do medicamento e aumentou com a duração de uso. Os casos de agranulocitose foram expostos à dipirona por mais tempo que os controles.<sup>21</sup> Entre os fatores de mau prognóstico para o aparecimento de agranulocitose, estão contagem de leucócitos inferior a 100/mm<sup>3</sup>, idade superior a 65 anos, septicemia ou choque e comorbidades graves.

Outros efeitos adversos descritos incluem nefrite intersticial, hepatite, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como as síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. Dipirona pode causar vasculite por hipersensibilidade, clinicamente manifesta como síndrome de choque, de início agudo ou demorado e de difícil recuperação. Nessa reação, reposição de volume e administração de vasopressores falham na elevação da pressão arterial em razão da destruição das células endoteliais vasculares, decorrente da vasculite induzida por dipirona.<sup>22</sup>

Análise secundária de coorte de gestantes (n=5.564) atendidas pelo SUS em seis capitais brasileiras, entre 1991 e 1995, das quais 555 (11,5%) relataram uso de dipirona, não mostrou associação entre a exposição a esse fármaco e anomalias congênitas (OR= 1,11; IC95%: 0,58–2,10), morte intrauterina (OR =0,69; IC95%: 0,33–1,43), parto prematuro (OR=0,94; IC95%: 0,73–1,20) e baixo peso ao nascer (OR=0,88; IC95%: 0,64–1,22).<sup>23</sup>

No Brasil, a permanência de produtos comerciais com dipirona, isoladamente ou em associação, atende a uma tradição de prescrição. Seu uso não se baseia em evidências, mas na crença de eficácia superior à de outros analgésicos e antitérmicos. Muitos profissionais da saúde consideram que os efeitos adversos são tão raros que não se constituem em problema de saúde pública. Tendo igual eficácia e menor segurança em relação a outros analgésicos, considera-se que não há razão para seu emprego.<sup>12</sup>

## Prescrição

Em dores leves, inicia-se pela menor dose terapêutica do agente selecionado, a qual pode ser dobrada ou triplicada quando há necessidade de maior efeito analgésico. Nesta eventualidade, deve-se cotejar o benefício daí advindo com o maior risco de reações adversas. Analgésicos não opioides apresentam efeito teto, ou seja, após determinada dose, a eficácia analgésica não aumenta, apenas os efeitos indesejáveis o fazem. Como há variação individual de respostas a diferentes dosagens, uma forma de não induzir toxicidade é considerar como doses máximas

valores que não excedam de 1,5 a 2 vezes as doses inicialmente recomendadas.<sup>24</sup>

Em revisão sistemática<sup>25</sup> de 50 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, em que se compararam efeitos de ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno no tratamento de dores agudas, observou-se que doses de 1.000/1.200mg de ácido acetilsalicílico foram estatisticamente mais eficazes que as de 500/600mg, com NNT de 16 (IC95%: 8 a >100). Houve diferença estatisticamente significativa de eficácia analgésica entre 200mg e 400mg de ibuprofeno, com NNT de 10 (IC95%: 6–23), e entre 500mg e 1.000mg de paracetamol, com NNT de 9 (IC95%: 6–20), privilegiando as maiores doses. Logo, confirma-se que a resposta a esses três analgésicos é dependente de dose.

Como esses analgésicos podem ser vendidos sem prescrição, é importante que os consumidores sejam adequadamente informados para não exceder as doses máximas diárias e não utilizar subdoses. Também devem ser alertados para atentar à soma de doses quando usam com frequência as comuns associações em doses fixas, o que pode levar inadvertidamente à sobredosagem.

No Quadro 2, listam-se esquemas de administração de analgésicos comuns.

### Quadro 2 - Administração oral de analgésicos não opioides recomendada para adultos

Medicamento	Prodose (mg)	Intervalo (h)	Dose máxima/dia (g)
Ácido acetilsalicílico	A: 500-1000	4	4
Paracetamol	A: 500-1000	4	4(3,35) <sup>a</sup>
Ibuprofeno	A: 200-400	4-6	1,2-2,4 <sup>b</sup>

Fonte: (FERREIRA, 2010, com adaptações)

<sup>a</sup> Dose máxima diária reduzida em alcoolistas crônicos e hepatopatas.

<sup>b</sup> Na dependência da concentração da apresentação e do intervalo entre administrações.

Analgésicos em esquema de demanda podem ser prescritos para dores leves. Porém, devem ser instituídos precocemente, visto ser mais fácil tratar dor inicial do que a já instalada. Vários agentes inibem hiperalgisia, justificando a melhor resposta clínica obtida com tratamento precoce. O tratamento de dor instalada (analgesia) é mais difícil, pois já foram desencadeados mecanismos que a intensificam. Em dores moderadas e intensas, preferem-se administrações em intervalos fixos.

A prescrição desses fármacos para crianças pequenas envolve algumas peculiaridades. A primeira diz respeito à forma farmacêutica, aí se levando em conta aspectos como apresentações líquidas orais, mais fáceis de serem deglutidas, com mais altas concentrações que permitam usar pequenos volumes e com aceitável palatabilidade

para propiciar maior adesão a tratamento. Suspensões são amplamente difundidas e aceitas por crianças, pelo sabor adocicado e flavorizado. No entanto, é a preparação que mais contém açúcar, podendo limitar o uso em pacientes com diabetes melito, além de favorecer a ocorrência de cáries. Além disso, suspensões podem conter partículas sólidas do fármaco, não dissolvidas mesmo depois da agitação. Se esta não for adequada, podem estar sendo oferecidas doses inferiores ou superiores num mesmo volume. As preparações comerciais devem conter dispositivos calibrados que permitam administrar o volume correto, o que não é garantido com utensílios de uso doméstico.<sup>26</sup>

Supositórios de paracetamol e ibuprofeno inexistem no Brasil, ao contrário de em outros

países. Apesar da possibilidade de absorção errática por essa via, muitas vezes é a solução em criança que vomita após a administração de formulações orais. De qualquer modo, a administração retal deve ser exceção, pois o maior número de contrações pulsáteis no reto infantil pode condicionar expulsão dos supositórios, prejudicando a resposta terapêutica. Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças, o que contribui para a ineficácia.<sup>26</sup>

No Brasil, a única formulação para administração retal é o supositório infantil de dipirona com

300mg. Seu maior problema consiste na excessiva concentração para crianças com menos de quatro anos, o que constitui uma contraindicação ao uso. No entanto, verifica-se que dipirona é assim prescrita, havendo recomendação de que o supositório seja dividido em duas ou três partes, o que é farmacotecnicamente inaceitável.

No Quadro 3, descrevem-se os elementos prescritivos de analgésicos e antitérmicos para crianças e no Quadro 4, os esquemas de administração em diferentes faixas etárias.

### Quadro 3 - Analgésicos e antitérmicos para crianças

Agente	Forma farmacêutica	Dose	Dose máxima	Intervalo
Paracetamol	Sol. oral 100 e 200mg/ml Susp. oral 100 e 32mg/ml	10 a 15mg/kg	50-75mg/kg/dia*	4-6 h
Ibuprofeno	Sol. oral 20, 40, 50, 100 e 200mg/ml Susp. oral 20, 30, 50 e 100mg/ml	5 a 10mg/kg	40mg/kg/dia	6-8 h

\* Máximo de cinco doses por dia (correspondendo a 50–75mg/kg/dia).

### Quadro 4 - Esquema de administração oral de paracetamol e ibuprofeno em crianças

Peso corporal <sup>a</sup> (kg)	Faixa etária	Paracetamol		Ibuprofeno	
		Prodose (mg)	Intervalo (h)	Prodose (mg)	Intervalo (h)
2,7-4,9	0-3 meses	40	6-8	-	-
5-8	4-11 meses	80	6-8	50	6-8
8,1-10,9	12-23 meses	120	4-6	75	6-8
11-15,9	2-3 anos	160	4-6	100	6-8
16-21,9	4-5 anos	240	4-6	150	6-8
22-26,9	6-8 anos	320	4-6	200	6-8
27-32,9	9-10 anos	400	4-6	250	6-8
33-43	11 anos	480	4-6	300	6-8

Fonte: (FERREIRA, 2010, com adaptações)

<sup>a</sup> Recomenda-se o uso preferencial do cálculo com base no peso corporal. Caso este não esteja disponível, usa-se, então, a idade como parâmetro de escolha da dose a ser empregada.

## Em manejo de febre

Febre não é doença por si só, mas sim manifestação de uma série de agravos à saúde. Apresenta-se como aumento da temperatura corporal, vasoconstrição periférica, aumento das frequências cardíaca e respiratória, falta de apetite, dores musculares difusas, sonolência e mal-estar geral. Por isso, em primeiro lugar, é fundamental descobrir a causa da febre para que o manejo não se limite a

reduzir a temperatura. Por vezes o afã em diminuí-la contribui para o mascaramento da doença e o retardo no estabelecimento de um diagnóstico. O controle da hipertermia visa ao conforto do paciente e pode ser obtido com medidas não medicamentosas e antitérmicos (primordialmente paracetamol e ibuprofeno).<sup>27</sup>

Em crianças, febre é comum e causa comprometimento de estado geral, levando ansiedade a pais e cuidadores que, por vezes, mostram a “fobia da febre”. Esta se acentua

naqueles que julgam que febre alta se associa a convulsões. Privilegiam o uso de medicamentos por descreditarem nos tratamentos não medicamentosos, como resfriamento corporal (banho e compressas mornas etc.) e ambiental (por exemplo, arejamento do quarto), retirada de roupas e abundante hidratação.<sup>28</sup>

Revisão Cochrane<sup>29</sup> de 12 estudos (n=1.509 participantes) com grande variabilidade não mostrou diferença significativa entre paracetamol e resfriamento com esponjas na redução da temperatura após 2 horas do início do tratamento (dois estudos; n=120; RR=1,84; IC95%: 0,94-3,61). Não se observaram efeitos adversos graves. O número de crianças com efeitos adversos leves não diferiu significativamente quando se compararam paracetamol e placebo ou paracetamol e métodos físicos, mas os estudos foram pequenos. Com métodos físicos de resfriamento, os efeitos mais comuns foram calafrios, choro e desconforto. Em conjunto, as evidências apontam para o papel coadjuvante dos métodos físicos no controle da hipertermia, sobretudo enquanto se aguarda o período de latência dos medicamentos.

Ensaio clínico randomizado brasileiro<sup>30</sup> comparou a eficácia de dipirona (20mg/kg, por via oral) à dipirona mais esponjas tépidas durante 15 minutos na redução de temperatura superior a 38°C em 106 crianças entre seis meses a cinco anos. Após os primeiros 15 minutos, a queda de temperatura foi significativamente maior no grupo que usou esponjas ( $P < 0,001$ ). Entre 30 e 120 minutos, o melhor controle de febre foi observado no grupo que recebeu dipirona. Choro e irritabilidade ocorreram nas crianças sob o uso de esponjas. Esses resultados corroboram o papel coadjuvante do método físico durante a latência do antitérmico.

Dentre os erros frequentemente cometidos com antitérmicos, figuram seu uso em qualquer elevação de temperatura corporal, sem levar em conta sua variação rítmica diária (que oscila fisiologicamente entre 36°C no início da manhã e 37,5°C ao fim da tarde), e a excessiva repetição de administrações, sem observar o período de latência desses fármacos. Como antitérmicos são consumidos sem necessidade de prescrição médica, o desconhecimento do tempo necessário para se iniciar o efeito conduz à falsa ideia de que alguns antitérmicos (paracetamol e ibuprofeno, por exemplo) não sejam tão eficazes, exigindo a administração de outro agente (em geral dipirona) para supressão da febre. Tal opinião e a prática decorrente são muito difundidas em pediatria. Apresumível vantagem de dipirona pode ser explicada pelo fato de ser utilizada após paracetamol, somando os efeitos de ambos, e em momento mais próximo ao fim natural do episódio febril. Outra explicação para a pretensa ineficácia antitérmica de paracetamol e ibuprofeno em crianças é o emprego de subdoses terapêuticas ou a não espera do período de latência.<sup>31</sup>

## Seleção

Os antitérmicos de uso corrente são paracetamol e ibuprofeno. Ácido acetilsalicílico não tem sido utilizado em crianças com varicela ou *influenza* pelo risco de síndrome de Reye. Esse efeito adverso é raro. Mais comumente, o problema consiste no aumento relativo de concentração do medicamento, devido à diminuição de volume circulante originada pela desidratação que acompanha a hipertermia. Assim, o antitérmico em doses terapêuticas gera alcalose respiratória, compensada por acidose metabólica. Aumentos importantes de concentração sérica determinam diretamente acidose metabólica.<sup>32</sup> Também pode provocar reações alérgicas como urticária e broncoespasmo em crianças atópicas.

Ibuprofeno foi diretamente comparado a paracetamol em revisão sistemática e meta-análise de 85 estudos que avaliaram a eficácia analgésica e antipirética e a segurança. Ibuprofeno mostrou-se mais eficaz do que paracetamol em adultos (diferença média estandardizada = 0,69; IC95%: 0,57–0,81) e crianças (diferença média estandardizada = 0,28; IC95%: 0,10–0,46) com relação à analgesia após 2 horas da administração. Com respeito à antitermia em adultos, os dados não permitiram a comparação. Em crianças, a redução de temperatura por 4 horas após uma dose foi discretamente superior com ibuprofeno (diferença média estandardizada = 0,26; IC95%: 0,10–0,41). Com relação a efeitos adversos, os dois fármacos não exibiram diferença estatisticamente significativa em adultos (OR=1,12; IC95%: 1,00–1,25) e crianças (OR=0,82; IC95%: 0,60–1,12).<sup>33</sup>

Outra revisão sistemática<sup>34</sup> de 24 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, realizados em crianças e adolescentes até 18 anos, comparou segurança e tolerabilidade de paracetamol e ibuprofeno. Não se evidenciou diferença entre eles e placebo com relação a sintomas gastrintestinais, asma e efeitos renais.

Em outro estudo,<sup>35</sup> crianças entre 6 meses e 6 anos, com temperaturas iguais ou superiores a 38,8°C foram alocadas para receber cetoprofeno xarope 0,5mg/kg, ibuprofeno suspensão 5mg/kg ou paracetamol suspensão 15mg/kg a cada 6 horas. Todos os três antitérmicos determinaram similar redução da hipertermia e não houve aumento de efeitos adversos com cetoprofeno.

Os efeitos antipiréticos de dipirona, ibuprofeno e paracetamol foram comparados em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e realizado em 628 crianças. A normalização de temperatura foi equivalente com dipirona (82%) e ibuprofeno (78%) e menor com paracetamol (68%;  $P=0,004$ ). Dipirona teve efeito mais duradouro, medido em quatro e seis horas.<sup>36</sup>

Dipirona – pela gravidade e pela imprevisibilidade de seus potenciais efeitos

adversos – só deve ser empregada em pacientes com febre que necessitem de via parenteral (forma injetável) e não possam pagar o preço de outro antitérmico-analgésico-anti-inflamatório injetável. Apesar de o baixo custo ser atrativo, mesmo o uso hospitalar é visto com reservas. Ensaio clínico randomizado<sup>37</sup> – realizado em 30 pacientes adultos, criticamente doentes e com temperaturas acima de 38,5°C – comparou os efeitos antipiréticos da administração intravenosa de dipirona e propacetamol (já aprovado no Brasil) e do resfriamento externo. Todos diminuíram a temperatura similarmente em duas e quatro horas, mas dipirona determinou significativa queda na pressão arterial média e no débito urinário em relação às medidas basais, pelo que não deve ser recomendada em pacientes instáveis. O resfriamento determinou maior gasto de energia para cada grau Celsius de queda na temperatura, contrariamente aos dois fármacos que reduziram o gasto energético e o consumo de oxigênio em 5–7%. Segundo os autores, a similar eficácia antitérmica das três alternativas, os efeitos adversos hemodinâmicos da dipirona e sua associação com rara, mas potencialmente letal agranulocitose, devem desencorajar o uso rotineiro desse medicamento em pacientes instáveis.

Coorte prospectiva<sup>38</sup> mostrou que a administração precoce de dipirona em pacientes com dengue se associou à mais baixa contagem de plaquetas e a risco aumentado de desenvolvimento de dengue hemorrágica.

## Prescrição

Em adultos e crianças, usam-se os mesmos esquemas terapêuticos para controle de dor e febre. Diante de não resposta com a menor dose, a maior deve ser empregada, pois é comprovadamente eficaz e segura. A via de administração preferencial, como já comentado, é a oral. Em hipertermia, respeitados os intervalos de 4 e 6–8 horas para paracetamol e ibuprofeno, respectivamente, a medida da temperatura próxima ao término de cada período condicionará a repetição da administração.

Em levantamento norte-americano,<sup>39</sup> 50% dos respondentes, em sua maioria pediatras, recomendavam aos pais a alternância entre antitérmicos a cada administração.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo<sup>40</sup> comparou a eficácia de paracetamol isolado com a de paracetamol alternado com ibuprofeno em 38 crianças, entre seis meses e seis anos, que procuraram um serviço ambulatorial por hipertermia superior a 38°C. O grupo do esquema alternado apresentou apenas tendência a mais baixas temperaturas às 4 horas

(37,4°C vs. 38°C;  $P = 0,05$ ) e significativa diferença em 5 horas (37,1°C vs. 37,9°C;  $P = 0,0032$ ), o que é explicado pela maior duração de efeito de ibuprofeno. Os pais não perceberam diferença de eficácia entre os dois esquemas.

Outro ensaio clínico randomizado<sup>41</sup> comparou a administração conjunta de paracetamol e ibuprofeno com cada um dos fármacos em separado, administrados por 48 horas a crianças entre seis meses e seis anos, com temperaturas entre 37,8–41°C. As doses de paracetamol foram de 15mg/kg, em 4 administrações em 24 horas, no máximo. As de ibuprofeno foram de 10mg/kg, a cada 6–8 horas, em 3 administrações em 24 horas, no máximo. O uso de ambos os fármacos fez cessar a febre mais rapidamente do que paracetamol isolado ( $P = 0,015$ ), mas não em relação a ibuprofeno ( $P = 0,8$ ). Para tempo adicional sem febre (2,5h) nas primeiras 24 horas, os fármacos administrados conjuntamente foram superiores a paracetamol ( $P < 0,001$ ) ou ibuprofeno ( $P = 0,008$ ), administrados isoladamente. Um quarto das crianças retornou ao normal em 48 horas e um terço, em cinco dias. Não foram observadas diferenças quanto a efeitos adversos. Os antitérmicos administrados conjuntamente mostraram-se a opção de menor custo, devido ao menor uso de serviços de atenção à saúde, o que redundou em menor gasto com transporte e menor absenteísmo dos pais ao trabalho.

A análise farmacoeconômica<sup>42</sup> desse estudo não evidenciou forte diferença de custo entre os três tratamentos, mas dados clínicos e de custo juntos mostraram que o uso de ambos os fármacos foi mais custo-efetivo.

## Uso de antitérmicos na prevenção de convulsões febris

Convulsões febris ocorrem em 2-5% das crianças nos Estados Unidos. Uma primeira convulsão febril acarreta baixo risco de mortalidade e morbidade e não se associa a qualquer dano cerebral. Somente uma minoria recorre e desenvolve epilepsia. Anticonvulsivantes podem prevenir a recorrência das convulsões, mas não alteram o risco de subsequente epilepsia.<sup>43</sup>

Apesar da difundida crença de que altas temperaturas se associam a convulsões, febre de breve duração e pouca intensidade (temperatura inferior a 40°C) correlaciona-se com risco de recidivas de convulsões. Tal crença ocasiona a instalação imediata de terapia antitérmica, pelo medo de alcançar altos níveis de temperatura, mesmo em crianças sem risco adicional para convulsões.<sup>31,44</sup>

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e realizado em 231 crianças<sup>45</sup> avaliou a eficácia de altas doses de diferentes antipiréticos na prevenção de recorrência por dois anos após uma primeira convulsão febril. Após 8

horas de uma administração retal de diclofenaco ou placebo, usaram-se ibuprofeno, paracetamol ou placebo por via oral. Em 851 episódios febris, 89 incluíram uma convulsão. A recorrência ocorreu em 54 crianças (23,4%). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à prevenção das convulsões febris: 23,4% dos que receberam antipiréticos e 23,5% dos alocados a placebo

(diferença: 0,2; IC95%: -12,8 a 17,6;  $P = 0,99$ ).

Assim, é importante despendar tempo para aconselhar os pais, desestimulando seus medos e ansiedades, provocados pela ideia de convulsão, mediante informações que enfatizem o prognóstico normalmente benéfico da maior parte das convulsões febris.<sup>32</sup>

### Quadro 5 - Evidências contemporâneas sobre o uso de antitérmicos

- Todos os analgésicos não opioides têm igual eficácia no tratamento de dores agudas e crônicas de intensidade leve à moderada. Sua escolha baseia-se em segurança, conveniência de uso e facilidade de acesso.
- Para dores leves e moderadas, doses únicas de anti-inflamatórios não esteroides têm atividade analgésica comparável à de paracetamol. Dentre eles, ibuprofeno é a primeira escolha devido ao melhor perfil de segurança.
- Considerando a similar eficácia dos analgésicos não opioides no controle de dor e febre, escolher os que apresentam risco potencial mais previsível – consequentemente mais fácil de ser prevenido – atende aos preceitos do uso racional de medicamentos.
- Febre é sintoma, não doença, só precisando ser controlada quando compromete o estado geral do paciente.
- Antipiréticos não previnem o aparecimento de convulsões ou sua recorrência.
- Informações adequadas a pais e cuidadores podem evitar a fobia da febre.
- Esponjas mornas são sinérgicas com os medicamentos em relação à eficácia antitérmica, especialmente durante a latência do fármaco.
- Dipirona, por seus potenciais efeitos adversos, não deve ser primeira escolha em pacientes febris que possam ter acesso a alternativas igualmente eficazes e mais seguras.
- Doses terapêuticas de paracetamol são seguras em indivíduos normais, hepatopatas e alcoolistas.

## Referências

1. VERHAGEN, A. P. et al. Treatment of tension type headache: paracetamol and NSAIDs work: a systematic review. **Ned. Tijdschr. Geneesk.**, [S. l.], v. 154, A1924, 2010.
2. FERREIRA, M. B. C. Princípios gerais no tratamento de dor. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 214-230.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p.
4. ONG, C. K. S. et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clin. Med. Res.**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007.
5. SACHS, C. J. Oral analgesics for acute nonspecific pain. **Am. Fam. Phys.**, [S. l.], v. 71, p. 913-918, 2005.
6. TOMS, L. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004602.
7. WEIL, K. et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004487.
8. ROELOFS, P. D. D. M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD000396.
9. BUCKLEY, N.; EDDLESTON, M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. In.: **BMJ Clinical Evidence**, 2010. Web publication date: 04 Dec 2007 (based on March 2007 search).
10. MATTIA, C.; COLUZZI, F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). **Minerva Anestesiol.**, [S. l.], v. 75, n. 11, p. 644-653, 2009.
11. OSCIER, C. D.; MILNER, Q. J. W. Peri-operative use of paracetamol. **Anaesthesia**, [S. l.], v. 64, p. 64-72, 2009.
12. WANNMACHER, L. Paracetamol *versus* dipirona: como mensurar o risco? In: Opas. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, Brasília, v. 2, n. 5, abril 2005.
13. DERRY, C. et al. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD001548.
14. WAHBA, H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. **Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 24, p. 280-284, 2004.
15. EDWARDS, J. et al. Single dose oral aspirin for acute pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD002067.
16. EDWARDS, J. et al. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003227.
17. RAMACCIOTTI, A. S.; SOARES, B.; ATALLAH, A. N. Dipyron for acute primary headaches. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD004842.
18. EDWARDS, J. et al. Single dose dipyron for acute renal colic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003867.
19. HAMERSCHLAK, N.; CAVALCANTI, A.B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. **Med. J.**, São Paulo, v. 123, n. 5, p.247-249, 2005.
20. IBANEZ, L. et al. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, [S. l.], v. 60, n. 11, p. 821-829, 2005.
21. IBANEZ, L. et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. **Arch. Intern. Med.**, [S. l.], v. 165, n. 8, p. 869-874, 2005.
22. SCHONHOFER, P. S. Dipyron (Metamizol): Restored to Good Reputate? **Internistische Praxis**, [S. l.], v. 39, p. 184-185, 1999. Disponível em: <[http://www.sobravime.org.br/disc\\_dipirona.html](http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html)>
23. SCHÜLER-FACCINI, L. et al. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events. **Arch. Gynecol. Obstet.**, [S. l.], v. 279, n. 3, p. 293-297, 2009.
24. FERREIRA, M. B. C. Analgésicos não opioides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 342-378.

25. MCQUAY, H. J.; MOORE, R. A. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S. I.], v. 63, n. 3, p. 271-278, 2007.
26. MELLO, E. D. de. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/ Guanabara Koogan, 2010. p. 1160-1168.
27. GILARDÓN, E. O. A. La fiebre es solo hipertermia? **Boletín PROAPS – Remediar**, [S. I.], v. 2, n. 12, 2004. Disponível em: <www.femeba.org.ar/fundacion>. Acesso em: 24 nov. 2010.
28. ANTIPYRETIC drugs for children. **BMJ**, [S. I.], v. 333, p. 3-5, 2006.
29. MEREMIKWU, M.; OYO-ITA, A. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 10, 2010. Art. No. CD003676.
30. ALVES, J. G.; ALMEIDA, N. D.; ALMEIDA, C. D. Tepid sponging plus dipyron versus dipyron alone for reducing body temperature in febrile children. **Med. J.**, São Paulo, v. 126, n. 2, p. 107-111, 2008.
31. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Febre: mitos que determinam condutas. In: **Farmacoterapia baseada em evidências: temas selecionados**, Brasília, v.1, n. 9, ago. 2004. Disponível em: <www.opas.org.br/medicamentos/urm e www.saude.gov.br/sctie>. Acesso em: 24 nov. 2010.
32. BURKE, A.; SMYTH, E. M.; FITZGERALD, G. A. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 671-715.
33. PIERCE, C. A.; VOSS, B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. **Ann. Pharmacother**, [S. I.], v. 44. n. 3, p. 489-506, 2010.
34. SOUTHEY, E. R.; SOARES-WEISER, K.; KLEIJNEN, J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. **Curr. Med. Res. Opin.**, [S. I.], v. 25, n. 9, p. 2207-2222, 2009.
35. KOKKI, H.; KOKKI, M. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. **Clin. Drug Investig**, [S. I.], v. 30, n. 6, p. 375-386, 2010.
36. WONG, A. et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. **Clin. Pediatr.**, [S.I.], v. 40, p. 313-324, 2001.
37. GOZZOLI, V. et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. **Intensive Care Med.**, [S. I.], v. 30, p. 401-407, 2004.
38. DIAZ-QUIJANO, F. A.; VILLAR-CENTENO, L. A.; MARTÍNEZ-VEJA, R. A. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, [S. I.], v. 23, n. 10, p. 593-597, 2005.
39. MAYORAL, C. E. et al. Alternating antipyretics: is this an alternative? **Pediatrics**, [S. I.], v. 105, p. 1009-1012, 2000.
40. KRAMER, L. C. et al. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. **Clin. Pediatr.**, [S. I.], v. 47, n. 9, p. 907-911, 2008.
41. HAY, A. D. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. **Health Technol. Assess.**, [S. I.], v. 13, n. 27, p. 1-163, 2009.
42. HOLLINGHURST, S. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. **BMJ**, [S. I.], v. 337, p. a1490, 2008.
43. HEMAL, A.; KALRA, B. P.; GUPTA, V. Febrile seizures. **J. Indian. Med. Assoc.**, [S. I.], v. 108, n. 1, p. 36-38, 2010.
44. LUX, A. L. Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. **Brain Dev.**, [S. I.], v. 32, n. 1, p. 42-50, 2010.
45. STRENGELL, T. et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, [S. I.], v. 163, n. 9, p. 799-804, 2009.

Tema

9

## Uso Racional de Antidepressivos

Lenita Wannmacher

### Introdução

Distúrbios depressivos englobam depressão maior (em episódio único ou de forma recorrente), distímia (forma mais leve e crônica) e tipos não especificados de depressão. Observa-se que depressão pode ocorrer primariamente, sem definidos fatores desencadeantes, ou ser secundária a outras doenças e à senectude. Pode ter início precoce (antes de 21 anos), que, diferentemente da doença de início tardio, tem como fatores preditivos história de hipomania, alta recorrência, depressão atípica e história familiar de mania/hipomania. Excesso de sono e agitação psicomotora são sintomas distintivos. Nesses pacientes, estabilizadores de humor poderiam ter melhores resultados em longo prazo do que antidepressivos.<sup>1</sup>

Por suas características clínicas, depressão pode ser categorizada em melancólica, atípica, catatônica (grave e rara forma de depressão maior), pós-parto e distúrbio afetivo sazonal.

Considera-se que depressão seja ocasionada por menor liberação de monoaminas endógenas – serotonina, norepinefrina e dopamina – nas sinapses de neurônios cerebrais. Falta de norepinefrina relacionar-se-ia com perda de energia, atenção e interesse pela vida; a de serotonina explicaria ansiedade, obsessões e compulsões; a de dopamina ligar-se-ia à redução de atenção, motivação, prazer e interesse pela vida. O tratamento medicamentoso direciona-se fundamentalmente a essa causação. Outras explicações biológicas têm sido propostas: hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumentada liberação de cortisol; alteração de ritmo circadiano; privação de luz na depressão sazonal (meses de inverno); diminuição de estrógenos na menopausa; envolvimento de citocinas e nutrientes essenciais (vitaminas B12 e A, ácido fólico, magnésio e cobre).

Determinantes psicológicos (traços de personalidade e desenvolvimento, emocionalidade negativa e falta de autoestima) e cognitivos têm sido aventados, justificando abordagens psicoterápicas e cognitivo-comportamentais para tratamento.

Aspectos sociais não podem ser esquecidos, tais como pobreza, isolamento social, mau funcionamento familiar e negligência ou abuso infantis. Em levantamento norte-americano, baixo estado socioeconômico associou-se a pobres desfechos pós-tratamento de depressão, atribuídos a diferenças em qualidade de atendimento, além de outros fatores de contraposição à eficácia dos tratamentos, como presença de estresse crônico.<sup>2</sup>

Identificar distúrbios de humor reveste-se de importância, na medida em que são comuns, sérios, incapacitantes e tratáveis. Costumam ocorrer mais em mulheres do que em homens, embora a diferença tenha se estreitado, provavelmente devido ao maior compartilhamento de papéis sociais entre homens e mulheres.<sup>3</sup>

Dentre as consequências da depressão maior, encontram-se aumento de morbidade, absenteísmo e reduzido desempenho laboral e escolar, diminuindo significativamente a produtividade dos indivíduos acometidos. Isso representa ônus econômico, acrescido do custo de consultas, gasto com medicamentos e eventuais hospitalizações. A mais grave consequência é o suicídio, geralmente não fatal.<sup>4</sup>

Aspecto a considerar é que os pacientes acometidos são frequentemente vistos por médicos generalistas, que devem estar alertas para a exteriorização dos distúrbios, desenvolver habilidade diagnóstica e reconhecer adequadas estratégias de tratamento.

O tratamento de distúrbios depressivos envolve medidas não medicamentosas e medicamentosas.

### Modalidades Terapêuticas

Em depressão grave, recomenda-se **eletroconvulsoterapia (ECT)**, única intervenção capaz de, aguda e emergencialmente, contrapor-se à depressão em pacientes que tentam suicídio ou têm grande risco de perpetrá-lo.<sup>5</sup> Nessa condição, tal procedimento supera a farmacoterapia, pois os antidepressivos têm latência prolongada.<sup>6</sup>

Meta-análise Cochrane<sup>7</sup> de 23 estudos – que compararam **exercício** a não tratamento ou intervenção controle – mostrou benefício clínico daquela medida (diferença média: – 0,82; IC95%: – 1,12 a – 0,51). Porém, ao serem incluídos somente três ensaios com adequada randomização, cegamento para a condição experimental e análise por intenção de tratar, a diferença média foi de – 0,42 (IC95%: – 0,88 a 0,03), com efeito moderado e não significativo.

**Intervenções psicológicas** breves (16 a 20 sessões), incluindo terapia cognitiva, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal, também foram avaliadas.

Em revisão do *BMJ Clinical Evidence*,<sup>8</sup> englobando sete revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado, as duas modalidades terapêuticas psicológicas consideradas definitivamente benéficas em adultos com depressão maior de grau leve e moderado foram terapia cognitiva e psicoterapia interpessoal, sem que se demonstrasse redução na frequência das recidivas.

Em crianças e adolescentes a depressão costuma ser responsiva a terapias psicológicas. Ensaio clínico randomizado (n=316)<sup>9</sup> alocou adolescentes para receber preventivamente programa cognitivo-comportamental ou cuidado convencional. Durante o seguimento, houve menor incidência de episódios depressivos nos adolescentes submetidos ao programa em comparação aos que receberam cuidados usuais (21,4% vs. 32,7%; HR= 0,63; IC95%: 0,40–0,98). Isso se verificou em adolescentes cujos pais não apresentavam depressão. Ao contrário, naqueles com pais em vigência de depressão, a intervenção não foi mais eficaz em prevenir incidência de depressão do que o procedimento controle (31,2% vs. 24,3%; HR= 1,43; IC95%: 0,76–2,67).

Meta-análise<sup>10</sup> de 15 estudos realizados em adultos examinou os resultados de tratamentos psicológicos executados em serviços de atenção primária, verificando tamanho médio de efeito estandardizado de 0,31 (IC95%: 0,17–0,45), o qual correspondeu a NNT de 5,75. Quando o tratamento foi prescrito por médicos generalistas, o efeito foi maior (d = 0,43; NNT de 4,20).

**Fitoterapia** é outra modalidade de tratamento, tendo sido estudado o extrato da erva de são joão (*Hypericum perforatum*), considerado alternativa para tratamento de depressão leve e moderada.<sup>11</sup> Esse extrato, como monoterapia, tem adequado perfil de segurança, mas potencial de relevantes interações com outros fármacos.

Em revisão sistemática Cochrane<sup>12</sup> de 29 estudos (n=5489), o extrato comparado a placebo (18 estudos) mostrou discreta superioridade, mas os resultados foram heterogêneos. Ensaios

comparativos com antidepressivos usuais (tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina – ISRS) foram mais homogêneos, não se evidenciando diferença de eficácia, mas menor suspensão de tratamento devida a efeitos adversos.

Meta-análise<sup>13</sup> de 13 estudos controlados por placebo comparou eficácia e tolerabilidade de *Hypericum perforatum* com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), não mostrando diferenças significativas em relação à resposta clínica (RR= 0,99; IC95%: 0,91–1,08; P=0,83), remissão (RR=1,1; IC95%: 0,90–1,35; P=0,35), redução média de escores de escala de Hamilton em relação aos valores basais (RR=0,32; IC95%: –1,28–0,64; P=0,52) e efeitos adversos (RR= 0,85; IC95%: 0,7–1,04; P=0,11).

**Massagem**, como estratégia usada em indivíduos deprimidos, também foi avaliada por meta-análise<sup>14</sup> de 17 estudos (n=786) de moderada qualidade, a qual mostrou significativa eficácia da terapia em relação ao controle de sintomas depressivos. No entanto, a heterogeneidade dos estudos não permite generalizar resultados.

Medicamentos antidepressivos classificam-se em tricíclicos; atípicos; inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), norepinefrina, serotonina e norepinefrina, serotonina, norepinefrina e dopamina; inibidores da monoamina oxidase A; lítio.<sup>15</sup>

Desses, a Renome 2010 contempla cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina e cloridrato de nortriptilina, como representantes dos tricíclicos (ADT). Inclui fluoxetina, inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Ainda lista carbonato de lítio, predominantemente considerado como medicamento antimania, mas que também é usado em depressão de pacientes com distúrbio bipolar. Os demais fármacos selecionados (carbamazepina e ácido valproico) são estabilizadores do humor, geralmente coadjuvantes da terapia antimania. Todos são medicamentos sujeitos a controle especial.<sup>16</sup>

## Seleção

Os antidepressivos de uso corrente têm similar eficácia quando comparados entre si, bem como similar velocidade de início de resposta clínica (duas a três semanas de latência). Diferem quanto à incidência de efeitos indesejáveis, a qual costuma ser menor nos agentes mais seletivos (ISRS, por exemplo).

A escolha de um antidepressivo leva em conta eficácia, segurança, tolerabilidade, toxicidade em superdosagem, resposta prévia do paciente ou de um familiar a um determinado agente, experiência do médico no manejo de um dado representante, ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de

alguns dos efeitos adversos e custo. Na prática clínica, pacientes com depressão leve e moderada são menos tolerantes a efeitos adversos. Já nos gravemente deprimidos, a falta de eficácia é o aspecto a ser mais fortemente considerado.

Seja qual for o agente selecionado, uma vez obtida a resposta terapêutica, o tratamento deve ser continuado, pois se demonstra diminuição de recidivas em um a três anos em comparação a placebo, e redução à metade no risco absoluto de recorrência em comparação à suspensão de tratamento. Esse benefício deve ser sopesado com potenciais efeitos adversos, como cardiotoxicidade.<sup>6</sup>

Em caso de não resposta com doses adequadas de determinado antidepressivo, deve-se, em primeiro lugar, verificar a adesão do paciente ao tratamento. Se essa for boa, o diagnóstico deve ser reconsiderado, sendo pesquisadas comorbidades. Se o tratamento medicamentoso for ainda conveniente, pode-se substituir o primeiro fármaco por outro de diferente mecanismo de ação. Se ainda assim não houver sucesso, pode-se adicionar lítio ao fármaco inicial.

Outra alternativa consiste na combinação de antidepressivo com antipsicótico, o que seria compreensível na depressão atípica, mais comumente resistente ao tratamento-padrão. Meta-análise<sup>17</sup> de cinco estudos investigou a resposta de pacientes atendidos em ambulatório à combinação de olanzapina/fluoxetina dada por oito semanas em comparação àquelas obtidas com monoterapia de cada um dos fármacos associados. A redução de escores de escala específica para depressão foi significativamente maior com a combinação do que com cada fármaco isoladamente ( $P < 0,001$  para ambas as comparações).

A seguir, discutem-se as peculiaridades dos antidepressivos para tratamento de depressão maior de pacientes em diferentes condições.

## Uso em adultos

Revisão sistemática Cochrane<sup>18</sup> de 14 estudos controlados por placebo avaliou eficácia e segurança de antidepressivos (ADT e ISRS) em pacientes deprimidos até 65 anos de idade, atendidos em serviços de atenção primária. Ambas as classes de antidepressivos superaram o placebo, com NNTs médios de nove e sete, respectivamente, para ADT e ISRS. Efeitos adversos foram previsivelmente maiores com os fármacos, com NND de 4 a 30 para ADT e 20 a 90 para ISRS. Isso mostra a similar eficácia entre eles, com maior perfil de segurança de ISRS.

Outra revisão Cochrane<sup>19</sup> verificou que amitriptilina foi tão eficaz quanto os demais antidepressivos (ADT, ISRS e compostos novos),

mas apresentou mais efeitos adversos. Comparativamente aos ISRS, foi menos bem tolerada, com consequente maior abandono de tratamento.

Revisão sistemática Cochrane<sup>20</sup> evidenciou diferenças estatisticamente significativas de eficácia e tolerabilidade entre fluoxetina e outros antidepressivos seletivos, porém sem implicações definitivas na prática clínica. Fluoxetina foi mais bem tolerada do que ADT como grupo, particularmente em relação à amitriptilina e imipramina.

Em casos mais graves, ADT têm maior indicação. Esses agentes também são utilizados em distúrbios de ansiedade, como o obsessivo-compulsivo e as manifestações fóbicas. Em casos de depressão maior leve e moderada, são preferidos ISRS porque apresentam mais favorável perfil de efeitos adversos.

Como qualquer fármaco, os antidepressivos apresentam efeitos adversos, dos quais o risco de suicídio tem sido muito discutido. Meta-análise<sup>21</sup> de 372 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo ( $n = 99.231$  adultos) verificou que antidepressivos prescritos para indicações não psiquiátricas muito raramente se associaram a comportamento e ideação suicidas. Em pacientes sob uso de antidepressivos para indicações psiquiátricas, o risco se associou à idade, declinando à medida que esta avançava. Comparativamente ao placebo, o risco de ideação e de comportamento suicida foi maior em adultos com menos de 25 anos. Provavelmente a neutralização do risco em idades mais avançadas se relacione com maiores cuidados de proteção.

## Uso em crianças e adolescentes

Nesta faixa etária, a depressão tem início mais insidioso e se manifesta predominantemente por irritabilidade, ao invés de tristeza. Associa-se a outras condições, tais como ansiedade, distúrbio de conduta, hipermotricidade e problemas de aprendizagem. Pode afetar 2% das crianças (6–12 anos) e 4–8% dos adolescentes (13–18 anos), com pico de incidência em torno da puberdade. Na pré-adolescência, meninos e meninas são igualmente afetados pela doença. Porém, predominam meninas entre os adolescentes. Depressão em crianças é atribuída à combinação de vulnerabilidade genética, experiências negativas durante o desenvolvimento precoce e exposição a estresse. Ensaios que pesquisam resultados de tratamento mostram alta resposta a placebo nessa faixa etária, sugerindo que a depressão infantil seja processo autolimitado. Porém, cerca de 40% das crianças afetadas apresentam recorrência, um terço delas tenta suicídio, e 3–4% morrem por suicídio. Filhos de pais deprimidos apresentam duas a três vezes mais risco de desenvolver distúrbio depressivo.<sup>22</sup>

O diagnóstico de depressão na infância nem sempre é adequadamente feito, ou, por vezes, sequer suspeitado.

Desde a introdução de ISRS em 1990, têm-se descrito efeitos adversos desses antidepressivos, na infância e na adolescência, sendo ideação suicida e alterações de comportamento os mais sérios dentre eles. Por isso, se privilegiam terapias psicológicas (cognitivo-comportamental, interpessoal ou familiar), prescrevendo medicamentos só quando houver depressão moderada ou grave, sob estrito monitoramento de efeitos adversos e com terapia psicológica coadjuvante. Não há indicação de emprego de ISRS em depressão leve. Em ensaios clínicos, fluoxetina foi o único antidepressivo cujos benefícios equilibraram riscos.<sup>23</sup>

Meta-análise<sup>24</sup> de 15 estudos em crianças com depressão maior mostrou favorável resposta a antidepressivos, correspondendo a NNT de 10 (IC95%: 7 a 15), enquanto ideação/tentativa suicida em ensaios controlados por placebo ocorreu em 0,9% (IC 95%: - 0,1% a 1,9%). Para crianças com idade inferior a 12 anos, somente fluoxetina superou o placebo.

Meta-análise Cochrane<sup>25</sup> de 10 ensaios clínicos randomizados evidenciou que crianças e adolescentes respondiam ao tratamento com ISRS em 8–12 semanas (RR=1,28; IC95%: 1,17–1,41), mas também ocorreu aumento de risco de ideação/comportamento suicida (RR=1,80; IC95%: 1,19–2,72). Fluoxetina foi o único antidepressivo que consistentemente (três estudos) reduziu sintomas de depressão tanto em crianças como em adolescentes. Ocorrência de efeitos adversos foi maior nos pacientes que faziam uso de ISRS. Os autores alertaram para o fato de crianças atendidas clinicamente serem mais propensas a risco de suicídio comparativamente às participantes de estudos. Não está claro se uso de ISRS pode levar a risco de suicídio completo, o que seguramente pode ocorrer com depressão não tratada.

## Uso em depressão perinatal

Depressão gestacional e depressão pós-parto são agora designadas como depressão perinatal, período que se inicia mais frequentemente no terceiro trimestre gestacional e continua até três meses após o parto. Seus sintomas são similares aos da depressão em outras fases da vida, adicionados de culpa pela incapacidade de cuidar adequadamente do recém-nascido. De fato, depressão não tratada compromete ligação mãe-filho, desenvolvimento cognitivo e emocional do recém-nascido, amamentação e outros cuidados exigidos pela criança. A maioria dos episódios de depressão perinatal resolve-se espontaneamente dentro de três a seis meses, mas uma em cada

quatro mães afetadas permanece deprimida no aniversário de um ano de seu filho.<sup>26</sup>

O balanço entre os efeitos nocivos da depressão perinatal *versus* os do tratamento com antidepressivos sobre o recém-nascido, especialmente associados a ISRS, é difícil de ser feito com base nos estudos contemporâneos. Os resultados sobre risco de malformações congênitas maiores e de outras complicações ao nascimento são controversos. Apesar disso, recomenda-se prescrição de antidepressivos somente quando a doença é grave ou há história prévia de depressão. O uso desses medicamentos, durante a amamentação, não se associou a efeitos nocivos no lactente.<sup>27</sup>

Dentre os ISRS, a fluoxetina mostrou-se mais eficaz em comparação a placebo. Agentes tricíclicos apresentaram resultados similares aos dos ISRS. Apesar de insuficientes dados, revisores do *BMJ Clinical Evidence* consideram esses antidepressivos como tendo benefício provável em depressão perinatal.<sup>26</sup>

Nesta condição, medidas não medicamentosas têm sido preconizadas. Intervenção com visitantes treinados – capazes de identificar depressão pós-parto, informar adequadamente a puérpera e dar-lhe suporte psicológico – mostrou-se benéfica em 6–12 meses em comparação ao cuidado usual.<sup>28</sup>

## Uso em idosos

A incidência de depressão é alta em idosos, caracterizando-se por múltiplas e frequentes queixas físicas, irritação e tendência a ilusões. A inconformidade com as limitações impostas pela idade pode induzir seu desenvolvimento. Nessa faixa etária, a depressão se associa a situações e estilos de vida (diminuição de atividades diárias, morte de pessoas próximas, abandono ou falta de solicitude de familiares, moradia em casas geriátricas). Também influenciam doenças próprias da idade e medicamentos usados por elas.

No Brasil, a prevalência estimada de depressão em idosos é alta. Meta-análise<sup>29</sup> de 17 estudos (n= 15491 idosos) mostrou taxas de 7% para depressão maior, 26% para sintomas depressivos clinicamente significativos (SDCS) e 3,3% para distímia. As duas primeiras condições se associaram significativamente com doenças cardiovasculares.

Meta-análise<sup>30</sup> de 24 estudos transversais e sete coortes prospectivas, realizados em pessoas a partir de 60 anos, verificou associação entre depressão e acidente vascular cerebral, doença cardíaca ou pulmonar crônicas, perda de audição e de visão.

Outra meta-análise<sup>31</sup> mostrou que idosos com doença crônica tiveram maior risco de depressão em comparação àqueles sem doença crônica (RR= 1,53; IC95%: 1,20-1,97).

Em quadros agudos, o tratamento da doença é similar ao de outras faixas etárias, com o cuidado de usar medicamentos com menor potencial de efeitos adversos e de interações medicamentosas. Abordagens psicológicas e exercício são importantes na manutenção. Terapias ocupacionais e de sociabilização mostram-se benéficas, prevenindo a síndrome do desuso.<sup>32</sup> A ênfase nas medidas não medicamentosas em idosos beneficia a redução de efeitos adversos e interações medicamentosas, já que habitualmente ocorre polifarmácia nessa faixa etária.

## Prescrição

Uma vez selecionado o antidepressivo, é preciso definir seu esquema de administração.

### Tricíclicos (ADT)<sup>15</sup>

Inicia-se o tratamento com pequenas doses, incrementando-as gradualmente, por esquema de teste. Resposta prévia do paciente pode servir de guia para o tratamento em curso.

Os níveis séricos só se tornam estáveis após vários dias de uso, mesmo que as doses sejam constantes. Embora isso aconteça, concorrendo para a latência observada em relação à resposta antidepressiva, efeitos adversos podem ser precoces. Seu surgimento, aliado à ausência de resposta positiva, pode levar a abandono do tratamento. Evitam-se efeitos adversos iniciais com fracionamento da dose diária. Incrementos iniciais se fazem a cada dois dias e, depois, semanalmente, pois há que esperar o estado de equilíbrio plasmático. Com ADT, geralmente o efeito ideal é obtido com doses diárias não inferiores a 150mg. Nos idosos, mais

suscetíveis a efeitos adversos, as doses iniciais devem corresponder à metade das empregadas nos adultos. Nesses pacientes, o tratamento antidepressivo só determina efeito ótimo após seis semanas. Alterações metabólicas e físicas próprias da idade precisam ser levadas em consideração.

Não se deve descartar resposta farmacológica — e, com isso, substituir o agente originalmente dado — antes que transcorra o período de latência (duas a três semanas).

A duração de tratamento, feito com doses convencionais e toleradas pelo paciente, costuma ser de quatro a seis semanas ou até o paciente tornar-se assintomático. Mantém-se o tratamento com a mesma dose até completar quatro a seis meses para consolidar a remissão. Considera-se continuar o tratamento, além desse tempo, para reduzir risco de recidiva em paciente que teve dois ou mais episódios nos últimos cinco anos. A suspensão do antidepressivo tricíclico deve ser lenta e gradual, para evitar sintomas de retirada (tontura, cefaleia, parestesias, náusea, ansiedade e irritabilidade).

### Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)<sup>15</sup>

São administrados na dose recomendada, após um ou poucos dias de uso de menor dose. A duração de tratamento com ISRS é a mesma de ADT, porém alguns fármacos podem ser suspensos de uma só vez (fluoxetina, por exemplo), enquanto outros necessitam de retirada gradual (venlafaxina, por exemplo). Em alguns pacientes com doença recidivante, terapia por longos períodos ou mesmo por toda a vida deve ser considerada.

Todos os antidepressivos são administrados preferencialmente por via oral.

## Referências

1. BENAZZI, F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**, [S. l.], v. 33, p. 86–93, 2009.
2. ROY-BYRNE, P. P. et al. Low socioeconomic status and mental health care use among respondents with anxiety and depression in the NCS-R. **Psychiatr. Serv.**, [S. l.], v. 60, p. 1190–1197, 2009.
3. SEEDAT, S. et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Arch Gen Psychiatry**, [S. l.], v. 66, p. 785–795, 2009.
4. NOCK, M. K. et al. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. **PLOS. Med.**, [S. l.], v. 6, p. e1000123, 2009.
5. PAYNE, N. A.; PRUDIC, J. Electroconvulsive therapy: part II: a biopsychosocial perspective. **J. Psychiatr. Pract.**, [S. l.], v. 15, p. 369–390, 2009.
6. BARBUI, C. et al. Depression in adults: drug and physical treatments. In.: **BMJ Clinical Evidence 2010**. Web publication date: 15 Jun 2007 (based on April 2006 search).
7. MEAD, G. E. et al. Exercise for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD004366.
8. BUTLER, R. et al. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. **BMJ Clinical Evidence 2009**. Web publication date: 15 Aug 2007 (based on April 2006 search).
9. GARBER, J. et al. Prevention of Depression in At-Risk Adolescents. A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, [S. l.], v. 301, n. 2215-2224, 2009.
10. CUIJPERS, P. et al. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. **Br. J. Gen. Pract.**, [S. l.], v. 59, n. 559, p. e51–60, 2009.
11. SARRIS, J.; KAVANAGH, D. J. Kava and St. John's wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. **J. Altern. Complement. Med.**, [S. l.], v. 15, p. 827–836, 2009.
12. LINDE, K.; BERNER, M. M.; KRISTON, L. St John's wort for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD000448.
13. RAHIMI, R.; NIKFAR, S.; ABDOLLAHI, M. Efficacy and tolerability of hypericum perforatum in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 118-127, 2009.
14. HOU, W. H. et al. Treatment effects of massage therapy in depressed people: a meta-analysis. **J. Clin. Psychiatry**, [S. l.], v. 71, n. 7, p. 894–901, 2010.
15. WANNMACHER, L. Antidepressivos e lítio. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 741–757.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 250 p.
17. TOHEN, M. et al. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. **J. Clin. Psychiatry**, [S. l.], v. 71, n. 4, p. 451–462, 2010.
18. ARROLL, B. et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD007954.
19. GUAIANA, G.; BARBUI, C.; HOTOPF, M. Amitriptyline for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD004186.
20. CIPRIANI, A. et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD004185.
21. STONE, M. et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. **BMJ**, [S. l.], v. 339, p. b2880, 2009.

22. HAZELL, P. Depression in children and adolescents. In: **BMJ Clinical Evidence 2010**. Web publication date: 7 Jan 2009 (based on April 2008 search).
23. MAYOR, S. Psychological therapy must accompany antidepressants in young people. **BMJ**, [S. l.], v. 331, p. 714, 2005.
24. BRIDGE, J. A. et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA**, [S. l.], v. 297, p. 1683–1696, 2007.
25. HETRICK, S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 10, 2010. Art. No. CD004851.
26. CRAIG, M.; HOWARD, L. Postnatal depression. In: **BMJ Clinical Evidence 2009**. Web publication date: 26 Jan 2009 (based on May 2008 search).
27. WANNMACHER, L. Depressão perinatal. Farmacoterapia Baseada em Evidência. **Temas selecionados**, Brasília, OPAS, v.4, n. 11, 2007. Disponível em: <[http://www.opas.org.br/medicamentos/temas\\_documentos](http://www.opas.org.br/medicamentos/temas_documentos)>. Acesso em: 8 dez. 2010.
28. MORRELL, C. J. et al. Clinical effectiveness of health visitor training in psychologically informed approaches for depression in postnatal women: pragmatic cluster randomised trial in primary care. **BMJ**, [S. l.], v. 338, p. a 3045, 2009.
29. BARCELOS-FERREIRA, R. et al. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. **Int. Psychogeriatr.**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 712–726, 2010.
30. HUANG, C. Q. et al. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. **Ageing Res. Rev.**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 131–141, 2010.
31. CHANG-QUAN, H. et al. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. **Age Ageing**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 23–30, 2010.
32. HATTORI, H. Depression in the elderly. **Nippon Ronen Igakkai Zasshi**, [S. l.], v. 45, p. 451–461, 2008.



Tema

10

## Uso Racional de Contraceptivos Hormonais Orais

Jaqueline Neves Lubianca e Lenita Wannmacher

### Introdução

A anticoncepção é amplamente realizada no mundo inteiro. No Brasil, o uso de métodos anticoncepcionais cresceu acentuadamente ao longo das últimas décadas, alcançando, em 2006, 80,6% no grupo de mulheres com idades entre 15 e 44 anos (8.707 entrevistas em 2006), segundo a terceira edição (2006) da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS). Apenas dois métodos — a pílula e a esterilização feminina — responderam por mais de dois terços da contracepção. Dados da PNDS 2006 revelaram aumento na prevalência do uso de anticoncepcionais e de outros métodos contraceptivos (como vasectomia e preservativo) e redução significativa da prevalência da esterilização feminina em comparação aos dados da PNDS 1996. Em 2006, a escolha do método contraceptivo mostrou-se influenciada pela renda. Na classe de mais baixa renda e nas mulheres de menor escolaridade, ainda predominam o não uso de qualquer método (26,3%) e a esterilização feminina (32,3%). O uso de anticoncepcionais ocorreu em 27,4% de todas as mulheres em conjunto. Outros métodos (DIU, diafragma, injeções e outros) foram escolhidos por 7%.<sup>1</sup>

Entretanto, em faixas etárias mais jovens, o controle da natalidade ainda é um problema. Em 2005, do total de 3.030.211 nascidos vivos no Brasil, 21,82% correspondiam a mães com idade entre 10 e 19 anos de idade, comprovando a falta de orientação e de adesão aos métodos anticoncepcionais entre adolescentes.<sup>2</sup>

A eficácia da contracepção (resultado obtido quando o uso ocorre em condições ideais) e sua efetividade (resultado do uso corrente, tanto correto como incorreto) podem ser expressas por meio do índice de Pearl, correspondente ao número de gestações (falha) ocorridas em 100 mulheres que utilizaram sistematicamente o método durante um ano.

Os anticoncepcionais orais (AO) têm sido objeto de contínua investigação, pois constituem o mais efetivo método reversível e o de maior prevalência de uso dentre as medidas medicamentosas. A eficácia e a continuidade de uso, verificadas em ensaios clínicos controlados, costumam ser

maiores que as observadas na prática diária. Isso se deve a que os primeiros se processam em locais escolhidos, com pacientes selecionadas e em condições de vigilância rigorosas.

Os AOs compreendem combinações de estrógenos e progestógenos (AOs combinados, por exemplo: etinilestradiol + levonorgestrel) e aqueles que só contêm progestógenos (AOs agentes progestogênicos, por exemplo: levonorgestrel e noretisterona). Esses representantes foram os listados na Rename 2010.<sup>3</sup>

Contemporaneamente não mais se discute a eficácia desses fármacos, mas ainda se polemiza a respeito de efeitos adversos (como tromboembolismo venoso)<sup>4</sup> e sobre as “novas gerações” de contraceptivos orais.<sup>5</sup>

O objetivo desta revisão é orientar a prescrição racional de AO, capacitando o leitor a escolher o composto mais adequado para cada paciente, considerando os benefícios não contraceptivos e os potenciais riscos às usuárias. As evidências disponíveis sobre vantagens potenciais de cada formulação e seu perfil de efeitos adversos são apresentadas e discutidas para fundamentar a escolha desses fármacos.

### Anticoncepcionais Orais Combinados

Anticoncepcionais orais combinados (AOC) são formulações que associam etinilestradiol (EE) a diversos progestógenos. Se a concentração dos dois hormônios for a mesma em todos os comprimidos da cartela, eles são monofásicos, do contrário serão bifásicos (duas concentrações) ou trifásicos (três concentrações). Os bi/trifásicos não apresentam nenhuma vantagem em relação aos monofásicos, não havendo justificativas plausíveis para seu emprego.<sup>6,7</sup> A eficácia dos anticoncepcionais orais combinados é de 99,9% e sua efetividade varia entre 97-98%.

A classificação dos AOs em gerações, frequentemente adotada, parece variar

substancialmente, não havendo consenso entre diferentes publicações. Essa classificação parece ter razões puramente cronológicas e comerciais (momento do lançamento do produto no mercado farmacêutico), referindo-se à dose de EE e tipo de progestógeno ou a tipo de progestógeno

unicamente ou, ainda, não apresentando definição clara (Quadro 1).<sup>8</sup> Pela discordância de informações, é preferível conhecer as diferentes combinações e suas respectivas dosagens hormonais. Aspecto mais consensual é preferir menores concentrações de EE.

## Quadro 1 - Classificação dos AOCs em gerações

**Primeira geração:** AO com 50µg ou mais de EE, geralmente combinado com estranas.

**Segunda geração:** AO com 35-30µg de EE, associado a levonorgestrel ou norgestrel.

**Terceira geração:** AO com 30µg ou menos de EE, associado a desogestrel, gestodeno ou norgestimato.

**AOC não classificados em gerações:** acetato de ciproterona e drospirenona.

## Benefícios não contraceptivos dos AOCs

### Em redução de duração/volume menstrual

Com o uso de AOC, o sangramento uterino deveria ser sempre previsível e de menor duração, pois o que ocorre após o término da cartela não é sangramento menstrual. A concentração hormonal presente no AOC bloqueia a produção de hormônios pelo ovário, suprimindo o crescimento do endométrio. Ocorre apenas pequeno crescimento endometrial secundário à presença de etinilestradiol (EE).

Quando se suspende a pílula ao término da cartela, a falta de EE provoca efeito de retirada sobre o endométrio que descama, causando sangramento. Concentrações muito baixas de estrógeno são incapazes de gerar qualquer estímulo sobre o endométrio. Então, ao longo do tempo, predomina o efeito progestogênico, gerando atrofia. Pílulas combinadas com 15µg de EE frequentemente não induzem sangramento de retirada.

Revisão sistemática<sup>9</sup> de 17 artigos publicados entre 1986 e 2006 descreveu padrões de sangramento, segundo critérios da OMS, em mulheres saudáveis usando AO. A maioria dos estudos mostrou que usuárias de AO têm maior número de dias com sangramento/*spotting* no primeiro período de referência (primeiros 90 dias), o qual diminui progressivamente no 4º período de referência (final do primeiro ano).

### Em redução de menorragia

Menorragia (intenso sangramento menstrual) é condição benigna, apesar de ser debilitante do ponto de vista de saúde e social. Medicamentos para reduzir sangramento excessivo incluem

inibidores de prostaglandinas, antifibrinolíticos, AOC e outros hormônios. AOC supostamente ofereceriam o benefício de produzir descamação regular de um endométrio mais fino, assim tratando a menorragia. Revisão Cochrane<sup>10</sup> de um estudo de delineamento cruzado com dados do primeiro período de tratamento (ciclos 3 e 4) de 45 mulheres não mostrou diferença significativa entre tratamentos feitos com ácido mefenâmico, danazol, naproxeno e AOC. Devido ao tamanho do estudo, não houve suficiente evidência para testar a eficácia de AOC nesta condição.

Apesar de a experiência clínica e o raciocínio fisiopatológico apontarem para provável efeito de AOC sobre sangramento menstrual aumentado, não existem estudos adequados para confirmação desse efeito.

### Em redução da dismenorrea

Dismenorrea é queixa ginecológica comum. Postula-se que a mesma responda favoravelmente à inibição da ovulação, por afinamento do endométrio e menor produção de prostaglandinas, com redução de contratilidade uterina e cólica. Estudos epidemiológicos sugeriram que AOC (em doses menores do que 35µg) poderiam tratar efetivamente essa condição. Revisão Cochrane<sup>11</sup> de dez estudos bastante heterogêneos (6 comparando diferentes AOC a placebo e 4 comparando diferentes concentrações de AOC) evidenciou melhora das cólicas com uso de AOC em baixa e média dosagem de estrógeno (7 estudos; n=497 mulheres; OR= 2,01; IC95%: 1,32-3,08) em comparação a placebo. Análise de sensibilidade, removendo estudos com problemas metodológicos, manteve a significância do benefício do tratamento (OR= 2,99; IC95%: 1,76-5,07). Não se evidenciou

diferença entre os vários AOCs pesquisados. Concluiu-se pela limitada evidência de benefício com uso de AOC de baixa e média concentração no tratamento de dismenorrea.

### Em redução de risco de câncer de endométrio

O uso prolongado de AOC diminui o risco de câncer de endométrio por ter efeito predominante de atrofia endometrial. A redução de inflamação no endométrio pode também explicar a menor incidência de carcinoma endometrial em usuárias desses contraceptivos.<sup>12</sup> Em estudo de coorte,<sup>13</sup> usos corrente e recente (menos de 5 anos da suspensão) da pílula significativamente associaram-se à redução de risco (RR=0,58; IC95%: 0,42-0,79) de câncer de endométrio em comparação a mulheres que nunca usaram AOC.

### Em redução de câncer de ovário

Emprego de AOC associa-se à redução significativa de risco de câncer de ovário, provavelmente por inibir a ovulação. Na coorte inglesa,<sup>13</sup> o uso prolongado da combinação hormonal associou-se significativamente ao risco reduzido de câncer de ovário (RR=0,38; IC95%: 0,16-0,88). Analisando o tempo decorrido desde o último uso de AOC, verificou-se que a proteção relativa a câncer ovariano prolongou-se até 15 anos após a suspensão. Com intervalos maiores de tempo, a redução não foi mais estatisticamente significativa.

### Em redução do câncer de intestino grosso ou reto

Na mesma coorte,<sup>13</sup> AOC associou-se significativamente à redução de 28% (RR=0,72; IC95%: 0,58 - 0,90) no risco de câncer de cólon/reto, mesmo após ajuste para idade, paridade, fumo, nível social e uso de terapia de reposição hormonal. A força do estudo está em ter incluído mais de um milhão de mulheres/ano de observação, com

seguimento médio de 36 anos. Praticamente todas as mulheres no momento da análise eram pós-menopáusicas, idade na qual a maioria dos tumores começa a incidir, fornecendo grande número de eventos para análise. A duração média de uso do AOC foi de 44 meses.

### Em redução de outros tumores malignos e dos tumores ginecológicos agrupados

Na coorte<sup>13</sup> acima descrita, encontrou-se redução de 12% no risco de qualquer câncer entre usuárias de AOC (RR =0,88; IC95%: 0,83 - 0,94) e de 29% nos tumores ginecológicos principais (RR=0,71; IC95%: 0,60 - 0,85).

### Em melhora de acne e hirsutismo

Emprego de AOC, por meio de diferentes mecanismos hormonais, apresenta potencial para melhorar acne e hirsutismo em usuárias.

Revisão Cochrane de 25 estudos<sup>14</sup> comparou AOC *versus* placebo e outras terapias ativas para tratamento de acne. AOC reduziram número e gravidade de lesões de acne comparativamente a placebo. Comparações entre diferentes tipos de progestógenos e diferentes concentrações não produziram claras diferenças.

Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo<sup>15</sup> randomizou mulheres com acne facial leve e moderada para receber etinilestradiol (EE)/dienogeste (n=525), EE/acetato de ciproterona (n=537) ou placebo (n=264) por 6 ciclos. As duas combinações produziram efeitos similares sobre redução das taxas de lesões inflamatórias e foram superiores ao placebo.

Hirsutismo funcional requer tratamento crônico, cosmético ou farmacológico, este realizado com AOC e agentes antiandrogênicos.<sup>16</sup>

O Quadro 2 sumariza os principais benefícios não contraceptivos dos AOCs, incluindo nível de evidência e grau de recomendação para cada desfecho.

## Quadro 2 - Benefícios não contraceptivos de AOC

Benefícios	Nível de evidência	Grau de Recomendação
Redução de volume/duração de sangramento menstrual	III	C
Redução de menorragia	II	B
Redução de dismenorrea com AOC de baixa e média dosagem	I	B
Redução no risco de câncer de endométrio	IV	C
Redução no risco de câncer de ovário	IV	C
Redução no risco de câncer de intestino grosso e reto	IV	C
Redução no risco de qualquer câncer	IV	C
Melhora de acne	I	A

## Indicação e Seleção dos AOCs

AOC são preferentemente indicados para mulheres saudáveis, não fumantes, com menos de 35 anos de idade (categoria 1). Isso porque muitos dos efeitos nocivos desses fármacos se expressam predominantemente quando há condições adicionais de risco, como fumo (categorias 2, 3 ou 4, dependentemente de idade e intensidade

do tabagismo), idade além de 35 anos (categoria 2), obesidade (categoria 2) e hipertensão (categorias 3 ou 4).<sup>17,18</sup>

Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou critérios de elegibilidade para uso de AOC, de acordo com sua relação risco-benefício em diversas situações (Ver Quadro 3).<sup>18</sup>

### Quadro 3 - Critérios de elegibilidade de AOC em diferentes categorias de risco

**Categoria 1:** O método pode ser empregado sem restrições.

**Categoria 2:** O método pode ser empregado, pois as vantagens geralmente superam os riscos comprovados e possíveis.

**Categoria 3:** O método não deve ser empregado, a menos que o profissional de saúde julgue que a paciente possa usá-lo com segurança. Os riscos comprovados e possíveis superam os benefícios do método. Deve ser o método de última escolha e, caso seja utilizado, necessita acompanhamento rigoroso.

**Categoria 4:** O método não deve ser empregado, pois apresenta risco inaceitável.

O Quadro 4 explicita as situações que configuram as condições especiais para uso restrito ou não indicação de AOC, mesclando as diretrizes do

*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e da OMS.*<sup>17,18</sup>

**Quadro 4 - Diretrizes para uso de AOC em condições especiais**

Condição	ACOG	OMS
Tabagista com < 35 anos		Benefício > risco (Categoria 2)
Tabagista com > 35 anos	Cautela (independente do número de cigarros)	< 15 cigarros/dia: frequentemente risco > benefício (Categoria 3) > 15 cigarros/dia: risco inaceitável (Categoria 4) <b>Risco aumentado para AVE e IAM</b>
Obesidade (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )		Categoria 2
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) - Controlada (PAS de 140-159mmHg e PAD de 90-99mmHg)  - Não controlada (PAS ≥160mmHg e PAD ≥ 100mmHg)	Uso aceitável em mulheres com < 35 anos, sem evidência de dano vascular em órgãos-alvo.  Risco inaceitável	Risco frequentemente > benefício (Categoria 3)  Risco inaceitável (Categoria 4) <b>Risco aumentado para AVE e IAM</b>
História de AVE isquêmico, cardiopatia isquêmica, TVP, EP	Risco inaceitável, exceto em pacientes anticoagulados.	Risco inaceitável
Estados de hipercoagulabilidade	Contraindicado, pois há 8 vezes mais risco de TVP/ EP	
Diabetes melito	AOC de baixa dose pode ser empregado em diabéticas de tipo 1, < 35 anos, sem complicações e outros fatores de risco.	Benefício > risco, na ausência de dano em órgãos-alvo ou diabetes ≤ 20 anos de duração
Hipercolesterolemia	Risco aceitável se LDL-colesterol < 160mg/dl, na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, para AOC ≤ 35 µg EE  Considerar outro método contraceptivo, incluindo o progestógeno isolado, se LDL-colesterol > 160mg/dl e houver múltiplos fatores de risco	Razão benefício-risco depende de presença ou ausência de outros fatores de risco cardiovasculares (Categorias 2 ou 3)
Múltiplos fatores de risco cardiovasculares*		Risco geralmente > benefício ou risco inaceitável, dependendo do fator de risco (Categorias 3 ou 4)
Enxaqueca	Risco geralmente > benefício (2 a 3 vezes mais risco de AVE isquêmico, apesar do risco absoluto pequeno na ausência de outros fatores de risco).	Sem aura**: < 35 anos – benefício > risco (Categoria 2) > 35 anos – risco > benefício (Categoria 3) Com aura, independente da idade: risco inaceitável (Categoria 4)
Câncer de mama, doença atual	Risco inaceitável (ACOG, 2000)	Risco inaceitável
Doença passada, sem atividade por 5 anos	Risco inaceitável (ACOG, 2000)	Risco geralmente > benefício
História familiar de câncer de mama	Não contraindica AO, mesmo em portadoras da mutação BRCA1; pode haver benefício por efeito protetor do ovário.	Sem restrições ao uso (Categoria 1) (pequeno aumento de risco em portadoras de mutação BRCA1)
Lactação		Antes de 6 semanas - Categoria 4 Após 6 semanas - Categoria 3 <b>Indicação para AO só com progestógeno</b>
Cirrose		Compensada - Categoria 1 Descompensada - Categoria 4
Hepatite viral		Aguda - Categoria 3 ou 4 (depende da gravidade do caso) Se a paciente já fazia uso - Categoria 2 Crônica - Categoria 1

AVE – acidente vascular encefálico

IAM – infarto agudo do miocárdio

TVP – trombose venosa profunda

EP – embolia pulmonar

IMC – índice de massa corporal

\* Fatores de risco cardiovascular: fumo, diabetes, obesidade, HAS, história familiar de doença arterial coronariana precoce, HDL colesterol < 35mg/dl e triglicérides > 250mg/dl.

\*\* Aura: sintomas visuais, reversíveis, que duram de 5 a 60 minutos antes da cefaleia, manifestando-se como linha em ziguezague na periferia do campo visual, escotomas cintilantes, com perda parcial ou total do campo visual.

Paralelamente, a Comissão sobre Fertilidade e Saúde Materna da *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou que mulheres saudáveis com mais de 40 anos podem continuar usando anticoncepcionais orais, preferentemente com baixas concentrações de estrógenos e progestógenos de perfil de risco conhecido. Tal recomendação procura estimular o emprego de métodos reversíveis nos Estados Unidos.<sup>19, 20</sup>

A publicação do ACOG em 2006 também reforça essa recomendação para mulheres com mais de 35 anos, saudáveis e não fumantes, uma vez que grandes estudos norte-americanos de base populacional não evidenciaram aumento de risco de infarto do miocárdio em usuárias de menos de 50µg de etinilestradiol. Mulheres na perimenopausa poderiam, secundariamente, apresentar redução de sintomas vasomotores e de risco para câncer de endométrio e ovário com o emprego dos contraceptivos.

Por outro lado, sabendo-se que idade e obesidade são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares e para tromboembolismo venoso (marcadamente em usuárias de AO com mais de 39 anos), a razão risco-benefício deverá ser individualizada, particularmente em mulheres com sobrepeso.

Outro ponto a considerar seria o desconhecido excesso de risco de câncer de mama em mulheres entre 45-50 anos associado ao uso de AO, uma vez que ainda são escassas as publicações sobre o assunto. O ACOG sugere que, na ausência de melhor evidência, se assuma que o risco de câncer de mama decorrente do uso de AOC nessas mulheres seja semelhante ao encontrado com a terapia de reposição hormonal na menopausa.

Em relação à **seleção da formulação**, a combinação etinilestradiol + levonorgestrel tem comprovada eficácia e algumas vantagens comparativas em termos de segurança. Não existe justificativa para o emprego de compostos com mais de 50µg de EE, pois os que têm menor concentração estrogênica (35, 30, 20 ou 15µg) apresentam eficácia similar e definido menor risco de fenômenos tromboembólicos e cardiovasculares. O menor risco cardiovascular para AOC com dose de EE ultrabaixa (15µg) ainda não foi claramente demonstrado e, em contrapartida, eles definitivamente exercem menor controle de ciclo (menos ciclos normais, mais sangramentos de escape, maior ausência de sangramento de retirada).

Levonorgestrel, contido em AOC de 2ª geração, apresenta vantagens em relação a outros AOCs com progestógenos de 3ª geração, especialmente pelo menor risco de fenômenos tromboembólicos.<sup>20,21</sup>

O estudo MEGA<sup>20</sup> demonstrou que usuárias de AOC contendo levonorgestrel apresentam 4 vezes

mais risco de trombose venosa profunda (OR= 3,6; IC95%: 2,9- 4,6) comparativamente a não usuárias da pílula. No mesmo tipo de comparação, o risco foi **maior** 5,6 vezes com gestodeno (IC 95%: 3,7-8,4), 6,3 vezes com drospirenona (IC 95%: 2,9-13,7), 6,8 vezes com acetato de ciproterona (IC 95%: 4,7-10,0) e 7,3 vezes com desogestrel (IC 95%: 5,3-10,0). O maior risco ocorreu nos primeiros meses de uso, com qualquer tipo de AOC. Confirma-se, assim, o menor risco para TVP com uso de levonorgestrel.

Apesar de alguns fármacos comercializarem a ideia de serem especialmente benéficos no combate à androgenicidade, é importante lembrar que o uso contínuo de qualquer AOC resulta em melhora das características androgênicas, com exceção da superioridade da ciproterona no desfecho da melhora da acne inflamatória. Outro apelo à novidade consiste na contraposição ao aumento do peso corporal, apregoada no lançamento de drospirenona, progestógeno análogo da espironolactona, cujo uso determinaria menor reabsorção de sódio e maior diurese, reduzindo a retenção de líquidos e os sintomas relacionados a esse efeito (aumento de peso, edema, dor e intumescimento das mamas). Apesar de haver redução de peso estatisticamente significativa ao redor do 6º mês de uso da associação, aquela não foi clinicamente importante ( $\pm$  500g) e se mostrou transitória.<sup>22,23</sup>

Assim sendo, compostos de 3ª geração não constituem escolha preferencial.

## Prescrição de AOC

### Orientações para uso de AOC com 35 a 20 microgramas de etinilestradiol

Tomar um comprimido, por via oral, uma vez ao dia e no mesmo horário, por 21 dias, parar sete dias (sangramento de privação) e reiniciar nova cartela no oitavo dia.

#### Observações:

1. A primeira cartela deve ser iniciada no primeiro dia de fluxo menstrual. Lembrar que são necessários sete dias de uso contínuo para obter efeito contraceptivo (se houver relações antes desse período, usar preservativos).

2. Não reiniciar o uso se não houver fluxo menstrual, pela possibilidade de gestação.

3. Se esquecer um comprimido por menos de 12 horas, tomá-lo assim que lembrar (inclui a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia. Se esquecer um comprimido por mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode ser reduzida.

4. Não fazer pausa anual para preservar a ovulação, pois mesmo em uso prolongado, o efeito da pílula é reversível.

### Orientações de uso para AOC com 15 microgramas de etinilestradiol

Tomar um comprimido, por via oral, uma vez ao dia e no mesmo horário, por 24 dias, parar 4 dias (sangramento de privação) e reiniciar no 5º dia de pausa.

#### Observações:

1. A primeira cartela deve ser iniciada no 1º dia do ciclo menstrual.

2. Na troca de contraceptivo, iniciar no dia posterior ao término da cartela anterior (**não fazer a pausa**).

3. Não reiniciar se não houver menstruação, excluir possibilidade de gestação.

4. Se esquecer um comprimido por menos de 12 horas, tomá-lo assim que lembrar (inclui a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia. Se esquecer um comprimido por mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode ser reduzida.

Das gestações que ocorrem durante o uso, muito poucas podem ser atribuídas à falha do método. Na maioria dos casos, a concepção ocorreu por irregularidade na tomada, ou má-absorção do fármaco (vômitos, gastroenterite, colite ulcerativa, doença de Crohn, interações com indutores enzimáticos que reduzem a concentração plasmática dos anticoncepcionais orais).

## Seguimento dos AOC

Usuárias de AOC devem ser vistas após os três primeiros meses de uso e, subsequentemente, a cada 6-12 meses, na busca de efeitos adversos menores, controle de pressão arterial e peso. As pacientes devem ser alertadas para sinais e sintomas de efeitos adversos maiores, basicamente para TVP e EP, quando se faz necessário atendimento médico imediato. Em cada consulta, deve ser reforçada a adesão da paciente ao tratamento.

Uso de AOC de baixa dosagem (35µg ou menos) associa-se a baixos riscos relativo e absoluto de doença cardiovascular em mulheres saudáveis. Nesses casos, o benefício supera os riscos. É importante monitorar a pressão arterial. O uso de AOC aumenta em duas vezes a chance de desenvolver hipertensão a longo prazo. Em pacientes já hipertensas, a pressão arterial pode ser agravada com o uso de pílula, triplicando a

razão de chance (OR=2,67) de não controle da PA ( $\geq 140/90$ mmHg) em comparação a não usuárias.<sup>24</sup> Outro estudo<sup>25</sup> demonstrou que a **suspensão do AOC** em mulheres hipertensas reduziu em 15mmHg a pressão arterial sistólica e em 10mmHg a pressão arterial diastólica.

Em relação à densidade de massa óssea (DMO), os dados em usuárias de AOC são controversos. Alguns estudos sugeriram que usuárias de AOC de primeira geração, por períodos prolongados, apresentavam maior densidade mineral óssea (DMO), com menor incidência de osteoporose. Outros, ao contrário, sugeriram que usuárias de AOC de baixa dosagem poderiam ter reduzida densidade mineral óssea, principalmente as muito jovens, em fase de aquisição da massa óssea. Também se cogitou da possibilidade de aumento do risco de fraturas em usuárias de AOC em comparação a não usuárias.

Revisão sistemática<sup>26</sup> de 86 estudos foi inconclusiva com relação à diminuição de DMO e ao risco de fraturas em adolescentes e mulheres jovens em uso de AOC quando comparadas a não usuárias.

Estudo de coorte<sup>27</sup> de 5 anos de duração comparou efeitos de acetato de medroxiprogesterona depot – DMPA (n=115), enantato de noretisterona (n=115) e AOC (n=116) sobre DMO em adolescentes (15-19 anos) em uso corrente e em 144 não usuárias (controles). DMO aumentou em todos os grupos, sendo o percentual de aumento anual de 1,49% em não usuárias, 1,39% com DMPA, 1,03% com enantato de ciproterona e 0,84% com AOC. Houve recuperação da DMO com a suspensão de enantato de noretisterona.

Em um quase experimento,<sup>28</sup> envolvendo mulheres entre 18 e 33 anos, compararam-se efeitos do uso de acetato de medroxiprogesterona injetável (DMPA), AOC (com 30µg ou 35µg de etinilestradiol) e contracepção não hormonal (controles) sobre DMO, por 24 meses. Usuárias de DMPA apresentaram redução de 5,7% na DMO, diferentemente daquela encontrada em usuárias de AOC e controles. Nestes dois grupos, não houve diferença significativa sobre DMO.

Em 2006, estudo aberto, controlado e parcialmente randomizado avaliou o efeito de dois AOCs (20µg etinilestradiol/100mg levonorgestrel e 20µg EE/150µg desogestrel) sobre DMO de 52 mulheres jovens durante 12 meses, em comparação a não usuárias de AOC. O grupo que recebeu a combinação com levonorgestrel não apresentou perda de massa óssea na coluna vertebral; o grupo que recebeu desogestrel perdeu 1,5% no período de um ano.<sup>29</sup>

Pequeno número de pacientes e avaliação de desfechos intermediários em vez de primordiais (fraturas) não permitem definitivas conclusões. Ainda não existem evidências suficientes para definir efeito de AOC no sistema ósseo.

O medo da indução de câncer tem sido um dos fatores para pouca adesão ao uso de AOC. Revisão sistemática<sup>30</sup> de coortes e estudos de casos e controles indicou leve aumento de risco de câncer de mama, o qual desaparece 5-10 anos após a suspensão do uso. Uso prolongado de AOC associou-se a aumento de risco de câncer de colo uterino. Usuárias correntes mostraram aumentado risco para câncer de fígado. Nenhuma coorte prospectiva e com seguimento de longo prazo demonstrou incidência aumentada de risco de câncer e mortalidade em usuárias de AOC.

Em relação à mortalidade, ampla coorte inglesa<sup>31</sup> com 39 anos de seguimento (n=46.112) comparou esse risco entre usuárias de AOC (819.175 usuárias-anos) e mulheres que nunca os usaram (378.006 mulheres-anos). Comparativamente às que nunca usaram, as usuárias de AO tiveram redução significativa de morte de qualquer causa (RR ajustado= 0,88; IC95%: 0,82-0,93). Isso também ocorreu com mortes devidas a diferentes cânceres, problemas cardiovasculares, doença isquêmica coronariana e outras doenças. Não se verificou relação entre mortalidade e duração do uso de AOC.

As interações medicamentosas que ocorrem com os AOC podem obrigar a reforçar ou substituir as medidas contraceptivas nas mulheres submetidas a tratamentos com esses fármacos, especialmente sob exposição prolongada. São exemplos de fármacos que reduzem a concentração do AOC: rifampicina, antirretrovirais (nelfinavir, lopinavir, ritonavir) e anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, felbamato, fenitoína, topiramato, vigabatrina).<sup>18</sup> Em relação à concentração dos antirretrovirais na vigência de uso de AOC, a maioria não se altera ou não há dados publicados, com exceção do amprenavir, que sofre redução na sua concentração.

## Anticoncepcionais só Progestogênicos

### MINIPÍLULAS

#### Indicação e seleção

Progestógenos usados isoladamente (minipílulas) são acetato de noretisterona e levonorgestrel. Minipílulas têm maior índice de falha (índice de Pearl de 0,5 em 100 mulheres/

ano). A eficácia contraceptiva pode ser perdida em 27 horas após a última dose. Sua ação envolve espessamento do muco cervical e inibição da implantação do embrião no endométrio. As concentrações de progestógenos encontradas em minipílulas são insuficientes para bloquear a ovulação.

Esses contraceptivos são indicados quando há intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrógenos e durante a amamentação, pois não inibem a produção de leite. Nessa circunstância, também se admitem os anticoncepcionais combinados de baixas concentrações estrogênicas, desde que se mantenha alta a frequência das mamadas (aleitamento materno exclusivo).

Revisão sistemática Cochrane<sup>32</sup> de seis estudos comparou pílulas só com progestógenos entre si, com AOC ou outros contraceptivos. Na comparação entre levonorgestrel e desogestrel, este não se associou a menor risco de gravidez acidental, mas causou mais problemas de sangramento, embora a diferença não tenha sido significativa. A comparação entre levonorgestrel e mifepristona mostrou similar eficácia. No estudo que comparou dois AOCs com dois progestógenos isolados, a pílula que continha 30µg de levonorgestrel mostrou maior eficácia do que a que continha 350µg de noretisterona.

Contraindicação relativa a uso de anticoncepcionais com progestógeno isolado é diabetes melito gestacional (DMG) prévio porque aqueles diminuem tolerância à glicose e aumentam resistência à insulina, constituindo fatores de risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Estudo de coorte<sup>33</sup> que envolveu 904 mulheres com esta condição avaliou o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 durante 7 anos com o uso de contracepção oral hormonal. A incidência cumulativa da doença entre usuárias de AOC e usuárias de métodos não hormonais foi similar. Contrariamente, usuárias de progestógeno isolado, durante a amamentação, apresentaram risco quase três vezes maior de desenvolver diabetes melito tipo 2 nos primeiros dois anos, após o parto, em comparação ao uso equivalente de AOC de baixa dosagem (RR ajustado= 2,87; IC95%: 1,57-5,27). A magnitude do risco aumentou com a duração de uso ininterrupto.

Há condições em que o contraceptivo só progestogênico é preferível (Ver Quadro 5).<sup>1</sup>

**Quadro 5 - Condições preferenciais de uso de contraceptivo só progestogênico**

Enxaqueca, especialmente na presença de sinais focais
Mulheres com mais 35 anos, tabagistas ou obesas
História de doença tromboembólica
Hipertensão em mulheres com mais de 35 anos ou doença vascular
Lúpus Eritematoso Sistêmico com doença vascular, nefrite ou anticorpos antifosfolípidios
Menos de três semanas de pós-parto
Hipertrigliceridemia
Doença arterial coronariana
Insuficiência Cardíaca Congestiva
Doença cerebrovascular

**Prescrição**

O uso de minipílulas é contínuo. Quando prescritas no puerpério de mulheres que amamentam, podem ser dadas seis semanas após o parto ou no mínimo 14 dias antes do retorno da atividade sexual. O uso deve ser bastante regular, respeitando rigidamente o horário de tomada. Se a paciente esquecer um ou dois comprimidos, tomar um assim que lembrar e outro no horário habitual, utilizando métodos adicionais até que 14 comprimidos tenham sido tomados. Se esquecer mais de dois comprimidos, iniciar outro método de contracepção até que ocorra fluxo menstrual.

**Seguimento**

Os eventos adversos mais comuns dos AOs só progestogênicos são sangramento irregular, oligomenorreia ou amenorreia, acne, mastalgia, náuseas, aumento de peso, alterações do humor e diminuição da libido.

Anticonvulsivantes, rifampicina e griseofulvina podem diminuir a sua eficácia.

**Contracepção de Emergência**

Anticoncepção de emergência tem emprego pós-coital para prevenir gravidez após relação sexual que ocorreu na ausência de contracepção. Uso incorreto dos métodos anticoncepcionais e violência sexual seriam outras indicações de uso dessa pílula.

Tem sido subutilizada em todo o mundo, contribuindo para a manutenção das taxas de abortamentos provocados. Este procedimento tem gerado controvérsias internacionais. Não por sua eficácia, que é incontestável. Nem por sua segurança, que é aceitável quando adequadamente administrada. As polêmicas são mais de ordem ideológica e política, e muitas decisões têm sido tomadas sem o suporte das evidências científicas.<sup>34</sup>

A anticoncepção de emergência emprega dose única de 1,5mg de levonorgestrel que mostra a mesma eficácia de duas doses de 0,75mg a cada 12 horas (frações evitadas de gravidez de 84% e 79%, respectivamente; NS), sem aumentar os efeitos adversos. A administração até 120 horas após a relação sexual ainda conferiu proteção, embora quanto maior o tempo decorrido, menor seja o efeito protetor. A administração até 72 horas, de qualquer um dos métodos, leva a menor ocorrência de falhas. Administrar a primeira dose após 72 horas da relação sexual aumenta as chances de gestação em 50%, mas a tentativa de evitá-la ainda deve ser proposta frente à pequena ocorrência de efeitos adversos.<sup>35</sup>

Esse procedimento deve ser ocasional e não empregado de forma regular, pois há métodos mais eficazes para uso rotineiro. Entretanto, há evidências de que o método está sendo usado repetidamente, principalmente por mulheres com intercursos esporádicos. Para avaliar a eficácia e a segurança do uso pericoital de levonorgestrel e outros hormônios, revisão Cochrane<sup>36</sup> de 21 estudos verificou que a dose de 0,75mg de levonorgestrel é razoavelmente eficaz e segura, obtendo índice de Pearl de 5,1 por 100 mulheres-anos.

Outros hormônios não foram muito estudados, não permitindo conclusões. Muitas mulheres aderem ao método, apesar das frequentes irregularidades menstruais.

Os efeitos adversos mais comuns são náusea e vômito. Mastalgia, fadiga e tontura também são relatadas. Essas reações são menores com levonorgestrel em comparação com o método de Yuzpe. Cefaleia associa-se mais comumente com o uso de dose única de levonorgestrel em comparação com o regime de duas doses (RR=1,23; IC95 %: 1,04-1,47).<sup>37</sup>

Não há contraindicações absolutas para a contracepção de emergência, além da gravidez.

O sangramento uterino costuma ocorrer em 98% das mulheres dentro de 21 dias do uso do método. Se tal não acontecer, indica-se o teste de gravidez.

Esse procedimento – ao prevenir gravidezes não desejadas, provenientes de coitos desprotegidos – tem o potencial de reduzir o custo com abortamentos e cuidados médicos adicionais.

Muitos trabalhos têm pesquisado a eficácia da prevenção de gravidez pelo fato de os fármacos selecionados serem disponibilizados fácil e precocemente. Em estudo preliminar,<sup>38</sup> realizado com 50 adolescentes em pós-parto, a disponibilização prévia de contraceptivo de emergência reduziu o risco de repetida gravidez, embora não tenha havido diferença significativa entre essa intervenção e o cuidado usual de contracepção no pós-parto.

Os destaques desta revisão podem ser vistos a seguir.

- Anticoncepcionais orais combinados são preferentemente indicados para mulheres saudáveis, não fumantes, com menos de 35 anos de idade.
- AOC monofásicos são os fármacos de escolha, pois os bifásicos e trifásicos não apresentam nenhuma vantagem em relação àqueles, não havendo justificativas para seu emprego.
- Uso prolongado de AOC protege de risco de câncer, principalmente de endométrio, ovário, intestino grosso e reto.
- Independentemente dos componentes da combinação, todos os AOCs melhoram significativamente lesões de acne.
- Não devem ser empregados AOC com mais de 50µg de EE, pois doses menores de EE (35, 30, 20 ou 15µg), possuem a mesma eficácia contraceptiva, com definido menor risco de fenômenos tromboembólicos e cardiovasculares. Nessas diferentes

concentrações, todos apresentam eficácia e perfil de efeitos adversos similares.

- Em mulheres hipertensas, o uso de AOC aumenta o risco de não controle de PA, o qual é reversível com a suspensão da pílula.
- Em relação à perda de massa óssea, as evidências não são suficientes para definir o efeito dos AOCs sobre o sistema ósseo.
- Usuárias de AOC (20µg etinilestradiol/levonorgestrel) com menos de 16 anos, em fase de aquisição de massa óssea, não apresentaram perda de densidade mineral óssea, medida na coluna vertebral, no período de um ano de uso.
- Mulheres entre 18 e 33 anos, usuárias de AOC com 30µg ou 35µg de EE não diferiram das que fizeram contracepção não hormonal (controles) quanto à DMO, sugerindo que doses maiores de etinilestradiol possam proteger da perda de massa óssea.
- Usuárias de AOC mostraram redução significativa de morte de qualquer causa em comparação a mulheres que nunca usaram esses contraceptivos.
- Minipílulas têm maior índice de falha, só devendo ser indicadas quando há intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrógenos e durante a amamentação. Dose oral única de 1,5mg de levonorgestrel, administrada preferencialmente até 72 horas após relação sexual na ausência de contracepção, constitui esquema muito eficaz, bem tolerado e cômodo para a paciente.
- A realização até 120 horas (cinco dias) de contracepção de emergência com levonorgestrel mantém a eficácia contraceptiva, embora a administração até 72 horas leve a menor ocorrência de falhas.

## Referências

1. PERPÉTUO, I.H.O.; WONG, L.L.R.  
Desigualdade socioeconômica na utilização de métodos anticoncepcionais no Brasil: uma análise comparativa com base nas PNDS 1996 e 2006. In: BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. p. 87-104. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds\\_crianca\\_mulher.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf)>. Acesso em: 10 out. 2010.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Direitos sexuais e direitos reprodutivos: uma prioridade do governo**. Brasília, DF, 2005. 24 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2010**. 7 ed. Brasília, DF, 2010. 250 p.
4. AMY, J-J.; TRIPATHI, V. Contraception for women: an evidence based overview. **BMJ**, London, n. 339, p. b2895, 2009.
5. HEINEMANN, L.A. et al. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". **Contraception**, Stoneham, v. 81, n. 5, p. 401-407, 2010.
6. VAN VLIET, H. A.A.M. et al. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD002032.
7. VAN VLIET, H. A.A.M. et al. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD003283. 2006, Issue 3. Art. No. CD003283.
8. LUBIANCA, J.N. Anticoncepcionais orais. In: FUCHS F.D.; WANNMACHER, L. (Ed). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 1040-1052.
9. BACHMANN, G; KORNER P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. **Contraception**, Stoneham, n. 76, p. 182-189, 2007.
10. FARQUHAR, C.; BROWN, J. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD000154.
11. WONG, C.L. Et al. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD002120.
12. MAIA, H.J.; CASOY, J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives. **Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care**, New York, v. 13, p.17-24, 2008.
13. HANNAFORD, P.C. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. **BMJ**, London, v. 335, n. 7621, p. 651, 2007.
14. AROWOJOLU, A.O. et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford, Issue 10, 2010. Art. No. CD004425.
15. PALOMBO-KINNE, E. et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. **Contraception**, Stoneham, n. 79, p. 282-289, 2009.
16. ESCOBAR-MORREALE, H.F. Diagnosis and management of hirsutism. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, n. 1205, p. 166-174, 2010.
17. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. **Obstetrics and Gynecology**, New York, n. 107, p.1453-1472, 2006.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 3 ed. Geneva: WHO Reproductive Health and Research, 2004. 154 p.
19. SEIBERT, C. et al. Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, n. 138, p. 54-64, 2003.
20. VAN HYLCKAMA VLIEG, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **BMJ**, London, n. 339, p. b2921, 2009.

21. KEMMEREN, J.M.; ALGRA, A.; GROBBEE, D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. **BMJ**, London, n. 323, p. 131-134, 2001.
22. PARSEY, K.S.; PONG, A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenona, a new progestogen. **Contraception**, Stoneham, n. 61, p. 105-111, 2000.
23. HUBER J. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. **Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care**, New York, n. 5, p. 25-34, 2000.
24. LUBIANCA, J.N.; FACCIN, C.S.; FUCHS, F.D. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. **Contraception**, Stoneham, n. 67, p. 19-24, 2003.
25. LUBIANCA, J.N. et al. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure lowering intervention in women with hypertension. **Journal of Human Hypertension**, London, n. 19, p. 451-455, 2005.
26. MARTINS, S.L.; CURTIS, K.M.; GLASIER, A.F. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. **Contraception**, Stoneham, v. 73, p. 445-469, 2006.
27. BEKSINSKA, M.E. et al. Bone mineral density in a cohort of adolescents during use of norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives and after discontinuation of norethisterone enanthate. **Contraception**, Stoneham, v. 79, p. 345-349, 2009.
28. BERENSON, A.B. et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. **Obstet Gynecol**, [S.I.], v. 103, n. 59, p. 899-906, 2004.
29. HARTARD, M. et al. Comparison of the skeletal effects of the progestogens desogestrel and levonorgestrel in oral contraceptive preparations in young women: controlled, open, partly randomized investigation over 13 cycles. **Contraception**, Stoneham, v. 74, p. 367-375, 2006.
30. CIBULA, D. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. **Hum. Reprod. Update**, Oxford, v. 16, n. 6, p. 631-650, 2010.
31. HANNAFORD, P.C. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. **BMJ**, London, v. 340, p. c927, 2010.
32. GRIMES, D.A. et al. Progestin-only pills for contraception. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 1, 2010. Art. No. CD007541.
33. KJOS, S.L. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latin women with prior gestational diabetes mellitus. **JAMA**, Chicago, n. 280, p. 533-538, 1998.
34. WANNMACHER, L. Contracepção de emergência: evidências versus preconceitos. **Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados**. Brasília, DF, v. 2, n. 6, maio 2005. Disponível em: <[http://www.opas.org.br/medicamentos/site/uploadArq/HSE\\_URM\\_COE\\_0505.pdf](http://www.opas.org.br/medicamentos/site/uploadArq/HSE_URM_COE_0505.pdf)>. Acesso em: 10 dez. 2010.
35. VON HERTZEN, H. et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. **Lancet**, London, n. 360, p. 1803-1810, 2002.
36. HALPERN, V.; RAYMOND, E.G.; LOPEZ, L.M. Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 1, 2010. Art. No. CD007595.
37. MARSTON, C.; MAJEED, A. Impact on contraceptive practice of making emergency hormonal contraception available over the counter in Great Britain: repeated cross sectional surveys. **BMJ**, London, v. 331, p. 271, 2005.
38. SCHREIBER, C.A.; RATCLIFFE, S.J.; BARNHART, K.T. A randomized controlled trial of the effect of advanced supply of emergency contraception in postpartum teens: a feasibility study. **Contraception**, Stoneham, v. 81, n. 5, p. 435-440, 2010.

Tema

11

## Uso Racional de Anti-Hipertensivos

Flávio Danni Fuchs

### Introdução

Hipertensão arterial sistêmica é causa de cardiopatia hipertensiva e fator de risco maior para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, as quais se exteriorizam por acometimento isquêmico cardíaco, cerebral, vascular periférico e renal. Em decorrência do comprometimento cardíaco, hipertensão também leva à insuficiência cardíaca. É também fator de risco para Alzheimer e demência senil. Por tudo isso, a doença se caracteriza como uma das maiores causas de redução em expectativa e qualidade de vida dos indivíduos.

Os riscos decorrentes da elevação da pressão arterial (PA) são diretamente proporcionais aos valores pressóricos usuais dos indivíduos, não existindo ponto que delimite claramente valores normais e anormais de pressão arterial.<sup>1</sup> O risco para eventos cardiovasculares aumenta de forma constante a partir de valores de 75mmHg e 115mmHg para pressões diastólica e sistólica, respectivamente, dobrando a cada 10mmHg do primeiro valor e a cada 20mmHg do segundo. O diagnóstico de hipertensão é firmado com PA  $\geq$  140/90mmHg, ponto no qual os riscos aumentam mais intensamente, por partirem de valores basais maiores (associação exponencial). Valores de PA entre 120 e 139mmHg para a PA sistólica ou 80 e 89mmHg para a PA diastólica (pré-hipertensão) se associam com risco aumentado para eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes com doença cardiovascular prévia ou diabetes, e também com risco elevado para hipertensão plena.<sup>2</sup> Aproximadamente a metade dos infartos e 2/3 dos acidentes vasculares cerebrais decorrem de PA superior a 120/80mmHg, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares.

Prevenção primária e tratamento de hipertensão podem ser feitos por meio do controle de fatores de risco para hipertensão arterial, promovendo a mudança de estilo de vida dos indivíduos (tratamento não medicamentoso). Controles de excesso de adiposidade e consumo abusivo de sal são as medidas mais eficazes. Restrição do abuso de bebidas alcoólicas e dietas ricas em produtos

lácteos, frutas e verduras são outras intervenções eficazes. A mudança de estilo de vida, entretanto, é muito dificilmente atingida. A restrição de cloreto de sódio também é problemática, pois mais de 2/3 do sal ingerido provém de alimentos industrializados. Assim, o uso de medicamentos é indicado para tratar pacientes com hipertensão arterial e prevenir as consequências da doença em pacientes com pré-hipertensão e doença cardiovascular.<sup>3</sup>

Há inúmeras classes de fármacos anti-hipertensivos com muitos representantes eficazes em reduzir a pressão arterial. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2010 inclui diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona), bloqueadores adrenérgicos (metildopa, metoprolol, propranolol, atenolol), bloqueadores de canais de cálcio (anlodipino, verapamil), vasodilatadores diretos (hidralazina, nitroprusseto de sódio), inibidores da enzima conversora da angiotensina – IECA (captopril, enalapril) e antagonista de receptores de angiotensina II – ARA2 (losartana). Há inúmeros outros representantes comercializados, que, em geral, não apresentam vantagens em relação aos fármacos da Rename. Destacadas exceções são clortalidona, diurético mais eficaz que hidroclorotiazida,<sup>4</sup> e diuréticos poupadores de potássio, como amilorida e triantereno, muito úteis quando associados à hidroclorotiazida ou clortalidona. São, em geral, fármacos bem tolerados e com baixo potencial para efeitos adversos graves.<sup>5</sup>

### Indicações e Restrições aos Anti-hipertensivos

Para pacientes hipertensos não responsivos a intervenções não medicamentosas e àqueles com pré-hipertensão e diabetes melito ou doença cardiovascular prévia, indica-se tratamento medicamentoso.

O tratamento de hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária de doenças cardiovasculares e renais e não ao controle de

sintomas, como cefaleia e epistaxe, pois esses não se associam aos níveis pressóricos.<sup>5</sup> O benefício daquele tratamento deve ser aferido por desfechos primordiais, como redução de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e outras consequências. O efeito de fármacos sobre a pressão arterial (desfecho intermediário) é aceito como medida de eficácia dos medicamentos, pois antevê a eficácia na prevenção de desfechos primordiais (morte por doença cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e insuficiência renal).

Os anti-hipertensivos não têm, *a priori*, contraindicações de uso, com exceção de intolerância prévia ao agente selecionado ou a outros representantes do grupo. São fármacos pouco alergênicos. Não há contraindicação de uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Na presença da primeira, diuréticos tiazídicos perdem eficácia, sendo necessário empregar furosemida e, em casos de doença renal terminal, diálise. Pacientes idosos se beneficiam do tratamento, recomendando-se tão somente doses iniciais mais baixas para evitar o risco de hipotensão arterial. Não há contraindicação para emprego em crianças, mas nestas são preferíveis medidas não medicamentosas, especialmente controle da obesidade. A gestação consiste em contraindicação absoluta para uso de IECA. Betabloqueadores podem provocar bradicardia fetal, mas podem ser empregados, se necessário.

## Seleção de Anti-hipertensivos

### Magnitude do benefício

A documentação da eficácia de anti-hipertensivos na prevenção de incidência de doença cardiovascular é provavelmente a mais volumosa e consistente entre as referentes a intervenções que visam combater fatores de risco. Mais de 50.000 pacientes com hipertensão leve e moderada foram randomizados em quase duas dezenas de ensaios clínicos controlados por placebo, inicialmente com pacientes mais jovens e posteriormente em idosos e muito idosos. Meta-análise de praticamente todos os ensaios clínicos que compararam anti-hipertensivos a placebo demonstrou claramente que o tratamento era eficaz em prevenir eventos primordiais em todas as faixas etárias.<sup>6</sup> A magnitude da prevenção foi a prevista pela meta-análise de coortes,<sup>1</sup> ou seja, para a redução de 5mmHg na PA diastólica ou 10mmHg na PA sistólica, houve redução aproximada de 25% na incidência de cardiopatia isquêmica e de 40% na incidência de AVC. Essa redução ocorreu mesmo em pacientes com

pressão arterial dentro de limites pré-hipertensivos, em geral em estudos de prevenção secundária de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup>

### Comparação de eficácia de agentes anti-hipertensivos de 1ª escolha

A expectativa de que novos agentes anti-hipertensivos tivessem efeitos adicionais (pleiotrópicos) ao efeito hipotensor, associada ao interesse dos fabricantes de medicamentos em aproveitar um grande mercado, determinou a realização de inúmeros ensaios clínicos em que se comparavam os novos agentes a placebo em diferentes condições clínicas. Particularmente, representantes de IECA e de antagonistas de receptores da angiotensina (ARA-2) mostraram-se eficazes em prevenir eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes ou evento cardiovascular prévio, independentemente da pressão arterial de arrolamento, tornando-se fármacos de eleição nessas situações. Evidenciou-se que os benefícios desses fármacos provinham do efeito hipotensor, sendo proporcionais à redução da pressão arterial.<sup>3,6</sup>

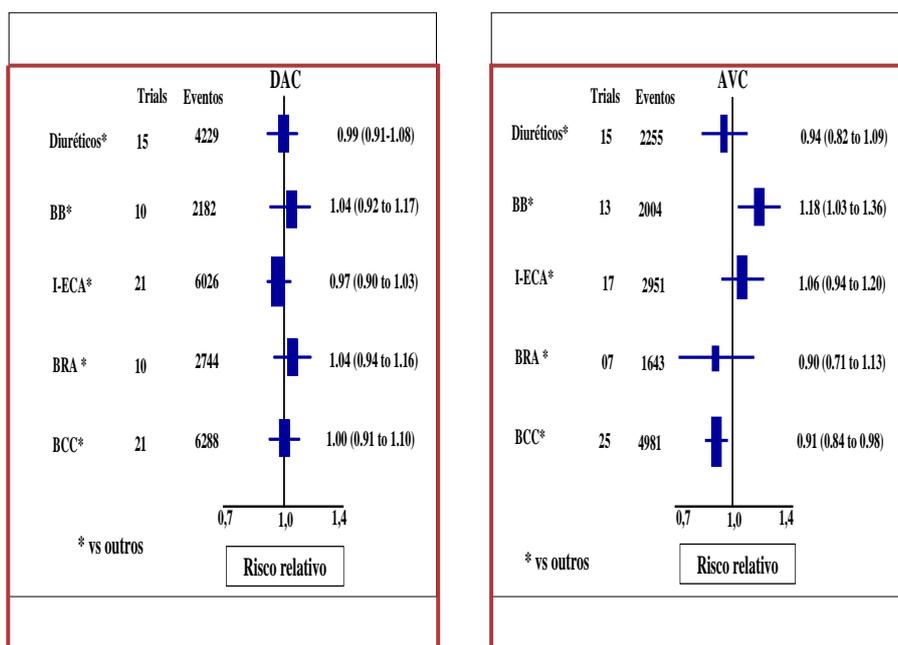
Seguiram-se muitos estudos comparando novos fármacos com diuréticos e betabloqueadores, realizados sob o pressuposto de que as alternativas antigas fossem menos eficazes. Tais estudos contaram também com a exigência de organismos reguladores e o interesse comercial da indústria farmacêutica, que patrocinou a maioria deles. Muitos incluíram comparações inadequadas e outros apresentaram fortes vieses de interpretação ao serem publicados. Ao conjunto de influências sobre planejamento, apresentação e interpretação de estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, visando favorecer seus produtos, denominou-se viés corporativo.<sup>8</sup> Essa influência determinou que os anti-hipertensivos preferenciais na maioria dos países sejam representantes de IECA e ARA-2, determinando custos de tratamento que não se justificam por maior eficácia.

O estudo ALLHAT, correspondente à maior e melhor comparação entre anti-hipertensivos, foi um divisor de águas na definição dos agentes a serem empregados como primeira opção.<sup>9</sup> Demonstrou que clortalidona teve eficácia similar a enalapril e anlodipino na prevenção de infarto, mas superou os outros agentes na prevenção de AVC (especialmente em pacientes de raça negra), insuficiência cardíaca e doença renal terminal em pacientes com diabetes.<sup>10</sup> Participantes que desenvolveram diabetes durante o seguimento do estudo tiveram menor incidência de eventos cardiovasculares quando tratados com clortalidona em comparação com os outros tratamentos.<sup>11</sup>

Meta-análise de praticamente todos os ensaios clínicos comparativos entre anti-hipertensivos não demonstrou vantagem substancial de qualquer grupo, descartando os efeitos pleiotrópicos.<sup>6</sup> São notáveis exceções a maior eficácia de betabloqueadores utilizados logo após a ocorrência de infarto e a menor eficácia desses agentes para prevenir AVC.<sup>6</sup> A Figura 1 apresenta a comparação de eficácia entre os diversos grupos de fármacos anti-hipertensivos na prevenção de cardiopatia isquêmica e AVC. Note-se ali que o número

de estudos e eventos em cada comparação é muito grande, de forma que as estimativas de risco podem ser tomadas como precisas. Para a prevenção de insuficiência cardíaca, a meta-análise se restringiu à comparação com placebo. Todos os grupos foram eficazes, mas os diuréticos se destacaram (RR = 0,59; IC 95%: 0,45 a 0,78), comparativamente a betabloqueadores (0,77; 0,69 a 0,87), inibidores da ECA (0,74; 0,68 a 0,81), ARA2 (0,82; 0,73 a 0,92) e bloqueadores dos canais de cálcio (0,81; 0,69 a 0,94).<sup>6</sup>

**Figura 1 - Comparação entre grupos de agentes anti-hipertensivos em prevenção de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC); risco relativo inferior a 1,0 favorece o grupo de comparação.**



BB: betabloqueadores; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores de receptores de angiotensina; BCC: bloqueadores de canais de cálcio.

FONTE: (Adaptada da referência 6).

Diretrizes elaboradas pelos mesmos autores dos estudos com viés corporativo incorporaram os defeitos dos estudos originais, avalizando indicações preferenciais para certos anti-hipertensivos, com base em interpretação distorcida da evidência.<sup>12</sup> Diuréticos são pelo menos tão eficazes quanto outras opções anti-hipertensivas para prevenir eventos cardiovasculares em ampla gama de condições, como gravidade de hipertensão, idade, gênero, raça e presença de comorbidades (eventos clínicos prévios e diabetes melito). Levando em conta tolerabilidade, pelo menos equivalente à de outros grupos, e melhor relação de custo-efetividade, diuréticos são a primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial.<sup>4,5</sup>

### Comparação entre diuréticos

O diurético preferencial deve ser clortalidona, que detém maior eficácia hipotensora e duração de ação.<sup>4,5</sup> Como este não é o agente disponível na rede, pode-se empregar hidroclorotiazida, mas a equivalência de dose é de 2:1, ou seja, são necessários 2mg de hidroclorotiazida para reproduzir o efeito diurético e hipotensor de 1mg de clortalidona. Apesar dessa eficácia hipotensora diversa, as doses recomendadas para ambos os agentes são similares (12,5 a 50mg). Quando do emprego de doses mais altas, recomenda-se associar um diurético poupador de potássio.

## Escolha de associações de anti-hipertensivos

Significativa proporção de pacientes hipertensos necessita de dois ou mais agentes para adequado controle de pressão arterial. Praticamente todas as associações de anti-hipertensivos têm efeito aditivo na redução da PA e presumivelmente na prevenção de eventos cardiovasculares,<sup>13</sup> mas há poucos estudos comparativos entre agentes empregados como segunda opção na prevenção de desfechos primordiais. A associação de agentes IECA e ARA-2 deve ser evitada, pois aumenta a incidência de disfunção renal.<sup>14</sup> Anlodipino foi superior à hidroclorotiazida no estudo ACCOMPLISH,<sup>15</sup> em que a primeira opção foi benazepril, um agente IECA. A menor eficácia hipotensora de hidroclorotiazida tem explicação plausível, pois clortalidona fora superior a anlodipino no estudo ALLHAT.<sup>4</sup> Na falta de adequados estudos comparativos, recomenda-se associar, ao diurético, betabloqueadores como segunda opção e vasodilatadores como a terceira opção. Inibidores da ECA podem substituir o betabloqueador, aproveitando seu efeito poupador de potássio.<sup>16,17</sup>

## Pressão-alvo

A pressão-alvo no tratamento anti-hipertensivo não está claramente delimitada, mas se aceita que deva ser inferior a 140/90mmHg em pacientes não diabéticos. Para esses, as diretrizes recomendam PA inferior a 130/80mmHg. Antigos estudos e meta-análises de ensaios clínicos (com quebra da randomização) sugeriram que acentuada redução da PA, particularmente diastólica, associava-se com aumento de risco para eventos coronarianos, o fenômeno da curva J.<sup>5</sup> O valor da inflexão do “J” estaria entre 80 e 85mmHg para a PA diastólica. Ensaio clínico foi desenhado para investigar essa questão, com a intenção de randomizar pacientes com pressão diastólica inferior a 90, 85 e 80mmHg, níveis que não chegaram a ser atingidos.<sup>18</sup> Houve discreta vantagem com a tentativa de reduzir mais intensamente a pressão arterial em pacientes com diabetes. Recente ensaio clínico,<sup>19</sup> realizado em pacientes com diabetes, reacendeu o interesse nessa questão, testando a eficácia de estratégias que reduziam a PA sistólica a menos de 140mmHg *versus* a 120mmHg, valores que foram efetivamente atingidos durante o estudo. A redução de incidência de eventos coronarianos no grupo de tratamento intensivo foi inferior à predita pelos estudos de coorte (13%, não significativa). Por outro lado, a prevenção de AVC foi de 41%, como previsto pelos estudos de

risco para esta diferença de PA. A interpretação cabível desses estudos é de que a pressão-alvo em pacientes com diabetes deve ser inferior a 130mmHg, pois se associa com prevenção de AVC e não é deletéria para doença coronariana. A menor proteção contra cardiopatia isquêmica pode dever-se à existência de doença subclínica em alguns pacientes, induzindo à perda parcial do benefício por menor perfusão coronariana.

## Hipertensão na gestação

Pressão elevada durante a gestação pode decorrer de hipertensão crônica, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Para a primeira, a revisão Cochrane<sup>20</sup> (n= 3.081 gestantes) de 26 ensaios clínicos comparativos com placebo ou não tratamento demonstrou tendência à redução de mortalidade fetal (RR= 0,73; IC95%: 0,50-1,08). Em 19 estudos (2.409 pacientes), houve redução de 50% na incidência de hipertensão grave, mas não na prevenção de eclâmpsia e mortalidade materna. Apesar de ainda não se demonstrarem benefícios inequívocos na prevenção de desfechos primordiais, indica-se início ou manutenção de tratamento anti-hipertensivo em pacientes com hipertensão crônica. Em 19 ensaios clínicos, com 1.282 gestantes, betabloqueadores se mostraram mais eficazes do que metildopa para reduzir a incidência de hipertensão grave. Inibidores da ECA estão contraindicados na gestação por serem teratogênicos. Diuréticos não são usualmente empregados, devido a antigos relatos de efeitos indesejáveis em pré-eclâmpsia e a raciocínio fisiopatológico (diminuiriam volemia, já reduzida nestas pacientes), limitações incorporadas à prática assistencial. Aceita-se que pacientes já em uso de diuréticos, quando da concepção, possam ou até devam mantê-los durante a gestação.

Na hipertensão gestacional, recomenda-se abordagem não medicamentosa, com monitorização de sinais de pré-eclâmpsia. A hipertensão da pré-eclâmpsia cura-se com o parto. Mas se este for precoce, há prejuízos para o concepto. Tratamento anti-hipertensivo está indicado ante valores acentuadamente elevados de pressão arterial (diastólica superior a 105 ou 110mmHg ou sistólica superior a 160mmHg), visando principalmente prevenir AVC na mãe e evolução para eclâmpsia e síndrome HELLP. Não há estudos de qualidade que comparem tratamento a não tratamento ou fármacos entre si, objetivando a prevenção daqueles desfechos. Hidralazina, labetalol, metildopa, nifedipino e nimodipino se mostraram equivalentes no efeito hipotensor e incidência de efeitos adversos.<sup>21</sup>

## Pressão arterial elevada em pronto-atendimento

Em pacientes que procuram pronto-atendimentos e serviços de emergência por outras razões ou queixas, com frequência se constata PA muito elevada. No passado, presumia-se que a PA muito elevada em certas situações clínicas, como no AVC, fosse a causa do evento. Hoje se entende que, em muitas situações, a PA elevada decorre do evento, como resposta à isquemia tecidual. Na maioria dos pacientes com pressão elevada, não há qualquer intercorrência clínica, cabendo somente orientá-los e, eventualmente, iniciar ou reiniciar o tratamento anti-hipertensivo por via oral.

Há poucas condições em que séries de casos descreveram associação entre elevação abrupta da pressão arterial e dano orgânico em curto prazo. As mais conhecidas são hipertensão acelerada ou maligna e encefalopatia hipertensiva. Em outras circunstâncias, elevação acentuada de pressão arterial pode exacerbar condições clínicas, mesmo que possam ser essas a origem daquela elevação, como infarto do miocárdio, edema agudo de pulmão e dissecção aórtica. Esses casos mais graves são reconhecidos como emergências hipertensivas e devem ser referidos a serviços habilitados. O manejo desses pacientes passa pelo tratamento da doença de base, mas a redução da PA faz parte dos protocolos. Não há estudos que tenham comparado a eficácia de agentes na prevenção de desfechos primordiais, baseando-se a escolha em inúmeros ensaios clínicos que compararam o efeito hipotensor de diferentes agentes. Nitroprusseto de sódio é o fármaco de eleição, por ter grande eficácia hipotensora e efeito titulável, a despeito da dificuldade de administrá-lo.

Para pacientes com PA elevada, mas sem quadro de emergência, deve-se instituir tratamento medicamentoso convencional. Captopril consolidou-se como agente preferencial em pronto-atendimentos no Brasil. Deve ser empregado por deglutição, pois a apresentação comercial e suas características farmacocinéticas não permitem absorção sublingual.

## Prescrição dos Anti-hipertensivos

Com exceção de nitroprusseto de sódio, utilizado por via parenteral em emergências hipertensivas, todos os agentes anti-hipertensivos têm adequada biodisponibilidade oral. Mesmo com meias-vidas variáveis, seu intervalo entre doses é geralmente de 12 a 24 horas. Isso decorre da duração de efeito (meia-vida biológica) que frequentemente excede ao  $t_{1/2}$  plasmático. Para fármacos sem efeito prolongado, como nifedipino, existem apresentações de absorção lenta que permitem espaçamento entre doses de pelo menos 12 horas. Hidralazina era recomendada a intervalos de 8 horas, mas no estudo ALLHAT foi utilizada, como terceiro agente, a cada 12 horas.

A quantificação de dose orienta-se pelo efeito hipotensor e não por níveis plasmáticos, em função da grande variabilidade de resposta dos indivíduos às mesmas concentrações de anti-hipertensivos e seus metabólitos ativos. O Quadro 1 apresenta doses e intervalos de administração da dos agentes anti-hipertensivos de uso corrente.

**Quadro 1 - Doses e intervalos de doses de fármacos anti-hipertensivos**

Representantes	Dose Diária (mg)	Intervalo de Dose (horas)
<b>DIURÉTICOS</b>		
Hidroclorotiazida <sup>a</sup>	12,5-50	24
Clortalidona <sup>a</sup>	12,5-50	24-48
Indapamida <sup>a</sup>	1,5-5,0	24
Furosemida	20-320	24
Espironolactona	12,5-100	24
Triantereno	50-150	24
Amilorida	2,5-5	24
<b>ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS</b>		
Propranolol	40-240	12
Metoprolol	100-400	12
Atenolol	25-100	24
Metildopa	500-2.000	12-24
Clonidina	0,1-1,2	12
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO<sup>b</sup></b>		
Nifedipino de liberação lenta	20-60	24
Anlodipino	2,5-10	24
Felodipino	5-20	24
Nitrendipino	10-40	24
Isradipino	2,5-10	12
Verapamil	120-480	12-24
Diltiazem	120-360	12-24
<b>ANTAGONISTAS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA</b>		
Captopril	25-150	12
Enalapril	10-40	12
Lisinopril	5-40	24
Fosinopril	10-40	12-24
Ramipril	1,25-20	12-24
Perindopril	4-8	24
Losartana	25-100	12-24
Ibesartana	150-300	24
Candesartana	8-16	24
Telmisartana	40-80	24
Valsartana	80-160	24
<b>VASODILATADORES DIRETOS</b>		
Hidralazina	50-200	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24
Nitroprusseto de sódio	0,5-1,0µg/kg/min	infusão IV contínua

<sup>a</sup> Doses mais altas somente associadas a diurético poupador de potássio.

<sup>b</sup> Exclusivamente apresentações de liberação retardada; os diferentes intervalos correspondem a diferentes apresentações comerciais. IV = intravenosa.

Fonte: (Adaptado da Referência 5)

## Seguimento dos anti-hipertensivos

### Efeitos terapêuticos

São monitorizados pelos valores de PA, que devem ser reduzidos a menos de 140/90mmHg em pacientes não diabéticos e a menos de 130/80mmHg nos que apresentam diabetes. A administração de anti-hipertensivos a normotensos com doença cardiovascular ou diabetes melito não se orienta por objetivos pressóricos. Por

ora, a reprodução dos efeitos observados nessas condições requer o emprego de fármacos e esquemas testados em ensaios clínicos, como IECAs em diabéticos, betabloqueadores e IECAs em pacientes recuperados de infarto do miocárdio e betabloqueadores, IECA e espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pacientes em tratamento medicamentoso devem ser reavaliados pelo menos mensalmente até que a pressão arterial normalize e se ajustem esquemas terapêuticos. Após, pode-se espaçar a

revisão para três ou seis meses. É indispensável atentar-se para a adesão continuada ao tratamento. Há inúmeras abordagens propostas para aumentar a adesão ao tratamento, mas a efetividade não é a desejada. Atenção farmacêutica pode ser útil.<sup>22</sup>

Antes de substituir o anti-hipertensivo que se mostra ineficaz, deve-se garantir o uso de doses adequadas. Ocorrência de efeitos adversos significativos ou continuada ineficácia indica a necessidade de substituição, em vez do uso de doses mais altas. Pacientes sob tratamento com três anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo um diurético, com adesão conferida e sem pressão controlada, têm hipertensão resistente. Esses pacientes devem ser referidos a serviços especializados.

### Efeitos Adversos

Os anti-hipertensivos são geralmente bem tolerados, apresentando incidência de efeitos adversos pouco diferente da visualizada com placebo em ensaios clínicos randomizados. O efeito nocebo (evento adverso), entretanto, é comum. Cerca de 1/3 dos doentes atribuem sintomas a fármacos anti-hipertensivos quando em tratamento de longo prazo.<sup>23</sup> Reconhecimento dessas queixas e adequada orientação são necessários, pois eventos indesejáveis são causa frequente de falta de adesão a tratamento.

Os efeitos adversos dos diversos grupos farmacológicos, classificados por frequência, estão apresentados no Quadro 2. Betabloqueadores podem exacerbar doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente em casos de asma, distúrbios de condução atrioventricular e insuficiência circulatória periférica. Sua contra-indicação relativa em diabéticos do tipo 1 decorre de mascaramento dos sinais de hipoglicemia e bloqueio da glicogenólise. Diuréticos tiazídicos podem acentuar quadros de hiperuricemia e expoliar potássio. A hipopotassemia reduz a eficácia preventiva

para os desfechos primordiais e é o provável mecanismo de indução de hiperglicemia.<sup>5</sup> Associação com IECAs ou diuréticos poupadores de potássio, como amilorida,<sup>17</sup> pode contornar aquele efeito adverso. IECA e ARA-2 podem deteriorar acentuadamente a função renal de pacientes com obstrução de artérias renais, pois a dilatação que provocam em arteríolas eferentes não pode ser compensada por aumento de fluxo sanguíneo renal.

A indução de disfunção sexual é preocupação frequente durante o tratamento anti-hipertensivo. Antagonistas do sistema adrenérgico, principalmente clonidina e metildopa, são os mais implicados, seguidos por betabloqueadores e diuréticos. Até 30% dos pacientes que os usam referem problemas de desempenho sexual. Há tendência a atribuí-los à terapia, mesmo porque existe conhecimento leigo de que anti-hipertensivos podem influenciar a potência sexual. Entretanto impotência sexual é queixa referida em questionários anônimos por muitos pacientes, independentemente do uso de medicamentos. No estudo TOMHS<sup>24</sup>, 16,5% dos pacientes que receberam placebo por quatro anos referiram alguma disfunção sexual, contra somente 13,1% dos tratados com medicamentos, não havendo diferença substancial de incidência entre os fármacos dos cinco grupos testados.

Os fármacos anti-hipertensivos não foram associados a efeitos adversos graves. Meta-análise de ensaios clínicos que empregaram agentes ARA2, no entanto, identificou aumento na incidência de neoplasias em pacientes com eles tratados, particularmente câncer de pulmão (RR=1,25; IC95%: 1,05-1,49; P=0,01).<sup>25</sup> O risco absoluto foi muito baixo, mas ainda assim é preocupação relevante, pois a população potencialmente exposta a tratamento anti-hipertensivo pode chegar a mais da metade dos indivíduos com mais de 50 anos. Esse achado ainda não foi consolidado por outras evidências e avaliado por agências reguladoras.

**Quadro 2 - Efeitos adversos dos anti-hipertensivos**

Representantes	Efeitos adversos mais comuns	Efeitos adversos raros
<b>DIURÉTICOS</b> Tiazídicos	Hiperuricemia aumento de crises de gota, hipocalcemia	Intolerância aos carboidratos
De alça	Hipopotassemia, hipovolemia (podendo incluir síncope)	Ototoxicidade; prováveis efeitos metabólicos similares aos de tiazídicos
Poupadores de potássio	Hiperpotassemia	Ginecomastia e diminuição da libido com espironolactona
<b>ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS</b> Bloqueadores beta <sup>a</sup>	Em pacientes predispostos: broncoespasmo, insuficiência circulatória periférica, bradiarritmias, mascaramento de hipoglicemia	Rebote em pacientes com cardiopatia isquêmica e também em pacientes hipertensos e em diabéticos
Bloqueadores centrais	Sedação, boca seca, rebote na retirada com metildopa	Hepatite, anemia hemolítica e febre
Antiadrenérgicos	Reserpina: congestão nasal, cólicas, diarreia e depressão	
Bloqueadores alfa	Hipotensão, síncope e palpitações (especialmente na 1ª dose), fraqueza	
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b> Di-hidropiridínicos	Palpitações, edema de membros inferiores, hipotensão, cefaleia, rubor facial	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema
Verapamil e Diltiazem	Constipação, rubor facial, diminuição de contratilidade miocárdica	Eritema multiforme, hiperplasia gengival
<b>INIBIDORES DA CONVERTASE</b>	Tosse, efeitos teratogênicos	Angioedema, proteinúria, neutropenia, eczemas de hipersensibilidade, erupção cutânea, modificação do paladar, hiperpotassemia, diminuição da função renal em presença de estenose bilateral de artéria renal ou unilateral em rim único
<b>BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA 2</b>		Hiperpotassemia, diminuição de função renal em presença de estenose bilateral de artéria renal ou unilateral em rim único
<b>VASODILATADORES DIRETOS</b> Hidralazina, minoxidil	Hipotensão postural, palpitações, cefaleia, hipertricose com minoxidil, exacerbação de angina com hidralazina	Indução de lúpus eritematoso sistêmico
Nitroprusseto de sódio	Em administração prolongada (mais de 72 horas) ou com insuficiência renal, pode acumular tiocianato: desorientação, delírio, psicose tóxica, contraturas musculares	

<sup>a</sup> Betabloqueadores seletivos produzem efeitos menos intensos sobre brônquios e circulação periférica. Fonte: (Adaptado da Referência 5)

O quadro 3 apresenta as interações clinicamente relevantes de anti-hipertensivos. Muitas têm menor importância, pois ocorrem com fármacos que poucas vezes são empregados simultaneamente. Destacam-se interações sinérgicas entre anti-hipertensivos, antagonismo de atividade anti-hipertensiva por

anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e hiperpotassemia pelo uso simultâneo de qualquer combinação entre inibidores da convertase, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas da renina, diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio. Interações com lítio aumentam sua toxicidade.

### Quadro 3 - Interações medicamentosas de fármacos anti-hipertensivos

Anti-hipertensivos	Fármacos	Efeitos
<b>DIURÉTICOS</b> Tiazídicos e de alça	Digitálicos	Predisposição à intoxicação por hipopotassemia
	AINEs	Antagonismo do efeito diurético
	Lítio	Aumento dos níveis séricos do lítio
Poupadores de potássio	Inibidores de convertase e suplemento de potássio	Hiperpotassemia
<b>ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS</b> Bloqueadores beta	Insulina e hipoglicemiantes orais	Mascaramento de sinais de hipoglicemia e bloqueio da mobilização de glicose
	Cimetidina	Redução da depuração hepática do propranolol e metoprolol
	Lidocaína	Depuração diminuída por redução do fluxo plasmático hepático
	Vasoconstritores nasais	Aumento do efeito hipertensor por ausência de anteposição do bloqueio beta
Bloqueadores centrais	Diltiazem e Verapamil	Depressão de atividade dos nódulos sinusial e atrioventricular
Bloqueadores alfa	Antidepressivos tricíclicos	Redução do efeito anti-hipertensivo
	AINEs	Antagonismo do efeito anti-hipertensivo
<b>ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO</b> Verapamil e Diltiazem	Digoxina	Aumento de níveis plasmáticos de digoxina
	Bloqueadores H2	Aumento de níveis plasmáticos de antagonistas do cálcio
	Indutores microssomais (fenobarbital, rifampicina, carbamazepina)	Aumento da depuração dos antagonistas do cálcio
Verapamil	Teofilina, prazosina, ciclosporina	Aumento do nível sérico desses fármacos
<b>ANTAGONISTAS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA</b>	Diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio	Hiperpotassemia
	Outros representantes do grupo	Hiperpotassemia
	AINEs	Antagonismo do efeito anti-hipertensivo a curto prazo
	Antiácidos	Redução da biodisponibilidade
	Lítio	Diminuição da depuração do lítio

Fonte: (adaptado da referência 5)

Os destaques dessa revisão são:

- Pressão arterial elevada, a partir de 115/75mmHg, é o maior fator de risco para doença cardiovascular.
- Medidas não medicamentosas têm baixa efetividade no controle da PA a longo prazo.
- Medicamentos anti-hipertensivos reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em intensidade proporcional à redução da PA.
- Outros efeitos farmacológicos dos anti-hipertensivos não acrescentam eficácia clínica.
- Os fármacos anti-hipertensivos são isentos de efeitos adversos maiores, mas muitos pacientes atribuem queixas ao tratamento (efeito nocebo).
- Diuréticos são os agentes que reúnem eficácia, tolerabilidade e custo-efetividade superior aos demais agentes, devendo ser agentes preferenciais como primeira escolha.
- Clortalidona, preferentemente associada a diurético poupador de potássio, é o representante diurético preferencial.

## Referências

1. LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, London, n. 360, p. 1903-1913, 2002. Prospective Studies Collaboration.
2. MOREIRA, L.B. et al. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. **Journal of Human Hypertension**, London, n. 22, p. 48-50, 2008.
3. FUCHS, F.D. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, n. 2, p. 771-775, 2004.
4. FUCHS, F.D. Diuretics: still essential drugs for the management of hypertension. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, n. 7, p. 591-598, 2009.
5. FUCHS, F.D. Anti-hipertensivos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. (Ed.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 843-861.
6. LAW, M.R.; MORRIS; J.K., WALD, N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, London, n. 338, p. B1665, 2009
7. FUCHS, F.D. Prehypertension: the rationale for early drug therapy. **Cardiovascular Therapeutics**, [S.l.], v. 28, n. 6, p. 339-343, 2010.
8. FUCHS, F.D. The corporate bias and the molding of prescription practices: the case of hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, n. 42, p. 224-228, 2009.
9. THE ANTIHYPERTENSIVE and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. **JAMA**, Chicago, n. 288, p. 2981-2997, 2002. The ALLHAT Collaborative Research Group.
10. RAHMAN, M. et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **Archives of Internal Medicine**, Chicago, n. 165, p. 936-946, 2005.
11. BARZILAY, J.I. et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **Archives of Internal Medicine**, Chicago, n. 166, p. 2191-2201, 2006.
12. FUCHS, F.D. Corporate influence over planning and presentation of clinical trials: beauty and the beast. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, n. 8, p. 7-9, 2010.
13. LAW, M.R.; MORRIS, J.K.; WALD, N.J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. **Health Technology Assessment**, Rockville, n. 7, p. 1-94, 2003.
14. YUSUF, S. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. **New England Journal of Medicine**, Boston, n. 358, p. 1547-1559, 2008. Ontarget Investigators.
15. JAMERSON, K. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. **New England Journal of Medicine**, Boston, n. 359, p. 2417-2428, 2008.
16. FUCHS, F.D.; GUERRERO, P.; GUS, M. What is next when the first blood pressure-lowering drug is not sufficient? **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, n. 5, p. 435-439, 2007.
17. GUERRERO, P. et al. Blood pressure-lowering efficacy of amiloride versus enalapril as add-on drugs in patients with uncontrolled blood pressure receiving hydrochlorothiazide. **Clinical and Experimental Hypertension**, New York, n. 30, p. 553-564, 2008.
18. HANSSON, L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. **Lancet**, London, n. 351, p. 1755-1762, 1998.
19. CUSHMAN, W.C. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, Boston, n. 362, p. 1575-1585, 2010. The ACCORD Study Group.
20. ABALOS, E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 1, 2007. CD002252.

21. DULEY, L., HENDERSON-SMART, D.J.; MEHER, S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, Issue 3, 2006. CD001449.
22. CASTRO, M.S. et al. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension. Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. **American Journal of Hypertension**, New York, n. 19, p. 528-533, 2006.
23. GONÇALVES, C.B. et al. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. **European Journal of Clinical Pharmacology**, New York, n. 63, p. 973-978, 2007.
24. NEATON, J.D. et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS): final results. **JAMA**, Chicago, n. 270, p. 713-724, 1993.
25. SIPAHI, I. et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet Oncology**, London, n.11, p. 627-636, 2010.

Tema

12

## Indicações e Seleção de Inibidores da Bomba de Prótons

Lenita Wannmacher

### Introdução

Inibidores da bomba de prótons (IBP) são medicamentos antissecretores de ácido clorídrico, por isso estão indicados em úlcera péptica associada a *H. pylori* ou a uso continuado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e ácido acetilsalicílico, dispepsia não associada à úlcera, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e esofagite de refluxo, além de participarem dos esquemas de erradicação de *Helicobacter pylori*. São especialmente indicados em pacientes com hipergastrinemia, síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma) ou úlceras pépticas duodenais refratárias a antagonistas  $H_2$ .<sup>1</sup>

O tratamento medicamentoso dos distúrbios pépticos objetiva alívio de dor, promoção de cicatrização da lesão e prevenção de recorrência e complicações. Manejo de dor e aceleração de cicatrização são logrados com uso de agentes antissecretores. Havendo infecção por *H. pylori*, usam-se combinações de antimicrobianos e antissecretores, independentemente de consumo crônico de AINEs. Nos usuários de AINEs sem infecção por *H. pylori*, os fármacos indutores devem ser suspensos, sempre que possível, paralelamente ao tratamento com antiulcerosos.<sup>1</sup>

A classe de IBP abrange omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, tenatoprazol e ilaprazol, suprimindo a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica e irreversível da bomba  $H^+/K^+-ATPase$  presente na superfície luminal da célula parietal gástrica. Em regimes de dose diária única, número significativo de bombas (70%) só é irreversivelmente inibido entre dois a cinco dias.<sup>2</sup> Isso justifica a não indicação de IBP como sintomáticos (uso por demanda), sendo preferível, neste caso, o emprego de antagonistas  $H_2$  ou antiácidos comuns.

Os IBPs são bem tolerados, mesmo em tratamentos prolongados. Em ensaios clínicos controlados, não houve diferença significativa entre eles e placebo no que se refere a efeitos adversos. Segurança de uso por longo prazo (superior a 15 anos) está mais bem estabelecida para omeprazol (ver adiante).<sup>3</sup>

Meta-análise de sete artigos (n=134.940; 1.530 expostas a IBP) concluiu que IBP são seguros também em gestantes, não induzindo aumento de risco de abortamentos espontâneos, partos prematuros e malformações congênitas. Na análise secundária de 1.341 expostas e 120.137 não expostas a omeprazol, a razão de risco para malformações maiores foi 1,17 (CI95%: 0.90-1.53).<sup>4</sup>

Em coorte dinamarquesa (840.968 nascidos vivos, 5.082 expostos a IBP entre quatro semanas antes da concepção até o final do primeiro trimestre da gestação), o uso de IBP não se associou significativamente a risco de malformações maiores.<sup>5</sup>

Em crianças, IBP são os mais eficazes medicamentos para tratar DRGE. Somente omeprazol e lansoprazol foram liberados para uso no primeiro ano de vida. Refluxo gastroesofágico não complicado é considerado processo fisiológico que deve ser manejado por educação e orientação aos pais, sem qualquer outra intervenção. Uso empírico de IBP em lactentes com sintomas inespecíficos (choro excessivo, regurgitação, rejeição à ingestão e tosse crônica) é frequente, mas não apoiado por evidência.<sup>6</sup>

Por constituírem uma família de fármacos e terem alto potencial econômico ligado a emprego desmedido, os produtores estimulam a prescrição do representante que por último chegou ao mercado. Já pesquisadores independentes têm-se preocupado em definir a eficácia e a segurança desses fármacos em situações diferentes das acima mencionadas, tais como tosse persistente e pirose sem sinais endoscópicos de lesão. Também se observa exagerado emprego desses medicamentos em indivíduos com queixas dispépticas, o que deve ser revisto pelos potenciais efeitos adversos e o custo acarretado.<sup>7</sup>

Revisão sistemática Cochrane<sup>8</sup> de 19 estudos (seis em lactentes e 13 em adultos) avaliou a eficácia de antissecretores em tosse inespecífica prolongada. Um ensaio clínico randomizado comparou IBP a placebo, sem observar eficácia do fármaco, mas sim maior incidência de efeitos adversos em comparação ao placebo (NND= 11,

após quatro semanas de tratamento). Em adultos, 9 estudos compararam IBP a placebo sem observar benefício clínico relativo à tosse. Dois estudos referiram melhora da tosse após tratamento que variou de cinco dias até duas semanas.

Em outra revisão sistemática Cochrane<sup>9</sup> que incluiu 15 estudos para avaliar tratamento empírico de sintomas dispépticos (sem endoscopia que comprovasse DRGE), a remissão de pirose sob curto uso de IBP foi de 0,37 (dois estudos; IC95%: 0,32-0,44) em comparação ao placebo. Esse resultado superou o de antagonistas H<sub>2</sub> nas mesmas condições.

## Comparações entre IBP e Antagonistas de Receptores H<sub>2</sub> de Histamina

### Em erradicação de *H. pylori*

Administrados isoladamente, IBP apresentam definida eficácia em diminuir sintomas e acelerar cicatrização de úlcera péptica, gástrica ou duodenal, sendo considerados mais eficazes que antagonistas H<sub>2</sub>. Entretanto não afetam a recorrência da doença. Por isso se preconiza a erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* quando a doença ulcerosa a ela se associa.

Diretrizes internacionais para erradicação de *H. pylori* não incluem antagonistas H<sub>2</sub> como adjuvantes do esquema antimicrobiano, possivelmente influenciadas pelo viés corporativo.<sup>1</sup>

Atualmente prefere-se a associação de IBP, em dose convencional (por exemplo, omeprazol 20mg, duas vezes ao dia), a claritromicina (500mg, duas vezes ao dia) e amoxicilina (1000mg, duas vezes ao dia). Esta pode ser substituída por metronidazol (400-500mg, duas vezes ao dia) em indivíduos com história de alergia a penicilinas. Apesar de comumente utilizados por sete dias, meta-análise<sup>10</sup> mostrou que sua eficácia na erradicação é maior quando o tratamento se estende por 14 dias (OR= 0,62; IC95%: 0,45–0,84).

Em caso de falha com o primeiro tratamento, novo esquema deve ser tentado, contendo a menor sobreposição possível de medicamentos. Constituem alternativas o esquema quádruplo por sete dias (IBP uma vez ao dia + tetraciclina + bismuto + metronidazol, esses por quatro vezes ao dia) ou a associação de IBP + amoxicilina (ambos duas vezes ao dia) + levofloxacino (500mg, uma vez ao dia), por dez dias.<sup>11,12</sup>

A acidez gástrica diminui a eficácia de alguns dos antimicrobianos usados, pelo que se usam antissecretores de ácido clorídrico (principalmente inibidores de bomba de prótons) como adjuvantes em todos os esquemas antimicrobianos.

Meta-análise<sup>13</sup> mostrou comparável eficácia entre IBP e citrato de bismuto-ranitidina quando combinados a dois antibióticos (claritromicina e amoxicilina ou amoxicilina e metronidazol). Porém, maiores índices de cura foram obtidos quando citrato de bismuto-ranitidina foi combinado a claritromicina e um agente imidazólico.

Não há nítida vantagem de um específico antagonista de secreção ácida como coadjuvante da terapia anti-infecciosa em pacientes com úlcera por *H.pylori*, mas há preferência internacional por inibidores de bomba de prótons.

### Em doença ulcerosa péptica associada a uso crônico de AINEs e ácido acetilsalicílico

Pacientes que desenvolvem úlcera péptica durante tratamento com AINEs devem suspender seu uso ou diminuir a dose, sempre que possível, e iniciar tratamento com IBP ou bloqueador H<sub>2</sub>. Quando for impraticável alterar o AINE, recomenda-se adicionar preferencialmente um IBP.<sup>1</sup>

Em usuários de AINEs, o emprego concomitante de doses usuais de antagonistas H<sub>2</sub> diminui o risco de úlcera duodenal comparativamente ao placebo, mas não o de úlcera gástrica, a mais frequentemente associada a anti-inflamatórios. Sendo assim, os antagonistas H<sub>2</sub> vêm sendo preteridos em relação a outras opções. A comparação entre omeprazol (20mg/dia), ranitidina, misoprostol e sucralfato no tratamento de úlceras associadas a uso de AINEs foi favorável ao primeiro.<sup>7</sup>

Para prevenção de úlceras gástricas e duodenais em usuários crônicos de AINEs, IBP mostram eficácia semelhante às de misoprostol e de doses duplas de antagonistas H<sub>2</sub>, mas aqueles são mais utilizados para tal fim por serem mais bem tolerados.

## Em DRGE

O tratamento de DRGE utiliza medidas não farmacológicas e farmacológicas. Entre as primeiras, figuram elevar cabeceira da cama (15 cm), não deitar nas duas horas seguintes às refeições e modificar hábitos alimentares, evitando refeições volumosas e alimentos ricos em gordura, cítricos, menta, cafeína, vinho tinto e bebidas à base de cola. Também há recomendação de abandonar o tabagismo. Entretanto, isoladamente, o valor terapêutico dessas medidas é discutível, por não controlarem os sintomas na maioria das vezes.<sup>14</sup>

Antagonistas H<sub>2</sub>, IBP e agentes pró-cinéticos são utilizados no manejo da DRGE.

Revisão sistemática Cochrane<sup>9</sup> de 32 estudos (9738 participantes) mostrou que no tratamento de DRGE diagnosticada IBP foram mais eficazes do que antagonistas H<sub>2</sub> (sete ensaios; RR= 0,66; IC95%: 0,60 - 0,73) e pró-cinéticos (dois estudos; RR= 0,53; IC95%: 0,32- 0,87).

A recorrência de sintomas após a suspensão de tratamento ocorre na maioria dos casos, sendo frequente a necessidade de tratamento prolongado que necessita ser seguro e eficaz.

Para longo tratamento de manutenção, objetivando evitar recidivas, pacientes com DRGE (com esofagite ou sem sinais endoscópicos de refluxo) receberam IBP ou placebo. O risco relativo para recidiva de esofagite foi de 0,63 (IC95%: 0,55-0,73). Os efeitos adversos foram mais comuns com IBP, ocorrendo mais cefaleias em comparação a antagonistas H<sub>2</sub>.<sup>15</sup>

Inibidores de bomba de prótons detêm a supremacia no tratamento de DRGE.

## Em prevenção de sangramento digestivo alto

Pacientes em uso continuado de ácido acetilsalicílico, mesmo nas baixas doses antiplaquetárias, constituem grupo de risco para complicações gastrintestinais, principalmente sangramento digestivo alto. Mesmo a preparação tamponada ou a de liberação entérica não reduzem o risco de sangramento, embora possam causar menos sintomas dispépticos.<sup>1</sup> O risco é maior naqueles com história prévia de úlcera péptica ou hemorragia digestiva alta, nos que usam maior dose e nos que também apresentam infecção por *H. pylori*. A administração concomitante de antagonistas H<sub>2</sub>, inibidores de bomba, nitratos ou misoprostol reduz o risco de sangramento digestivo alto nesses pacientes.

Em ensaios controlados por placebo realizados em pacientes sem infecção por *H. pylori*, o uso de famotidina (20mg, duas vezes ao dia)<sup>16</sup>, lansoprazol (30mg/dia)<sup>17</sup> ou esomeprazol (20mg/dia)<sup>18</sup> reduziu significativamente a recorrência de sangramento por úlcera gástrica. Já em pacientes *H. pylori* positivos com história de sangramento por úlcera, tratamento do *H. pylori* e uso prolongado de omeprazol não mostraram diferença significativa na incidência de ressangramento.

Estudo retrospectivo<sup>19</sup> avaliou o emprego de inibidores da bomba de prótons previamente à endoscopia para verificar sua eficácia em evitar ressangramento, cirurgia gastrintestinal alta, mortalidade e duração da internação hospitalar. Em comparação a pacientes sem

terapia pré-endoscópica, os que a receberam desenvolveram significativamente menos eventos hemorrágicos e desfechos relacionados (25% vs. 13%; *P* = 0,005).

Revisão sistemática<sup>20</sup> de 26 ensaios clínicos controlados por placebo ou antagonistas H<sub>2</sub> (n= 4670 participantes) mostrou que IBP intravenosos reduziram ressangramento (OR= 0,48; IC95%: 0,40-0,57), necessidade de cirurgia (OR= 0,61; IC95%: 0,48-0,76) e mortes por úlcera (OR=0,58; IC95%: 0,35-0,96) em pacientes com úlceras pépticas e alto risco de novo sangramento. No entanto, mortes de outras causas tiveram aumento significativo (OR= 1,60; IC95%: 1,06-2,41). Logo, a terapia é válida somente para pacientes selecionados com sinais endoscópicos que mostram alto risco de ressangramento. Inúmeros estudos mostram que a administração oral preventiva de IBP também logra sucesso.

Revisão Cochrane<sup>21</sup> de 24 ensaios clínicos randomizados, de delineamento similar ao da anterior, mostrou que a mortalidade por todas as causas foi de 3,9% nos pacientes tratados com IBP versus 3,8% nos controles (OR= 1,01; IC95%: 0,74 – 1,40). Os inibidores reduziram taxas de ressangramento (10,6% versus 17,3% nos grupos controles) e cirurgia (6,1% versus 9,3% no grupo placebo) comparativamente aos controles. Ao contrário da revisão precedente, os resultados não foram influenciados por qualidade dos estudos, via de administração dos fármacos, tipo do controle ou aplicação de tratamento endoscópico inicial para hemostasia.

## Comparações entre diferentes IBP

### Eficácia

Representantes dessa classe são similares entre si quando utilizados em doses equipotentes, reduzindo em 95% a produção diária de ácido.<sup>26</sup>

Omeprazol é o mais usado IBP para erradicação de *Helicobacter pylori*. Revisão sistemática e meta-análise<sup>27</sup> de quatro estudos compararam a eficácia de esomeprazol *versus* omeprazol em esquema de erradicação de *H. pylori*, não encontrando diferença significativa entre os dois IBPs (taxas de erradicação de 85% e 82%; OR = 1,19; 95%CI = 0,81-1,74), respectivamente.

Meta-análise<sup>28</sup> de 12 estudos avaliou esquemas triplices de erradicação contendo pantoprazol (534 pacientes) *versus* outros IBPs (603 pacientes). As taxas de erradicação foram de 83% e 81%, respectivamente.

Subanálise que comparou pantoprazol a omeprazol ou pantoprazol a lansoprazol também não encontrou diferenças estatisticamente significativas. Meta-análise de seis estudos em que se prescreveram doses equivalentes de todos os IBPs demonstrou similares resultados entre eles.

Ensaio clínico randomizado<sup>29</sup> confirmou a similaridade entre omeprazol (20mg, duas vezes ao dia), pantoprazol (40mg, duas vezes ao dia), rabeprazol (20mg, duas vezes ao dia) e esomeprazol (40mg, duas vezes ao dia), adicionados a claritromicina e amoxicilina por sete dias. Porém, os efeitos adversos foram significativamente mais comuns no esquema que continha esomeprazol em relação aos outros grupos ( $P < 0,05$ ).

Em outro estudo,<sup>30</sup> rabeprazol e esomeprazol mostraram comparáveis eficácia e segurança na erradicação da infecção por *H. pylori*.

Outra revisão Cochrane<sup>22</sup> de cinco ensaios clínicos randomizados avaliou o uso de inibidores de bomba de prótons previamente ao diagnóstico endoscópico em pacientes com SDA. Não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas em taxas de mortalidade (6,1% vs. 5,5%), ressangramento (13,9% vs. 16,6%) ou cirurgia (9,9% vs. 10,2%) nos pacientes que receberam a intervenção em relação aos controles. Houve, entretanto, redução na proporção de pacientes com sinais de hemorragia recente na endoscopia que definiu o diagnóstico (37,2% vs. 46,5%; OR= 0,67; IC95%: 0,54 - 0,84).

Com base nesses resultados, estudo econômico<sup>23</sup> concluiu que a estratégia mais custo-efetiva em pacientes que sangram por úlcera é o uso oral de inibidores da bomba de prótons, antes e depois da endoscopia, com terapia hemostática endoscópica para aqueles com sangramento maior.

### Em dispepsia não ulcerosa (DNU)

Sintomas dispépticos incluem dor epigástrica e pirose. Para controle desses sintomas, IBP foram comparados a antiácidos e antagonistas  $H_2$ , mostrando-se significativamente superiores aos comparadores.<sup>24</sup>

Revisão Cochrane<sup>25</sup> avaliou a eficácia de seis diferentes medicamentos em relação ao placebo e entre si no manejo de DNU. Antagonistas  $H_2$  (12 ECR; n=2183; RRR= 23%; IC95%: 8% - 35%) e IBP (10 ECR; n= 3347; RRR = 13%; IC95%: 4%-20%) foram significativamente mais eficazes do que o placebo.

A evidência demonstra similar eficácia entre diferentes IBPs no contexto da erradicação do *H. pylori*.

Análise conjunta de três ensaios clínicos (n=653 pacientes) verificou que lansoprazol (30mg/dia) alcançou taxa de cura de 80%-90% e de 92% em pacientes com esofagite grau II ou mais grave, quando administrado por quatro e oito semanas, respectivamente. Outros IBPs (20mg de omeprazol, 20mg de rabeprazol, 30mg de lansoprazol ou 40mg de pantoprazol, administrados antes do desjejum)

aliviaram sintomas e curaram esofagite em aproximadamente 85%-90% dos casos.<sup>31</sup>

Esomeprazol mantém o pH intraesofágico acima de 4,0 por mais tempo que omeprazol e apresenta resolução mais rápida da esofagite, mas a magnitude das diferenças é pequena e o benefício clínico improvável comparativamente a outros IBPs.<sup>32</sup>

A evidência demonstra similar eficácia entre diferentes IBPs no tratamento de esofagite de refluxo.

Omeprazol (20 mg/dia) foi comparado a duas doses de ilaprazol (5mg/dia e 10mg/dia), novo IBP, no tratamento de úlceras gástricas e duodenais em adultos. Nas doses administradas, ambos os fármacos mostraram similar eficácia e segurança.<sup>33</sup> Estudos mais antigos também encontraram similaridade de eficácia entre diferentes IBPs no tocante à cicatrização de úlcera péptica. Em estudo<sup>34</sup>

realizado em 40 voluntários normais, verificou-se que a capacidade antissecretora de omeprazol-Mg (20,6mg) superou a de lansoprazol (15mg), tendo sido alcançado pH intragástrico inferior a 4,0 em 45,7% e 36,8% dos participantes, respectivamente. Logo, omeprazol mostrou controle da acidez gástrica significativamente superior ( $P < 0,0001$ ) em comparação a lansoprazol.

A evidência demonstra similar eficácia entre diferentes IBPs na cicatrização de úlceras pépticas e duodenais.

## Segurança

No que se refere à segurança desses agentes, não há efeitos adversos de monta em tratamentos curtos, como o de erradicação de *H. pylori*. A atenção está focada nos riscos potenciais relacionados a tratamentos prolongados, os quais incluem variações na biodisponibilidade de outros medicamentos, deficiência de vitamina B12, diarreia por *Clostridium difficile*, pneumonia adquirida na comunidade, fratura óssea e desenvolvimento de gastrite atrófica, precursora de câncer.<sup>35</sup> IBP não se associam a fraturas de quadril, mas podem acarretar aumento no risco de fraturas de coluna, punho e total em mulheres pós-menopáusicas.<sup>36</sup>

Quanto às interações medicamentosas, tem sido referida a interferência farmacocinética do uso prolongado de IBP sobre cetoconazol, atazanavir, fenitoína e diazepam. Mais recentemente,

descreveu-se a possível interação entre omeprazol e clopidogrel mais ácido acetilsalicílico, o que atenuaria os efeitos desses antiagregantes plaquetários e aumentaria o risco de acidentes isquêmicos cardiovasculares. Entretanto, um ECR<sup>37</sup> que comparou omeprazol vs. placebo em usuários de clopidogrel não evidenciou diferença em relação a eventos cardiovasculares (HR=1,02; 95%CI: 0,70-1,51).

## Prescrição

Os esquemas para adultos<sup>38</sup> e crianças podem ser vistos no Quadro 1. Revisão sistemática<sup>39</sup> investigou o uso pediátrico de IBP. Os dois representantes encontrados nos estudos foram somente omeprazol e lansoprazol. Pela consolidada experiência e menor custo, o agente a ser preferencialmente prescrito é omeprazol.

### Quadro 1 - Esquemas de administração de IBP em adultos e crianças

IBP	Dosagem	
	Adultos	Crianças $\geq$ 2 anos
Omeprazol	20mg duas vezes ao dia	< 20kg: 10mg/dia > 20kg: 20mg/dia Máximo: 40mg
Esomeprazol	20mg duas vezes ao dia ou 40mg/dia	-
Rabeprazol	10-20mg duas vezes ao dia	-
Pantoprazol	40mg duas vezes ao dia	-
Lansoprazol	30mg duas vezes ao dia	< 30kg: 15mg /dia > 30kg: 30mg /dia

Fonte: Referências 38 e 39.

## Referências

1. WOLFF, F.H.; BRANDÃO, A.B.M. Fármacos usados em úlcera péptica e doença do refluxo gastresofágico. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. (Ed). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2010. p. 966-978.
2. LACY, C.F. et al. **Drug information handbook international: 2006-2007**. 14 ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2006.
3. WOLFE, M.M. **Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders**. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: < [http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search_result&selectedTitle=1%7E150)>. Acesso em: 13 fev. 2011.
4. GILL, S.K. et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 104, p. 1541-1545, 2009.
5. PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 363, n. 22, p. 2114-2123, 2010.
6. ROMANO, C. et al. Proton pump inhibitors in pediatrics: Evaluation of efficacy in GERD therapy. **Current Clinical Pharmacology**, San Francisco, CA, 2011 Jan 11. Epub ahead of print.
7. WANNMACHER, L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. Brasília, DF, v. 2, n. 1, dez. 2004. Disponível em: <[http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE\\_URM\\_IBP\\_1204.pdf](http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_IBP_1204.pdf)>. Acesso em: 13 fev. 2011.
8. CHANG, A.B. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2011 Jan 19; 1. CD004823.
9. VAN PINXTEREN, B. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2010 Nov 10;11. CD002095.
10. CALVET, X. et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 14, n. 5, p. 603-609, 2000.
11. CHEY, W.D.; WONG, B.C. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 102, p. 1808-1825, 2007.
12. MALFERTHEINER, P. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. **Gut**, London, v. 56, p. 772-781, 2007.
13. GISBERT, J.P.; GONZALEZ, L.; CALVET, X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. **Helicobacter**, Cambridge, v. 10, n. 3, p. 157-171, 2005.
14. FESTI, D. et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 15, n. 14, p. 1690-1701, 2009.
15. DONNELLAN, C. et al. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2010 Feb 17; 2. CD003245.
16. TAHA, A.S, et al. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 374, n. 9684, p. 119-125, 2009.
17. LAI, K.C. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 346, p. 2033-2038, 2002.
18. CHAN, F.K. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 344, p. 967-973, 2001.
19. KEYVANI, L. et al. Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 24, n. 8, p. 1247-1255, 2006.

20. KHUROO, M.S. et al. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Carlton, v. 20, n. 1, p. 11-25, 2005.
21. LEONTIADIS, G. I.; SHARMA, V. K.; HOWDEN, C. W. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2010 May 12; 5. CD002094.
22. SREEDHARAN, A. et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2010 Jul 7; 7. CD005415.
23. LEONTIADIS, G.I. et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 11, n. 51, p.1-164, 2007.
24. DELANEY B. et al. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2009 Oct 7; 4. CD001961
25. MOAYYEDI, P. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, 2006 Oct 18; 4. CD001960.
26. SOLL, A.H. **Pharmacology of antiulcer medications**. Waltham, MA: UpToDate, 2009. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications>>. Acesso em: 13 fev. 2011.
27. GISBERT, J.P.; PAJARES, J.M. Esomeprazole-based therapy in Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. **Digestive and Liver Disease**, Roma, v. 36, n. 4, p. 253-259, 2004.
28. GISBERT, J.P. et al. Pantoprazole based therapies in Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, London, v. 16, n. 1, p. 89-99, 2004.
29. CHOI, H.S. et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve Helicobacter pylori eradication rate. **Helicobacter**, Cambridge, v. 12, n. 6, p. 638-642, 2007.
30. WU, I. et al. Rabeprazole-versus esomeprazole-based eradication regimens for H. pylori infection. **Helicobacter**, Cambridge, v. 12, n. 6, p. 633-637, 2007.
31. WOLFE, M.M.; SACHS, G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 118, p. S9-S31, 2000.
32. KAHRILAS, P.J. **Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults**. Waltham, MA: UpToDate, 2010. Disponível em: <[www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com)>. Acesso em: 13 fev. 2011.
33. HO, K.Y. et al. Randomized, parallel, double-blind comparison of the ulcer-healing effects of ilaprazole and omeprazole in the treatment of gastric and duodenal ulcers. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 44, n. 7, p. 697-707, 2009.
34. MINER JR, P.B. et al. Omeprazole-Mg 20.6 mg is superior to lansoprazole 15 mg for control of gastric acid: a comparison of over-the-counter doses of proton pump inhibitors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 8, p. 846-851, 2010.
35. LODATO, F. et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, London, v. 24, n. 2, p. 193-201, 2010.
36. GRAY, S.L. et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 170, n. 9, p. 765-771, 2010.
37. LAINE, L.; HENNEKENS. C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 105, n. 1, p. 34-41, 2010.
38. SHIN, J.M.; SACHS, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 528-534, 2008.
39. GIBBONS, T.E.; GOLD, B.D. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. **Pediatric Drugs**, Auckland, v. 5, n. 1, p. 25-40, 2003.



## Tema

## 13

Uso Racional de Antidiabéticos no  
Âmbito da Atenção Primária à Saúde

Lenita Wannmacher

## Introdução

A prevalência do diabetes melito está aumentando rapidamente, estimando-se que em 2030 haja mais de 360 milhões de pessoas com a doença no mundo.<sup>1</sup> Ainda que a incidência do diabetes tipo 1 continue a crescer por complexas razões e pouco entendidas, o maior problema reside no progressivo aumento do diabetes tipo 2, relacionado a mudanças de estilo de vida (ingestão calórica exagerada, sedentarismo) e obesidade.

Diabetes tipo 2, antes só relatado em adultos, tornou-se importante problema de saúde pública em crianças e adolescentes, associado ao crescente aumento de obesidade e sobrepeso nestas faixas etárias.

Diabetes induz graves complicações crônicas que comprometem vasos, olhos, pés, rins e nervos periféricos, para cuja prevenção se exigem diagnóstico e intervenções precoces.<sup>2</sup>

No diabetes de tipo 1, decorrente da deficiência absoluta de insulina pancreática, a reposição se faz com insulina exógena. O elenco atual desse antidiabético engloba as clássicas insulinas humanas e os análogos sintéticos de insulinas. Todos são classificados pela sua duração de ação (Quadro 1).<sup>3</sup>

Em pacientes com diabetes tipo 1, as respostas terapêuticas ocorrem com terapia basal (insulinas de duração intermediária), por vezes coadjuvada por terapia de *bolus* (insulinas de curta ação) ou pela adição de sensibilizadores de insulina (p. ex. metformina).<sup>4</sup>

## Quadro 1 - Classificação das insulinas e suas indicações

Tipo	Início (Min)	Pico (H)	Duração (H)	Indicações
De ação rápida				
Regular ou cristalina	30-60 imediato (IV)	1,5-4 -	5-8 0,5 (IV)	Cetoacidose; diabetes gestacional; diabetes de tipo 1; esquemas combinados; terapia tipo <i>bolus</i> antes das refeições
Lispro	25	0,5-1,5	2-5	
Aspart	25	0,6-0,8	3-5	
Glulisina	15	0,6-0,8	1-2,5	
De ação Intermediária				
NPH ou isófana	1-2	6-12	18-24	Manutenção do controle glicêmico basal, em diabetes de tipos 1 e 2
Lenta	1-2	6-12	18-24	
Detemir	-	1,5	20-24	
De ação prolongada				
Ultralenta	4-6	16-18	20-36	Manutenção do controle glicêmico com baixas concentrações ao longo do dia
IPZ	4-6	14-20	24-36	
Glargina	2-5	5-24	18-24	

IPZ: Insulina Protamina Zíncica  
Fonte: Adaptado da Referência 3.

Antidiabéticos orais são indicados para pacientes com diabetes tipo 2 não controlados somente com dieta apropriada e exercício físico regular por pelo menos três meses. O medicamento deve ser adicionado às medidas não medicamentosas, em vez de substituí-las. Ante não resposta à terapia com antidiabético oral, insulina pode substituí-lo ou a ele agregar-se.<sup>5</sup>

Os antidiabéticos orais compreendem várias subclasses: sulfonilureias (glibenclamida, gliclazida), biguanidas (metformina), tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona), inibidor de alfa-glicosidase intestinal (acarbose), inibidores de dipeptidilpeptidase-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina), e meglitinidas (repaglinida, nateglinida). Prantilina (análogo sintético de amilina), exenatida e liraglutida (incretinas) são administradas por via subcutânea para tratamento de diabetes tipo 2.

Sulfonilureias são consideradas a primeira escolha para adultos não obesos com diabetes tipo 2. Metformina é o antidiabético oral preferencial em diabéticos adultos obesos ou com sobrepeso. Os outros agentes antidiabéticos têm uso restrito no tratamento de adultos com diabetes tipo 2, em combinação com metformina ou sulfonilureia (ou ambos) ou como alternativa terapêutica à insulina em pacientes não responsivos a doses máximas toleradas de metformina ou sulfonilureia (ou ambos).<sup>6</sup>

Não há confiável evidência sobre eficácia e segurança de antidiabéticos orais em crianças com menos de 12 anos. Alguns desfechos crônicos (complicações) não podem ser observados pela insuficiência de tempo de desenvolvimento da doença. Mesmo em adultos, a evidência de eficácia desses fármacos é limitada, devido a estudos com problemas metodológicos (baixa qualidade). Em sua maioria, tais estudos medem a eficácia por meio de desfechos intermediários – glicemia em jejum, hemoglobina total glicosilada ou hemoglobina glicada [HbA1] ou fração específica [HbA1c], insulinemia em jejum, perfil lipídico – ou substitutos (hospitalização e redução de peso corporal, por exemplo), em vez de por desfechos primordiais, tais como melhora sintomática, risco de complicações, qualidade de vida e mortalidade. Além disso, a maioria dos estudos mostra seguimentos de curta e média duração e reduzido número de pacientes. Alguns têm desenhos experimentais discutíveis. Muitos deles são patrocinados pelos produtores farmacêuticos ou escritos por pessoas com conflitos de interesse.

No Brasil, os agentes antidiabéticos considerados essenciais e relacionados na Renome 2010 podem ser vistos no Quadro 2.<sup>7</sup>

## Quadro 2 - Insulinas e Antidiabéticos Orais

Designação genérica	Apresentação	Condição de uso
cloridrato de metformina	comprimido 500mg e 850mg	
glibenclamida	comprimido 5mg	
gliclazida	comprimido 80mg e comprimido de liberação controlada 30mg	Uso restrito para pacientes idosos pelo menor potencial de hipoglicemia
insulina humana NPH	suspensão injetável 100 UI/ml	
insulina humana regular	solução injetável 100 UI/ml	

Fonte: Adaptado da Referência 7.

## Evidência sobre eficácia e segurança de insulinas

O uso de insulinas objetiva controlar níveis glicêmicos, mantendo valores de fração específica de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) em faixa que permita retardar a progressão da doença; maximizar a qualidade de vida; prevenir emergências diabéticas; reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares; e minimizar os efeitos adversos do tratamento, principalmente os episódios de hipoglicemia.

Tais alvos terapêuticos são alcançados com insulinas convencionais (insulinas humanas recombinantes regular e NPH), isoladamente ou em esquemas compartilhados, com doses e horários de administração diversificados.

As insulinas convencionais são usadas em terapia basal, bifásica ou prandial.

Diabéticos de tipo 1 podem ser controlados com múltiplas doses de insulina em esquema basal e prandial ou bomba de infusão de insulina acompanhada de automonitorização da glicemia capilar. A escolha do tipo de insulina a ser prescrita depende do objetivo da intervenção. Para correção da hiperglicemia de jejum, escolhe-se uma insulina com duração intermediária (NPH), enquanto para tratamento da hiperglicemia associada à refeição, seleciona-se uma insulina de ação rápida (regular).

Em diabéticos de tipo 2 não controlados com antidiabéticos orais, insulina NPH costuma ser adicionada, em dose única noturna (às 22 horas para o pico de ação ocorrer fora do período

de sono e haver cobertura das necessidades insulínicas de todo o dia).

Revisão sistemática e meta-análise<sup>8</sup> de 22 estudos realizados em 4.379 pacientes diabéticos de tipo 2 mostraram maior redução de HbA<sub>1c</sub> com insulina em regimes bifásico e prandial de insulina comparativamente ao basal ( $P=0,0006$  e  $P=0,002$ , respectivamente). Porém houve menores reduções de glicemia em jejum, embora maiores doses de insulina tenham sido

usadas nos regimes bifásico e prandial *versus* o basal. Não ocorreu diferença em eventos hipoglicêmicos maiores, mas os eventos menores foram mais altos ou equivalentes aos surgidos com o regime basal. Ganho de peso foi mais frequente com o regime prandial em comparação ao basal ( $P=0,0006$ ). Estudos com mais longo seguimento são necessários para quantificar a relevância clínica dos benefícios mostrados em cada regime.

O uso de insulinas convencionais em apropriados esquemas de administração logra benefício terapêutico com aceitável segurança.

## Comparação de insulinas de ação rápida

Afora o uso em tratamento de cetoacidose diabética, situações emergenciais em diabéticos e diabetes em gestantes, insulinas de ação rápida têm sido preconizadas na chamada terapia de *bolus* (para controle da hiperglicemia prandial) em pacientes com diabetes de tipos 1 e 2 que obtêm pouco controle glicêmico somente com terapia basal. Também são utilizadas em infusão subcutânea contínua.

Revisão sistemática Cochrane<sup>9</sup> de 23 ECRs (n=976 participantes para cada intervenção) comparou insulino-terapia convencional (múltiplas injeções por dia – MID) *versus* infusão subcutânea contínua (ISC) no controle de pacientes com diabetes tipo 1.

A redução de HbA<sub>1c</sub> foi significativamente maior com ISC. Não houve diferença significativa em termos de peso. Eventos hipoglicêmicos não se reduziram com ISC. Houve insuficiente informação sobre efeitos adversos, mortalidade, morbidade e custos.

Apesar das diferenças farmacocinéticas, a resposta clínica com insulinas novas é a mesma da administração de *bolus* (regime prandial) com insulina humana regular, quando as injeções se fazem 10-15 e 30 minutos antes das refeições, respectivamente.<sup>10</sup>

Meta-análise<sup>11</sup> que incluiu 68 ensaios clínicos randomizados (ECRs) analisou análogos de insulina de ação rápida *versus* insulina convencional no tratamento de diabetes tipos 1 e 2 e diabetes gestacional. Em termos de HbA<sub>1c</sub>, houve mínimas diferenças entre análogos de ação rápida e insulina humana regular em adultos com diabetes tipo 1 (diferença média com lispro: -0,09%, IC95%: -0,16% a -0,02%; para aspart: -0,13%; IC95%: -0,20% a -0,07%). Em pacientes com diabetes tipo 2, os resultados similares ocorreram (diferença média com lispro: -0,03%; IC95%: -0,12% a -0,06%; para aspart: -0,09%; IC95%: -0,21% a 0,04%). Assim, análogos

de ação rápida oferecem pequeno benefício em comparação com a insulina humana regular quanto ao controle glicêmico e à incidência de hipoglicemias.

Estudo inglês<sup>12</sup> comparou os benefícios econômicos associados ao uso de lispro *versus* insulina regular humana (IRH) em diabéticos de tipo 1. Os dados clínicos provieram de meta-análise Cochrane: a diferença média estimada de HbA<sub>1c</sub> foi -0,1% (IC95%: -0,2 a 0,0%) e as taxas de hipoglicemia grave foram 21,8 vs. 46,1 eventos/100 pacientes-ano, para lispro vs. IRH. Devido à menor incidência de hipoglicemias, os custos médicos diretos por paciente foram discretamente menores com lispro em comparação à IRH.

## Comparação de insulinas de ação intermediária e prolongada

Quando se examina o Quadro 1, parece lógico que as comparações devam ser feitas entre insulina NPH e o análogo detemir (ambas de ação intermediária), assim como entre o análogo glargina e as insulinas convencionais de ação prolongada. No entanto, são inúmeros os estudos que compararam insulina NPH à glargina, principalmente com respeito à hipoglicemia noturna. Parece lícito supor que o alvo seria favorecer glargina, cujo pico de ação ocorre além daquele correspondente à NPH.

Meta-análise<sup>11</sup> que incluiu 49 estudos que compararam análogos de insulina de longa ação a insulinas convencionais em pacientes com diabetes de tipos 1 e 2 e diabetes gestacional mostrou diferenças marginais entre insulina NPH e os análogos. Assim, em relação a diferenças médias de HbA<sub>1c</sub>, detemir apresentou o valor de -0,06% (IC95%: -0,13% a 0,02%) para adultos com diabetes tipo 1 e de 0,13% (IC95%: 0,03% a 0,22%) em pacientes com diabetes tipo 2. Os valores para insulina glargina comparada à NPH foram, respectivamente: -0,11% (IC95%: -0,21% a -0,02%) e -0,05% (IC95%: -0,13% a 0,04%). Os benefícios relacionados à redução de hipoglicemia foram inconsistentes.

Revisão sistemática<sup>13</sup> incluiu seis ECRs que compararam insulina glargina à insulina NPH, dadas 1 a 2 vezes ao dia, em monoterapia ou em conjunto com antidiabéticos orais, a pacientes com diabetes tipo 2. Insulina glargina mostrou similar eficácia clínica à de insulina NPH, com similar redução de HbA<sub>1c</sub> e similares ou inferiores níveis de glicemia em jejum. Houve menor frequência de hipoglicemia noturna com insulina glargina em comparação com insulina NPH, o que é farmacocineticamente explicável, como antes comentado.

Meta-análise<sup>14</sup> de 285 ECRs comparou insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada (detemir ou glargina) em diabéticos de tipo 1. Os análogos apresentaram pequeno, mas significativo efeito em HbA<sub>1c</sub> (-0,07%; IC95%: -0,13 a -0,01%;  $P = 0,026$ ) em comparação com insulina humana NPH. Detemir associou-se a menor ganho de peso (0,26 kg/m<sup>2</sup>;  $P = 0,012$ ). Os análogos também reduziram o risco de hipoglicemia grave e noturna (todas as comparações:  $P < 0,01$ ).

Revisão sistemática<sup>15</sup> avaliou novos agentes usados para controle de pacientes com diabetes tipo 2, dentre os quais, análogos de insulina de longa ação (glargina e detemir). Esses análogos, comparados com a insulina NPH, mostraram equivalentes resultados em termos de controle glicêmico e discreta vantagem quanto à redução de hipoglicemia, especialmente noturna. Detemir, usado uma vez ao dia, teve modesta vantagem em termos de ganho de peso em relação à glargina. Em termos de custo, glargina acarretou custo adicional ao redor de 1.800 libras em comparação à insulina NPH. A comparação entre detemir e NPH mostrou custo mais alto com o análogo. Assim, os análogos de insulina mostram somente modestas vantagens clínicas em relação à insulina NPH, mas custos muito mais altos. Por isso, não são considerados agentes de primeira linha no controle de diabetes tipo 2, permanecendo insulina NPH como preferencial quando uma insulina se faz necessária nesse tratamento.

Outra revisão sistemática<sup>16</sup> de seis estudos avaliou economicamente a insulina glargina no tratamento de diabetes tipo 1. Glargina mostrou-se mais eficaz em reduzir glicemia em jejum, mas não os níveis de HbA<sub>1c</sub>, em comparação com insulina NPH. Para diabéticos de tipo 2, ambas as insulinas foram similarmente eficazes em reduzir glicemia em jejum e controlar HbA<sub>1c</sub>. A vantagem de glargina com respeito ao controle de hipoglicemia noturna só apareceu quando comparada à NPH dada uma vez ao dia, mas não duas vezes ao dia. Não há evidência conclusiva sobre a superioridade de glargina em relação à hipoglicemia sintomática e grave. A revisão econômica baseada em dados de custo-utilidade fornecidos pelo produtor não foi possível por problemas metodológicos. O custo-efetividade da insulina glargina em diabetes de tipos 1 e 2 associou-se à redução do medo de hipoglicemia. Em conclusão, em comparação com insulina NPH, glargina reduziu o número de episódios de hipoglicemia noturna, especialmente quando comparada ao esquema de uma só dose diária de NPH. Não melhorou o controle glicêmico de longo prazo e não demonstrou reduzir a incidência de complicações crônicas microvasculares e cardiovasculares do diabetes.

Revisão sistemática Cochrane<sup>17</sup> comparou glargina (seis estudos; n=1715) e detemir (dois estudos; n=578) com insulina NPH, mostrando que o controle metabólico, medido por HbA<sub>1c</sub>, e efeitos adversos não diferiram entre os grupos de tratamento. A única diferença significativa relacionou-se à hipoglicemia noturna, favorecendo a ambos os análogos. Não se identificou evidência de benefício em desfechos primordiais, tais como mortalidade, morbidade, qualidade de vida ou custos. Os autores sugeriram cautela na abordagem terapêutica com detemir e glargina.

Em revisão Cochrane mais recente,<sup>18</sup> os resultados se repetiram na comparação de insulinas de longa ação (glargina, detemir e insulina ultralenta) na terapia basal para diabéticos tipo 1. Os autores concluem que seu uso neste contexto ainda necessita de posterior fundamentação

Análogos de insulina de ação rápida e prolongada oferecem discreto benefício terapêutico em relação a insulinas convencionais quanto ao controle glicêmico e à redução de hipoglicemia em diabetes tipos 1 e 2.

## Evidência sobre eficácia e segurança de antidiabéticos orais

Estes fármacos são usados preferencialmente em adultos com diabetes de tipo 2. Tal preferência se deve ao uso oral, o que facilita a adesão em longo prazo. Em crianças, a evidência de benefício é escassa.

Em adultos e especialmente em crianças, medidas não medicamentosas devem ser enfatizadas.

Revisão Cochrane<sup>19</sup> de oito estudos comparou os efeitos de exercício (2.509 participantes) a exercício mais dieta (2.241 participantes) na prevenção de diabetes tipo 2. Exercício mais dieta foram as intervenções que mais reduziram a incidência de diabetes em grupos de alto risco, quando comparadas à recomendação-padrão (RR = 0,63; IC95%: 0,49-0,79). Também houve benefício em relação a peso e índice de massa corporal, circunferência de cintura, relação cintura-quadril e níveis pressóricos.

Nos pacientes com diabetes tipo 2, as mesmas medidas são úteis no controle da obesidade e da resistência à insulina.

Dentre os antidiabéticos orais, sulfonilureias e metformina apresentam benefício definido.

## Sulfonilureias

São os antidiabéticos de eleição nos diabéticos de tipo 2 não obesos e que não se beneficiam exclusivamente de dieta e exercício. Todos os representantes têm eficácia similar, diferindo apenas em suas características farmacocinéticas. Há limitada experiência com seu uso em crianças. Sulfonilureias incluem glibenclamida (sulfonilureia de longa ação), glicazida, glimepirida, gliburida e glipizida.

Glibenclamida associa-se a maior risco de hipoglicemia, sobretudo em idosos.

Estudo espanhol de pequena duração<sup>20</sup> analisou a substituição de glibenclamida por glicazida em pacientes com diabetes tipo 2 hospitalizados. Ambos os grupos mostraram efeitos similares sobre os níveis glicêmicos em três dias ( $P = 0,14$ ), porém, ao fim de seis dias, os valores médios foram  $142,1\text{mg/dl} \pm 36,0$  e  $172,8\text{mg/dl} \pm 28,2$ , respectivamente nos grupos glibenclamida (manutenção) e glicazida (substituição) ( $P = 0,01$ ). A ocorrência de eventos hipoglicêmicos não foi medida.

Não se evidenciou diferença significativa entre glimepirida e glibenclamida relativamente a níveis de

$\text{HbA}_{1c}$ , mas a primeira causa menos hipoglicemia.

Sulfonilureias podem ser associadas à metformina ou às insulinas.

Glimepirida e glibenclamida, ambas combinadas com metformina, foram randomicamente comparadas em 152 pacientes com diabetes tipo 2 não controlados. A concentração de  $\text{HbA}_{1c}$  foi significativamente menor no grupo glimepirida/metformina ( $P=0,025$ ). Observou-se maior proporção de eventos hipoglicêmicos no grupo glibenclamida/metformina (28,9% vs. 17,1%,  $P<0,047$ ).<sup>21</sup>

Outro ECR<sup>22</sup> comparou o uso precoce de insulina NPH *versus* glibenclamida em 49 pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado. O estudo teve seguimento por quatro anos, sendo completado por 34 pacientes que tiveram necessidade de doses crescentes de ambos os fármacos ao correr desse tempo. A deterioração da função pancreática ocorreu em ambos os grupos, mas se manifestou mais rapidamente no grupo glibenclamida.  $\text{HbA}_{1c}$  melhorou no primeiro ano, mas a seguir deteriorou no grupo glibenclamida ( $P < 0,005$ ). Logo, o alívio produzido nas demandas da secreção pancreática por meio de tratamento com insulina foi benéfico.

Em estudo multicêntrico ( $n= 285$  participantes; idade média: 13,8 anos), crianças com diabetes tipo 2 randomicamente receberam glimepirida ou metformina por 26 semanas. Ambos os antidiabéticos mostraram similares desfechos bioquímicos e incidência de hipoglicemia. Glimepirida induziu maior ganho de peso em comparação à metformina.<sup>23</sup>

Sulfonilureias têm eficácia antidiabética similar, mas apresentam diferenças em relação à incidência de eventos hipoglicêmicos e ao ganho de peso. Só devem ser prescritas a pacientes não obesos. Não há evidência suficiente para sua prescrição em crianças.

## Biguanidas

Contemporaneamente, metformina detém o maior número de estudos, por ser o comparador de novos antidiabéticos orais.

Em monoterapia, metformina foi comparada a qualquer outra terapia oral em revisão Cochrane<sup>24</sup> que incluiu 29 ECRs (5.259 diabéticos de tipo 2). Em pacientes obesos, metformina superou clorpropamida, glibenclamida e insulina em todos os desfechos relacionados ao diabetes ( $P = 0,009$ ) e em mortalidade de todas as causas ( $P = 0,03$ ). Pacientes obesos alocados para controle glicêmico

intensivo *versus* pacientes com sobrepeso em tratamento convencional mostraram maior benefício com relação a desfechos relacionados ao diabetes ( $P = 0,004$ ), morte relacionada a diabetes ( $P = 0,03$ ), mortalidade de todas as causas ( $P = 0,01$ ) e infarto do miocárdio ( $P = 0,02$ ). Metformina em monoterapia mostrou significativo benefício em controle glicêmico, peso, dislipidemia e pressão diastólica. Metformina apresentou forte benefício na concentração de  $\text{HbA}_{1c}$  em comparação a placebo e dieta e moderado benefício em controle da glicemia, LDL colesterol, e índice de massa corporal e peso quando comparada a sulfonilureias.

Metformina é a primeira opção terapêutica em diabéticos de tipo 2 com sobrepeso ou obesidade. Mostra eficácia em prevenir complicações vasculares do diabetes e mortalidade, superando sulfonilureias, acarbose, tiazolidinedionas, meglitinidas, insulina e dieta.

Havia muito receio da indução de acidose láctica com o uso de metformina, principalmente em condições de hipoxemia crônica. Por isso, revisão Cochrane (347 ensaios comparativos e coortes) comparou a incidência de acidose láctica fatal e não fatal em pacientes expostos à metformina *versus* placebo ou terapias diferentes de metformina. Acidose láctica ocorreu em 4,3 casos no grupo metformina e em 5,4 casos no grupo não-metformina. Não houve diferença no aumento de níveis de lactato em comparação a outras terapias antidiabéticas.<sup>25</sup>

Estudo brasileiro<sup>26</sup> comparou metformina com gliburida em diabetes gestacional. A única diferença significativa encontrada entre os dois tratamentos foi o ganho de peso materno durante a gestação ( $P=0,02$ ). Não houve diferenças em outros desfechos maternos (falha de tratamento, glicemia em jejum e pós-prandial, HbA<sub>1c</sub>) ou fetais (peso ao nascer, recém-nascidos grandes para a idade gestacional, hipoglicemia neonatal).

Após sua liberação para crianças, metformina mostrou-se eficaz em monoterapia, mas parece ser insuficiente para obtenção de efeitos sustentados.<sup>27</sup>

Revisão sistemática (quatro ECRs controlados por placebo) e meta-análise de três deles evidenciaram que metformina melhorou os marcadores de sensibilidade à insulina e reduziu o índice de massa corporal (IMC) em crianças e adolescentes com resistência clínica à insulina ou pré-diabetes. Sintomas gastrintestinais leves foram relatados em 19% (2%-29%) dos participantes sob uso de metformina.<sup>28</sup>

Revisão Cochrane recente<sup>29</sup> de dois ECRs (60 participantes; 14 a 20 anos) investigou o efeito de metformina adicionada à insulina em adolescentes com diabetes de tipo 1. Houve melhora do controle metabólico com a terapia combinada. Desfechos como qualidade de vida, mortalidade de todas as causas e morbidade não foram avaliados. Os efeitos adversos gastrintestinais apareceram nos dois estudos, e hipoglicemia, em um deles.

Metformina também foi estudada com foco na obesidade de crianças, adolescentes e adultos jovens sem diabetes.

Revisão sistemática e meta-análise de cinco ECRs controlados por placebo ( $n = 320$  participantes obesos;  $\geq 19$  anos) mostrou modesta redução do IMC e da resistência à insulina após seis meses de seguimento.<sup>30</sup>

Pequeno ECR controlado por placebo ( $n=78$  obesos; 13-18 anos) investigou o efeito de metformina de liberação prolongada adicionada à programa de intervenção em estilo de vida por 48 semanas. Metformina reduziu o IMC em comparação ao placebo ( $P=0,03$ ). Esta diferença perdurou por 12 a 24 semanas após a cessação do tratamento.<sup>31</sup>

Outro estudo randomizou 70 adolescentes obesos, não responsivos a uma intervenção em estilo de vida por seis meses, para receber metformina ou placebo em adição àquela intervenção por mais seis meses. Marcadores de sensibilidade à insulina melhoraram similarmente nos dois grupos ( $P=0,048$ ), mas o IMC permaneceu sem variação.

Em pacientes obesos não diabéticos, os resultados da administração de metformina não são suficientes para que o fármaco seja indicado nesta condição.

Outros antidiabéticos orais não serão considerados no âmbito da atenção primária porque seu uso, em pacientes resistentes aos tratamentos convencionais, exige o acompanhamento do

especialista para avaliar os ajustes necessários e monitorar as respostas. Acresce que muitos deles, de introdução mais recente, não têm suficientes estudos que evidenciem sua eficácia e segurança.

## Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What are the risks of diabetes in children?** Disponível em: <<http://www.who.int/features/qa/65/en/index.html>>. Acesso em: 15 fev. 2011.
2. MILLER, J.L.; SILVERSTEIN, J.H. The treatment of type 2 diabetes mellitus in youth: which therapies? **Treatments in Endocrinology**, Auckland, v. 5, n. 4, p. 201-210, 2006.
3. WANNMACHER, L. Novas insulinas: qual a real vantagem? In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Farmacoterapia baseada em evidência**. Brasília, DF, 2005. (Temas seleccionados, v. 2, n. 8). Disponível em: <[www.opas.org.br/medicamentos/temas](http://www.opas.org.br/medicamentos/temas)>. Acesso em: 15 fev. 2011.
4. JEFFERIES, C.A.; HAMILTON, J.; DANEMAN, D. Potential adjunctive therapies in adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Treatments in Endocrinology**, Auckland, v. 3, n. 6, p. 337-343, 2004.
5. WANNMACHER, L. Antidiabéticos orais: comparação entre diferentes intervenções. In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Farmacoterapia baseada em evidência**. Brasília, DF, 2005. (Temas seleccionados, v. 2, n. 11).
6. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION; ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **British National Formulary 60**. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2010.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2010**. 7 ed. Brasília, DF, 2010.
8. LASSERSON, D.S. et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. **Diabetologia**, New York, v. 52, n. 10, p. 1990-2000, 2009.
9. MISSO, M.L. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 1, 2010 Jan 20. CD005103.
10. DAVIS, S.N. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of endocrine pancreas. In: BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Ed.). **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1613-1645.
11. SINGH, S.R. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **CMAJ: Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 180, n. 4, p. 385-397, 2009.
12. PRATOOMSOOT, C. et al. An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 26, n.8, p. 803-814, 2009.
13. DUCKWORTH, W.; DAVIS, S.N. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 21, n. 3, p. 196-204, 2007.
14. MONAMI, M.; MARCHIONNI, N.; MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, Oxford, v. 11, n. 4, p. 372-378, 2009.
15. WAUGH, N. et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, Rockville, v. 14, n. 36, p. 1-248, 2010.
16. WARREN, E. et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. **Health Technology Assessment**, Rockville, v. 8, n. 45, p. 1-57, 2004.
17. HORVATH, K. et al. A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n.12, 2010. CD005613.
18. VARDI, M. et al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 12, 2010. CD006297.
19. OROZCO, L.J. et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n.12, 2010. CD003054.
20. CRESPI-MONJO, M. et al. Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v. 28, n. 6, p.426-432, 2004.

21. GONZÁLEZ-ORTIZ, M. et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/ metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 23, n. 6, p. 376-379, 2009.
22. ALVARSSON, M. et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, Oxford, v. 10, n. 5, p. 421-429, 2008.
23. GOTTSCHALK, M. et al. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. **Diabetes Care**, New York, v. 30, n. 4, p. 790-794, 2007.
24. SAENZ, A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n.12, 2010. CD002966.
25. SALPETER, S.R. et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 12, 2010. CD002967.
26. SILVA, J.C. et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, New York, v. 111, n. 1, p. 37-40, 2010.
27. KANE, M.P.; ABU-BAKER, A.; BUSCH, R.S. The utility of oral diabetes medications in type 2 diabetes of the young. **Current Diabetes Reviews**, Saif Zone, v. 1, n. 1, p. 83-92, 2005.
28. QUINN, S.M. et al. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 11, n. 10, p. 722-730, 2010.
29. ABDELGHAFAR, S.; ATTIA, A.M. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 12, 2010. CD006691.
30. PARK, M.H. et al. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. **Diabetes Care**, New York, v. 32, n. 9, p. 1743-1745, 2009.
31. WILSON, D.M. et al. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 164, n. 2, p. 116-123, 2010. Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group.
32. WIEGAND, S. et al. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 63, n. 4, p. 585-592, 2010.

Tema

14

## O Papel do Cálcio e da Vitamina D na Prevenção de Fraturas Ósseas

Lenita Wannmacher

### Introdução

Estima-se que a incidência de fraturas aumente progressivamente, tendo em vista a crescente longevidade do ser humano. Com a idade, mais frequentes são as quedas, em decorrência de distúrbios de visão, dificuldade de equilíbrio, *déficit* cognitivo ou uso de sedativos. Em mulheres, aquele aumento se associa à osteoporose instalada após a menopausa, baixo índice de massa corporal (IMC), raça branca, história pessoal ou familiar de fratura, menopausa prematura, uso oral de corticoides e residência em regiões urbanas, onde se observam atividade física reduzida e comodidades vinculadas ao urbanismo.<sup>1</sup> Nos homens, idade e uso de corticoides são os fatores de risco.

A incidência de fratura relacionada à **osteoporose** aumentou nas últimas três décadas. O risco de fratura osteoporótica ao longo da vida é muito alto (40–50% em mulheres e 13–22% em homens).<sup>2</sup> Tais fraturas, também chamadas fraturas da fragilidade, ocorrem mais frequentemente em pessoas com baixa densidade óssea (osteopenia), causando incapacidade funcional, altos custos para a saúde pública e mortalidade em mulheres pós-menopáusicas e homens idosos.

Enquanto fraturas vertebrais, de punho e de quadril, são consideradas fraturas osteoporóticas clássicas, todas as fraturas da fragilidade em idosos devem ser, *a priori*, encaradas como de origem osteoporótica, desde que tenha sido excluída a origem patológica (por exemplo, doença metastática). Fraturas vertebrais não têm prevalência real conhecida, podendo ser assintomáticas em até 2/3 dos casos. Sugere-se que ocorram igualmente em homens e mulheres até os 50 anos, aumentando nestas progressivamente, a partir de então. Apenas 1/4 das fraturas vertebrais está associado à queda. Risco de fraturas de punho também se associa à idade e diminuição de densitometria mineral óssea (DMO). Essas fraturas aumentam a partir dos primeiros anos pós-menopáusicos, devido à rápida perda óssea neste período. Após 65 anos, há um platô em sua ocorrência, provavelmente pela redução no uso de movimento do braço como apoio em quedas.

Em mulheres idosas, o impacto do medo de

cair sobrepuja o de quedas e fraturas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). O impacto negativo da fratura sobre a QVRS é pelo menos duas vezes superior àquele associado a quedas, o que se expressa nos custos: quedas que levam a fraturas de quadril custam cerca de 15 vezes mais do que quedas sem fraturas.<sup>3</sup>

Fraturas de quadril e vertebrais são frequentes e intensamente estudadas. Na Suíça, entre 2000 e 2007, por exemplo, aumentou o número de mulheres e homens com mais de 45 anos em 11,1% e 14,6%, respectivamente. No mesmo período, o número de hospitalizações por fraturas, predominantemente aquelas não de quadril, foi de 15,9% em mulheres e 20% em homens. As fraturas de quadril permaneceram estáveis.<sup>4</sup>

A densitometria mineral óssea tem baixa sensibilidade para predição do risco de fraturas, não sendo capaz de identificar indivíduos sob esse risco. Em mulheres de 50 anos, com padrões de osteoporose na densitometria óssea, o risco de fratura nos próximos 10 anos é de 45%. A maioria das fraturas de quadril, vértebras ou punho ocorrerá em mulheres sem osteoporose detectada nessa idade. Apesar de tal evidência, ainda se observa a crença de que quaisquer alterações visualizadas na densitometria óssea exijam intervenções nesse cenário.

Para quantificar a probabilidade de fratura osteoporótica dentro dos próximos 10 anos, a Organização Mundial da Saúde produziu uma ferramenta (algoritmo FRAX), especificamente destinada à atenção primária, na qual se consideram idade, gênero, etnia, prévia fratura de fragilidade pessoal e familiar, tabagismo, uso de álcool e corticosteroides, densidade mineral óssea, artrite reumatoide e osteoporose secundária. Ainda se analisam dados de fraturas e mortalidade específicos por país. Indivíduos com fraturas vertebrais decorrentes de trauma pouco intenso devem ser investigados para identificar causas subjacentes de osteoporose, responsáveis por 40% e 60% dos casos em mulheres e homens, respectivamente. A ferramenta é aplicável a mulheres pós-menopáusicas e homens com idade

entre 40 e 90 anos, ainda não tratados. O *National Osteoporosis Foundation Guide* recomenda tratar pacientes com escores FRAX superiores ou iguais a 3% para fratura de quadril, superiores ou iguais a 20% para outras fraturas osteoporóticas.<sup>5,6</sup>

A quantificação de risco pelo FRAX serve para desmitificar a necessidade de intervenção em todos os pacientes com baixa DMO no nível da atenção primária, reservando as estratégias de prevenção para aqueles que mais se beneficiarão.<sup>6</sup>

Portanto, a combinação de DMO com fatores clínicos de risco aumenta o valor preditivo positivo para alto risco de fraturas.

O objetivo do manejo da osteoporose é reduzir o risco futuro de fratura. A prevenção primária de fraturas e osteoporose é feita por medidas não medicamentosas. Para tal, se considera modificação do estilo de vida que diminua queda e perda óssea, incluindo exercício, ingestão adequada de cálcio na dieta, cessação de tabagismo e consumo excessivo de álcool e redução na prescrição de ansiolíticos e sedativos. A exposição solar é o principal elemento que contribui para a produção de vitamina D no organismo.

A prevenção secundária de fraturas osteoporóticas inclui medicamentos, escolhidos em função dos fatores de risco existentes e da localização das fraturas.

Qualquer intervenção só se justificará quando mostrar eficácia comprovada em reduzir a incidência de fraturas.

## Medidas não medicamentosas

### Ingestão diária de cálcio e outras medidas dietéticas

A ingestão de cálcio na dieta varia de país para país, recomendando-se, em média, 1.200mg/dia (aproximadamente supridos por meio de 400ml de leite desnatado, dois potes de iogurte desnatado e uma fatia grossa de queijo minas ou prato) para indivíduos já com condições de risco. Idosos saudáveis com ingestão de cálcio de 700mg/dia e exposição solar regular não necessitam de suplementação de cálcio e vitamina D. Os níveis aceitáveis variam de acordo com os estudos, sendo, em geral, considerada insuficiente uma ingestão diária inferior a 400mg.<sup>7</sup>

Também se avaliaram os efeitos de dieta com baixo teor de gorduras e rica em frutas, vegetais e grãos sobre DMO e incidência de fraturas em 48.835 mulheres pós-menopáusicas com idade entre 50 e 79 anos. Após seguimento médio de 8,1 anos, 215 mulheres no grupo intervenção (modificação dietética) e 285 mulheres no grupo de comparação (dieta usual) apresentaram fratura de quadril (HR: 1,12; IC95%: 0,94–1,34;  $P = 0,21$ ).

O relato de duas ou mais quedas foi menor no grupo intervenção, comparativamente ao grupo sem intervenção (HR: 0,92; IC95%: 0,89–0,96;  $P < 0,01$ ). Em subamostra de 3.951 mulheres, DMO no quadril reduziu-se menos no grupo intervenção do que no de comparação ao longo de nove anos ( $P = 0,003$ ). Logo, a intervenção dietética reduziu o risco de múltiplas quedas, sem modificar o risco de fraturas osteoporóticas.<sup>8</sup>

### Exposição solar

A maior fonte de vitamina D é a produção cutânea estimulada pela exposição à radiação ultravioleta. Sugere-se que a exposição de mãos, braços e face ao sol, sem uso de bloqueador solar, por 5-10 minutos, duas a três vezes na semana, produza suficiente vitamina D para suplementar as necessidades nutricionais. A dieta provê pequenas quantidades de vitamina D. É, pois, essencial o cuidado em manter suficiente exposição solar.<sup>7</sup>

### Atividade física

A atividade física iniciada precocemente na vida contribui para maior pico de massa óssea. Caminhadas e outros exercícios regulares, aeróbicos e com sobrecarga, induzem pequeno aumento na DMO (1–2%), mas ajudam a manter mobilidade, força muscular, equilíbrio e, portanto, a prevenir quedas e fraturas em idosos.

Meta-análise<sup>9</sup> de 13 coortes prospectivas mostrou que atividade física, de moderada a intensa, associou-se à redução de 45% (IC95%: 31–56%) e 38% (IC95%: 31–44%) no risco de fratura de quadril em homens e mulheres, respectivamente. Em geral, o risco de quedas também se reduziu. Mas os efeitos sobre DMO foram questionáveis. Revisão sistemática Cochrane<sup>10</sup> de 18 ensaios clínicos randomizados mostrou que exercícios aeróbicos e de resistência combinados foram benéficos para DMO de coluna vertebral em mulheres pós-menopáusicas. Caminhar se mostrou eficaz em DMO vertebral e de quadril. Exercícios aeróbicos aumentaram a DMO de punho. Estudo brasileiro<sup>11</sup> mostrou que exercícios de força realizados três vezes por semana durante 24 semanas beneficiaram significativamente a DMO aferida em colo de fêmur e vértebra lombar de mulheres pós-menopáusicas em treinamento, em comparação à de participantes sem treinamento ( $P < 0,05$ ). O valor da caminhada como exercício único sobre os mesmos parâmetros anteriormente analisados foi aferido por meio de revisão sistemática<sup>12</sup> de oito ensaios clínicos randomizados e não randomizados, realizados em mulheres pós-menopáusicas. Não houve modificação significativa na DMO em qualquer dos

sítios de aferição. Logo, atividade física regular tem pequena expressão na DMO, mas ajuda a reduzir quedas e fraturas em homens e mulheres.

### Outros cuidados

Cuidados com pisos deslizantes, tapetes soltos e fios de aparelhos elétricos à mostra, adequada iluminação no interior da casa, posição dos móveis, corrimão em escadas e barras de apoio em banheiros são medidas contemporizadoras que evitam quedas, principalmente de idosos.

## Medidas medicamentosas

### Suplementação de cálcio e vitamina D

A suplementação combinada de cálcio e vitamina D tem sido considerada na prevenção de fraturas em pacientes idosos, institucionalizados ou não. Estudos sugerem que a combinação é eficaz quando administrada nas doses de, ao menos, 1.200mg e 800 UI por dia, respectivamente de cálcio e vitamina D. A eficácia, porém, é afetada pela adesão do paciente. Tal intervenção é componente-chave na prevenção e no tratamento da osteoporose, a menos que a ingestão de cálcio e o *status* da vitamina D sejam ótimos. Sugere-se que a concentração sérica ótima de 25-hidróxi vitamina D seja ao menos 50nmol/L (20ng/mL) em todos os indivíduos. Para atingir esse nível, a ingestão de vitamina D deve ser ao menos de 20µg/dia. A dose recomendada de 800 UI/dia provê a quantidade necessária e apresenta pequeno risco de toxicidade.

A literatura não esclarece adequadamente a eficácia e a segurança dessa intervenção, devido à insuficiente qualidade dos estudos. Em geral, essa combinação parece reduzir a incidência de fraturas não vertebrais e de quadril. A suplementação de cálcio e vitamina D aparece adicionada aos medicamentos usados para tratamento de osteoporose em muitos estudos, porém os níveis de vitamina D se mostram inadequados em mais da metade das mulheres tratadas para osteoporose nos Estados Unidos e na Europa.

A variabilidade de resultados pode ser explicada pela metodologia de investigação, bem como pelas propriedades dos diferentes sais de cálcio. Por exemplo, a absorção em jejum de citrato de cálcio é maior do que a dos sais carbonato e lacto-gliconato. Citrato de cálcio tomado entre as refeições causa menos distensão abdominal e flatulência, bem como minimiza o risco de formação de cálculos renais e otimiza a adesão do paciente. Portanto, citrato de cálcio apresenta vantagens ao ser combinado à vitamina D.<sup>13</sup>

Apesar de o benefício ser modesto, tal indicação não pode ser descartada, quando o intuito for prevenir fraturas não vertebrais, incluindo as de quadril, em pacientes idosos, institucionalizados, com deficiência de vitamina D e sem história prévia de fratura, devido à razoável segurança e ao menor custo da intervenção.<sup>14</sup>

Revisão atualizada do *BMJ Clinical Evidence*<sup>15</sup> sobre prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres pós-menopáusicas classifica o benefício da suplementação de cálcio + vitamina D como provável. A combinação de cálcio e vitamina D não se mostrou mais eficaz em redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas ou em homens com mais de 65 anos em comparação a placebo ou não tratamento. Em relação ao risco de fraturas não vertebrais, a combinação mostrou mais benefício do que placebo ou não tratamento.

Ensaio clínico aninhado em coorte finlandesa de base populacional randomizou 3.195 mulheres, entre 65 e 71 anos, para receber, por três, anos 800 UI de colecalciferol e 1.000mg de carbonato de cálcio *versus* nenhum tratamento (grupo controle). A redução do risco de fraturas em diferentes sítios não atingiu significância estatística.<sup>16</sup>

Devido à frequente inconsistência de resultados, um estudo<sup>17</sup> tentou definir tipos de pacientes que pudessem se beneficiar da suplementação com cálcio e vitamina D. O estudo mostrou que os resultados são pobres em pessoas que vivem na comunidade e têm de baixa a moderada adesão à medida, enquanto estudos realizados com pacientes institucionalizados, cuja administração da combinação é supervisionada, demonstram significantes benefícios.

Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com seguimento médio de 7,1 anos avaliou a eficácia de 1.000mg de carbonato de cálcio mais 400UI de vitamina D3 por dia sobre o funcionamento físico e o desempenho de 33.067 mulheres (50 a 79 anos). A combinação não demonstrou benefício em relação ao placebo nos desfechos avaliados.<sup>18</sup>

A suplementação combinada isolada é ineficaz na prevenção secundária de fraturas osteoporóticas em idosos que vivem na comunidade, para os quais devem ser considerados outros tratamentos. Todavia, nesses pacientes a suplementação diária é coadjuvante, a menos que o clínico esteja confiante na adequada ingestão de cálcio na dieta e no nível ótimo de vitamina D.<sup>7</sup>

No tratamento de pacientes com osteoporose e alto risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, outros agentes farmacológicos com comprovada eficácia devem ser buscados.<sup>19</sup>

## **Análogos de vitamina D (alfacalcidol e calcitriol)**

Na redução de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 65 anos, calcitriol não se mostrou mais eficaz do que placebo ou não tratamento. Análogos de vitamina D e cálcio similarmente reduzem o risco dessas fraturas. Comparativamente à vitamina D, seus análogos a superaram na redução do mesmo tipo de fratura.<sup>15</sup>

Comparativamente a placebo ou não tratamento, alfacalcidol mostra-se mais eficaz em reduzir fraturas de quadril em idosos com impedimento de mobilidade. Já calcitriol não se mostrou mais eficaz na redução de fraturas de quadril e outras não vertebrais em mulheres pós-menopáusicas e homens com mais de 65 anos.<sup>15</sup> Calcitriol aumenta o risco de hipercalcemia comparativamente a cálcio ou placebo, o que não ocorre com alfacalcidol.

## **Suplementação isolada de vitamina D**

Revisão Cochrane<sup>20</sup> que incluiu 45 estudos mostrou que vitamina D sozinha não é eficaz na prevenção de fratura de quadril (9 estudos, 24.749 participantes; RR=1,15; IC95%: 0,99–1,33), fratura vertebral (5 estudos, 9.138 participantes; RR=0,90; IC95%: 0,42–1,92) ou qualquer outra nova fratura (10 estudos, 25.016 participantes; RR=1,01; IC95%: 0,93–1,09). No entanto, quando a vitamina D foi administrada em combinação com o cálcio, houve menos fraturas de quadril em pacientes idosos institucionalizados.

Meta-análise<sup>21</sup> de oito estudos (12.658 mulheres) comparou a eficácia de 800UI/dia de colecalciferol (vitamina D3) em relação ao placebo na prevenção de fraturas em mulheres pós-menopáusicas. A suplementação com vitamina D3 mostrou probabilidade de 70% de superar o placebo na prevenção de fraturas de quadril e outras fraturas não vertebrais. Comparativamente à suplementação de cálcio, a combinação de vitamina D3 e cálcio reduziu fraturas não vertebrais, mas não afetou fraturas de quadril.

## **Suplementação isolada de cálcio**

Spangler e colaboradores<sup>22</sup> analisaram cinco ensaios clínicos randomizados que questionaram os benefícios da suplementação de cálcio em mulheres pós-menopáusicas e apontaram aumento do risco de cálculos renais e problemas gastrintestinais nas usuárias de cálcio. A revisão mostrou que os estudos tinham limitações, incluindo possível viés de seleção e baixos níveis de adesão a tratamento, e

que a maioria não incluía vitamina D para otimizar a absorção do cálcio. Em três dos estudos, a análise de subgrupos de participantes com maior adesão a tratamento mostrou redução significativa do risco de fratura osteoporótica com a suplementação de cálcio.

## **Conclusão**

Visualizando as evidências contemporâneas sobre o papel de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas, fazem-se algumas recomendações.

1. Em prevenção primária de pessoas com baixo risco, deve-se insistir na adoção de medidas não medicamentosas.

2. Quando há necessidade de terapia medicamentosa, a associação de cálcio e vitamina D (1000mg + 800UI/dia) deve ser indicada para prevenir fraturas osteoporóticas de quadril e outras localizações não vertebrais, principalmente em pacientes idosos, institucionalizados, com estado de deficiência de vitamina D e sem história prévia de fratura.

3. Tal escolha se justifica por apresentar eficácia quando há adesão à medida, razoável segurança e menor custo. Os efeitos adversos da suplementação de cálcio (principalmente como sal citrato) são distúrbios gastrintestinais e constipação, ainda minimizados se aquela for administrada entre as refeições. Na dose preconizada, o risco de litíase renal se mostra pequeno. Em indivíduos sem doença renal ou de paratireoides, o risco de hipercalcemia/hipercalcúria e de sintomas clínicos é pequeno. Calcitriol associa-se à incidência aumentada de hipercalcemia.

4. No Brasil, existem colecalciferol isolado ou em associação a carbonato de cálcio, carbonato de cálcio isolado, citrato de cálcio isolado ou associado à vitamina D e calcitriol e alfacalcidol, os dois últimos com custo mais alto. Os preços variam e não há genéricos.<sup>23</sup>

5. Nos pacientes que fogem ao perfil comentado (por exemplo, os com risco para fraturas vertebrais), ou apresentam risco mais grave, melhor será indicar a terapia com outros medicamentos definitivamente mais eficazes.

Ainda há carência de estudos de qualidade que definam a eficácia da associação cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas, como comentado em revisões sistemáticas e meta-análises contemporâneas. Futura investigação é necessária nesse cenário, pois hoje os ensaios clínicos randomizados são graduados como geradores de baixa ou moderada evidência.

## Referências

1. CUMMINGS, S.R.; MELTON, L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **Lancet**, London, v. 359, n. 9319, p. 1761–1767, May 2002.
2. FLEURENCE, R.L.; IGLESIAS, C.P.; JOHNSON, J.M. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v. 25, n. 11, p. 913-933, 2007.
3. IGLESIAS, C.P.; MANCA, A.; TORGERSON, D.J. The health-related quality of life and cost implications of falls in elderly women. **Osteoporosis International**, London, v. 20, n. 6, p. 869-878, Jun. 2009.
4. LIPPUNER, K. et al. Fracture hospitalizations between years 2000 and 2007 in Switzerland: a trend analysis. **Osteoporosis International**, London, 2010 Dec 9. Epub ahead of print.
5. MCCLOSKEY, E. Preventing osteoporotic fractures in older people. **Practitioner**, London, v. 255, n. 1736, p. 19-22, 2-3, Jan. 2011.
6. SIRIS, E.S.; BAIM, S.; NATIV, A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. **Postgraduate Medicine**, New York, v. 122, n. 1, p. 82-90, Jan. 2010.
7. FRANCIS, R.M. et al. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, [Oxford], v. 99, n. 6, p. 355-363, Jun. 2006.
8. MCTIERNAN, A. et al. Low-fat, increased fruit, vegetable, and grain dietary pattern, fractures, and bone mineral density: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 89, n. 6, p. 1864-1876, Apr. 2009.
9. MOAYYERI, A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. **Annals of Epidemiology**, New York, n. 18, p. 827-835, Nov. 2008.
10. BONAIUTI, D. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, 2011. Art. No. CD000333.
11. BOCALINI, D.S. Strength training preserves the bone mineral density of postmenopausal women without hormone replacement therapy. **Journal of Aging and Health**, [Newbury Park], v. 21, n. 3, p. 519-527, Jun. 2009.
12. MARTYN, S.T.; JAMES, M.; CARROLL, S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. **Bone**, New York, v. 43, n. 3, p. 521-531, Sep. 2008.
13. QUESADA GÓMEZ, J.M. et al. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis. **Clinical Drug Investigation**, Mairangi Bay, v. 31, n. 5, p. 285-298, 2011.
14. WANNMACHER, L. A eficácia de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas. **Farmacoterapia Baseada em Evidência: Temas selecionados**, Brasília, DF, v. 2, n. 10, 2005. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>>. Acesso em: 03 jul. 2009.
15. VESTERGAARD, P.; MOSEKILDE, L.; LANGDAHL, B. Fracture prevention in postmenopausal women (updated). **BMJ Clinical Evidence**, London, p. ii: 1109, 2007 Sep 1. Web publication date: 03 Feb 2010 (based on June 2009 search). Acesso em: 01 abr. 2011.
16. SALOVAARA, K. et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. **Journal of Bone and Mineral Research**, Washington, DC, v. 25, n. 7, p. 1487-1495, Jul. 2010.
17. LIPS, P. et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 73, n. 3, p. 277-285, Sep. 2010.
18. BRUNNER, R.L. et al. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 108, n. 9, p. 1472-1479, Sep. 2008.
19. ROUX, C. et al. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. **Current Medical Research and Opinion**, Newbury, v. 24, n. 5, p. 1363-1370, May 2008.
20. AVENELL, A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, 2011. Art. No. CD000227.
21. BERGMAN, G.J. et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, Newbury, v. 26, n. 5, p. 1193-1201, 2010.
22. SPANGLER, M. et al. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 68, n. 4, p. 309-318, Feb. 2011.
23. CONSULTA remédios. 2011. Disponível em: <<http://www.consultaremedios.com.br>>. Acesso em: 2 abr. 2011.



Tema

15

## Uso de Antiasmáticos em Adultos e Crianças: uma atualização

Rafael Mota Pinheiro e Lenita Wannmacher

### Introdução

Asma brônquica é doença resultante de complexa interação entre obstrução, hiperresponsividade e inflamação brônquicas. Caracteriza-se por episódios recorrentes de obstrução brônquica, de reversão espontânea ou consequente a tratamento. Tais episódios podem ser eventuais (asma intermitente) ou repetidos frequentemente (asma recorrente), manifestando-se clinicamente por tosse, sibilância, opressão no peito e dispneia, particularmente à noite e ao despertar pela manhã. Os componentes fisiopatogênicos da sibilância característica são constrição da musculatura lisa, edema da mucosa e excesso de secreção dos brônquios.

A causa definitiva do processo inflamatório que leva à asma ainda não foi estabelecida. Contudo, o desenvolvimento da doença parece envolver vários fatores, dentre os quais a suscetibilidade genética, a exposição ambiental e seus efeitos na resposta imunológica.

A doença afeta pessoas de todas as raças e grupos étnicos, da infância à velhice, com pequena preferência por meninas e mulheres em relação a homens na fase adulta.<sup>1</sup>

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), 300 milhões de pessoas são afetadas por asma, sendo a doença crônica mais comum entre crianças e se relacionando a mais de 250 mil mortes por ano.<sup>2</sup>

A prevalência da asma na população dos Estados Unidos, avaliada por meio de autorrelato no *National Health Interview Survey (NHIS)* entre 2006 e 2008, foi estimada em 7,8%, sendo mais alta em crianças (9,3%) do que em adultos (7,3%), em mulheres (8,6%) do que em homens (6,9%), entre pobres (11,2%) *versus* os próximos à pobreza (8,4%) e não pobres (7,0%).<sup>3</sup>

No Brasil, estima-se que 11,4% das pessoas tenham asma. Em 2007, ocorreram 273.000 internações por essa doença. Asma constituiu-se na quarta causa de hospitalização pelo SUS (2,3% do total) e na terceira causa entre crianças e adultos jovens, gerando um custo aproximado de 361 reais por internação.<sup>4,5</sup>

Na maioria das comunidades, a pobreza está relacionada a pior estado de saúde.<sup>6</sup> A asma não segue esse padrão, aparecendo também em sociedades mais prósperas. Entretanto, a prevalência de sintomas pode ser modificável por exposição a alérgenos, poluição e outros fatores e por tratamento eficaz. Sendo assim, mesmo a menor prevalência de asma observada em economias menos prósperas, terá na pobreza um importante fator de risco para os sintomas atuais da doença.

Estudo ecológico<sup>8</sup> realizado em 20 cidades brasileiras demonstrou que a prevalência de asma nos últimos 12 meses na população em estudo (crianças com 6-7 anos e adolescentes com 13-14 anos) aumentou com pobre saneamento, alta mortalidade infantil no primeiro ano de vida e menor disponibilidade de leitos por 10.000 habitantes.

A comparação entre crianças com sintomas de asma iniciados antes dos 3 anos de idade e aquelas que nunca vivenciaram sintomas de asma nos 6 primeiros anos de vida mostrou diminuição significativa da função pulmonar aos 11-16 anos de idade no primeiro grupo.<sup>9</sup>

Meta-análise<sup>10</sup> de 33 estudos demonstrou que crianças nascidas de mães ou pais asmáticos são mais propensas a desenvolver asma do que as nascidas de mães ou pais sem a doença (OR= 3,04; IC95%: 2,59-3,56 para mães asmáticas e OR =2,44; IC95%: 2,14-2,79 para pais asmáticos).

Adultos com asma apresentam maior limitação de atividades do que os não asmáticos, o que geralmente se relaciona a baixo controle da situação.<sup>11</sup>

Estudos transversais que avaliaram o estado de controle da asma em adultos e crianças em serviços de atenção primária nos Estados Unidos demonstraram que entre 37-64% estavam em situação não controlada.<sup>12,13</sup>

Os resultados aqui apontados mostram a repercussão da doença na situação individual de saúde, em relação à capacidade funcional respiratória e de atuação social (absenteísmo escolar e laboral), bem como o ônus econômico representado por menor força de trabalho e maior número de consultas médicas e internações hospitalares. Assim sendo, é do

maior interesse pessoal e social tratar racionalmente a doença, principalmente quando se expressa como asma persistente.

Segundo recomendações atuais, o tratamento

da asma leva em conta dois domínios: limitação funcional (*impairment*) e risco. A classificação da gravidade de asma (Quadro 1) condiciona abordagens medicamentosas diferenciadas.<sup>14</sup>

### Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma brônquica

Componente de gravidade		Classificação de gravidade da asma			
		Intermitente	Persistente		
			Leve	Moderada	Grave
<b>Impairment</b> últimas 2-4 semanas	Sintomas	≤ 2 dias /semana	> 2 dias/ semana, mas não mais que 1/dia	Diários	Do começo ao fim do dia
	Despertar noturno (>5 anos de idade)	≤ 2 dias /mês	3-4x /mês	> 1x /semana, mas não todas noites	Frequente: 7x /semana
	Despertar noturno (>5 anos de idade)	0	1-2x /mês	3-4x / mês	>1x /semana
	Necessidade de agonista beta-2	≤ 2 dias /semana	> 2 dias /semana, mas não > 1x /dia	Diariamente	Várias vezes ao dia
	Interferência com atividades normais	Nenhuma	Limitação leve	Alguma limitação	Limitação extrema
	Função pulmonar (>5 anos de idade)	Normal entre exacerbações ≥ 80% do predito ou melhor marca pessoal	≥ 80% do predito ou melhor marca pessoal	60-79% do predito ou melhor marca pessoal	< 60% do predito ou melhor marca pessoal
<b>Risco</b>	Exacerbações necessitando corticoide oral (>5 anos de idade)	0-1/ano	≥ 2/ano		
	Exacerbações necessitando corticoide oral (<5 anos de idade)	0-1/ano	> 2 em 6 meses requerendo corticosteróide oral ou > 4 episódios de sibilância/ 1 ano durando > 1 dia e fator de risco para asma persistente		

Fonte: Tabela adaptada da referência 14.

A abordagem terapêutica da asma abrange o controle dos sintomas (tratamento de crises), com vista a corrigir broncoespasmo, excesso de secreções e limitação do fluxo de ar, elementos presentes na crise de asma. Entretanto, o reconhecimento do papel central da inflamação no processo aponta a necessidade de combatê-la, a fim de prevenir exacerbações e progressão da doença (tratamento de manutenção). A abordagem do primeiro aspecto envolve fundamentalmente os broncodilatadores. O caráter inflamatório é combatido primordialmente com corticosteroides e outros anti-inflamatórios.

A seleção dos medicamentos depende da categorização clínica da doença e do objetivo do tratamento (sintomático ou profilático).

O ajuste da terapia deve ser realizado de acordo com a gradação sintomática e evolutiva

da asma (Quadro 1) e a resposta ao tratamento, avaliadas após 2-3 meses em pacientes que não têm disponibilidade de testes de função respiratória.

### Prevenção Primária de Asma

A asma é precipitada por infecção, poeiras, pólen e mofo, pelos de animais, exposição à fumaça do tabaco e ansiedade.

Práticas de controle ambiental para prevenção primária de asma em crianças devem sempre ser estimuladas e envolvem usar filtros de ar, desumidificador, capa para colchão, capa em travesseiros, evitar o contato com animais de estimação, evitar exposição ao fumo, remover carpetes e lavar roupa de cama em água quente.<sup>15</sup>

## Prevenção Secundária de Asma

Estratégias culturais que consideram as características peculiares de uma população específica podem reduzir a ocorrência e a severidade das exacerbações da asma. Em crianças, o uso de intervenções ambientais com múltiplos focos melhora o controle dos sintomas e reduz o absenteísmo escolar e o número de internações.

A remissão – definida como ausência de episódios de asma por 28 meses a 14 anos e ausência de uso de antiasmáticos – associou-se com asma materna, rinite alérgica, eczema e bronquite crônica. A asma iniciada na infância mais comumente remite em comparação à de adultos. A exposição ao tabagismo dos adultos mostra tendência a influenciar negativamente a remissão de asma em crianças. Assim, tratar efetivamente rinite alérgica e eczema e diminuir a exposição passiva ao tabaco são medidas que visam auxiliar a remissão da asma infantil.<sup>16</sup>

## Tratamento com medicamentos direcionados ao broncoespasmo e à inflamação

O controle sintomático de crises de asma se faz em todos os estágios da doença. O manejo medicamentoso para a manutenção visa sustar a frequência de novos episódios ou influenciar a remissão da doença.

Na escolha do tratamento inicial, considera-se a gravidade da doença, acrescida da avaliação de necessidade de escalonamento, além de levar em conta risco de exacerbações e efeitos adversos. Na ausência de controle, deve-se passar à etapa seguinte, aumentando doses ou associando diferentes classes de medicamentos. Controle adequado por mais de três meses justifica a tentativa de retorno à etapa anterior, desde que nessa o controle seja mantido.

Os fármacos utilizados para manejo da asma são vistos no Quadro 2.

### Quadro 2 - Classificação dos fármacos usados na asma e principais representantes

Classificação	Grupo	Representantes
BRONCODILATADORES	SIMPATICOMIMÉTICOS	
	Duração intermediária	salbutamol, fenoterol, terbutalina
	Duração prolongada	salmeterol, formoterol
	Outros	epinefrina
	XANTINAS	teofilina, aminofilina
ANTI-INFLAMATÓRIOS	PARASSIMPATICOLÍTICOS	brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, brometo de tiotrópio, atropina
	CORTICOIDES	beclometasona, budesonida, fluticasona, flunisolida, mometasona, prednisona,* metilprednisolona,* hidrocortisona*
	CROMOGLICATO DISSÓDICO e NEDOCROMILA	
IMUNOMODULADORES ANTI-IgE	ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS	zileutona, zafirlucaste, montelucaste, pranlucaste
		omalizumabe

\*Corticosteroides de uso sistêmico. Fonte: Adaptado da referência 17.

No Brasil, os antiasmáticos que constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2010) podem ser vistos no Quadro 3.<sup>18</sup>

### Quadro 3 - Antiasmáticos incluídos na RENAME

Agentes de Inalação	
Sulfato de salbutamol	aerossol oral 100µg/dose, solução inalante 6mg/mL (equivalente a 5mg de salbutamol/mL), solução injetável 0,5mg/mL
Brometo de ipratrópio	solução inalante 0,25mg/mL (equivalente a 0,202mg ipratrópio /mL)
Dipropionato de beclometasona	pó, solução inalante ou aerossol oral 50µg, 200µg e 250µg/dose
Agentes sistêmicos	
Succinato sódico de hidrocortisona	pó para solução injetável 100mg e 500mg
Fosfato sódico de prednisolona	solução oral 4,02mg/mL (equivalente a 3mg prednisolona/mL)
Prednisona	comprimido 5mg e 20mg

Fonte: Referência 18.

## Medicamentos indicados no controle da crise asmática

### Evidências sobre a eficácia de broncodilatadores em adultos e crianças

**Agonistas beta-2 adrenérgicos** de ação curta são agentes de inalação e constituem a primeira opção para alívio de crises instaladas em todos os estágios da asma, por terem rápido início de ação (5 minutos ou menos), pico entre 30 e 60 minutos e duração de ação de 4 a 6 horas. Uso por demanda, ou seja, para alívio de crise de dispneia ou tosse, é a única terapia recomendada para casos de asma intermitente, uma vez que o uso contínuo não acrescenta benefícios e pode ser deletério em pacientes com variações genotípicas do receptor beta. O uso crônico tem-se associado à perda do controle da asma e mesmo a aumento de mortalidade.<sup>19</sup> Esses fármacos são os mais eficazes broncodilatadores conhecidos. A inalação propicia comodidade de administração, mais rápido início de ação, atingimento direto e imediato do tecido suscetível, possibilidade de eficácia com uso de menores doses e menores efeitos adversos sistêmicos em comparação a formulações orais. Resposta broncodilatadora a agonistas beta-2 é, inclusive, padrão-ouro para diagnóstico de obstrução brônquica reversível em laboratórios de espirometria. Salbutamol inalado é considerado a primeira escolha nessa situação.

Agonistas beta-2 inalados podem ser administrados por meio de dispositivos: nebulizador pressurizado (nebulímetro, aerossol dosificador ou aerossol dosimetrado); micronebulizador ultrassônico; micronebulizador com pressão positiva intermitente; micronebulizador com compressão de ar ou gás; micronebulizador manual e inalador de pó. Não há vantagens inequívocas de nenhum dispositivo, devendo-se, sempre que possível, respeitar a escolha pessoal do paciente, com o intuito de facilitar a adesão. O uso de aerossol dosimetrado requer treinamento para administrar corretamente. Para lactentes e crianças com 4-6 anos, recomenda-se espaçador. Apesar de custo unitário maior, o aerossol libera 200 doses, com cobertura de 60 dias de tratamento, ao passo que um vidro de xarope de salbutamol é consumido em cinco dias. No tratamento de manutenção, os aerossóis podem ser custo-efetivos.

**Formoterol**, embora seja um agonista beta-2 de longa duração, tem sido usado como medicamento sintomático na crise por ter rápido início de ação. Revisão sistemática Cochrane de oito estudos (22.604 adultos) comparou formoterol “se necessário” à terbutalina (seis estudos) e a salbutamol “se necessário” (dois estudos).

Formoterol só mostrou benefício significativo sobre exacerbações que requeriam corticoides orais. Diante do modesto benefício, deve ser pesado o risco potencial de uso prolongado de agonistas beta-2 que só deveriam ser cogitados em pacientes já em uso de corticoide inalado.<sup>20</sup>

**Brometo de ipratrópio**, associado à beta 2-gonista por inalação, oxigênio e corticoide sistêmico, foi recomendado pelas diretrizes do *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report 3 for the Management of Asthma Exacerbations* para tratamento de crises graves de asma aguda em crianças e adultos recebidos nos serviços de emergência.<sup>21</sup>

Em revisão sistemática<sup>22</sup> de 32 estudos (n= 3.611 pacientes), a adição de múltiplas doses de ipratrópio ao agonista beta-2, seja por aerossol ou nebulização, reduziu admissão hospitalar tanto em crianças (RR = 0,73; IC95%: 0,63-0,85; *P* = 0,0001) como em adultos (RR = 0,68; IC95%: 0,53-0,86; *P* = 0,002), além de melhorar parâmetros espirométricos 60 a 120 minutos depois da última dose. Em revisão Cochrane<sup>23</sup> de estudos realizados em crianças, tal intervenção apresentou NNT de 12 (IC95%: 8-32) para reduzir uma internação, ou de apenas 7 (IC95%: 5-20) nos casos mais graves. Porém não há evidência de que múltiplas doses de anticolinérgico devam ser usadas em crianças com exacerbações leves e moderadas. Em casos extremamente graves, a ausência de benefício da associação foi atribuída à dificuldade de acesso ao tecido-alvo. Ensaio clínico randomizado e duplo-cego (n=141) comparou levalbuterol mais ipratrópio a levalbuterol sozinho nessa condição. A combinação dos fármacos não foi superior à monoterapia em alívio da obstrução ou redução da necessidade de hospitalização em pacientes atendidos na emergência.<sup>24</sup>

### Evidências sobre a segurança de broncodilatadores em adultos e crianças

Efeitos adversos de salbutamol são dose-dependentes e dose-limitados. Doses orais altas induzem taquicardia, palpitações, diminuição da saturação de oxigênio, rubicundez, hiperatividade, tosse prolongada e tremores. A correta frequência de uso por inalação diminui a incidência desses efeitos.

A adição de ipratrópio a levalbuterol induziu 1,5 vezes mais palpitações do que em pacientes tratados somente com o agonista beta-2 (RR= 1,5; IC95%: 1,2-1,9).<sup>24</sup>

O emprego correto de simpaticomiméticos inalados apresenta comumente ampla margem de segurança. Tremor, principalmente nas mãos (20%), é o efeito adverso mais frequente. Palpitações

por taquicardia secundária, a vasodilatação, hiperglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia podem surgir, mas se desenvolve tolerância a elas em uso crônico.

A exposição tópica excessiva de agonistas beta-2 pode exacerbar hipertensão intraocular e provocar estreitamento agudo do ângulo em pacientes com glaucoma. Algumas reações adversas podem ocorrer com maior frequência em crianças entre 2-5 anos.

## Medicamentos indicados no tratamento de manutenção para evitar novas crises

### Evidências sobre a eficácia de corticosteroides em adultos e crianças

Estudos de coorte e ecológicos sugeriram que o uso regular de corticoide inalado (CI) se associa à diminuição de até 80% no número de hospitalizações por asma persistente.<sup>25</sup> Revisão sistemática avaliou custo-efetividade dos corticoides inalados mais utilizados, concluindo pela existência de pequena diferença de eficácia entre eles, tanto em doses baixas quanto em altas, com tendência de as preparações de beclometasona serem as mais baratas.<sup>26</sup>

Algumas diretrizes clínicas recomendaram iniciar o uso de CI em alta dose até que o controle da asma fosse atingido, e então, reduzi-la para dose de manutenção moderada ou baixa. Revisão sistemática Cochrane<sup>27</sup> de sete ECRs comparou o uso inicial de CI em alta dose *versus* dose moderada ou baixa. A primeira estratégia não foi capaz de demonstrar melhora nos desfechos analisados (função pulmonar, sintomas, uso de medicamento de resgate e controle da asma) em adultos e crianças. Por isso, recomendou-se uso inicial de dose moderada em indivíduos asmáticos ainda não em uso de corticoterapia. Essa se mostrou mais eficaz do que dose inicial baixa. Não houve benefício em duplicar ou quadruplicar dose de CI em indivíduos com asma estável.

Revisão sistemática com meta-análise de 14 ECRs (5.768 pacientes com asma persistente, entre 3-18 anos) comparou dose moderada (300-400µg/dia) com baixa dose (≤200µg/dia) de beclometasona ou doses equivalentes de outros quatro CI. Houve pequena, mas estatisticamente significativa melhora no volume expiratório forçado (VEF1) com doses moderadas *versus* doses baixas (diferença média: 0,11; IC 95%: 0,01-0,21) em crianças com asma persistente leve à moderada. Não houve diferença significativa em relação a outros desfechos. Os efeitos adversos locais foram raros. Assim, recomendam-se doses

moderadas em crianças com asma persistente.<sup>28</sup>

O aumento da dose de corticoide inalado após exacerbações também é motivo de debate. Revisão sistemática Cochrane de cinco ECRs (28 crianças e 1.222 adultos) que compararam aumento da dose de beclometasona *versus* a manutenção da dose recebida no início da exacerbação não mostrou redução significativa na necessidade de resgate com corticoide oral (OR= 0,85; IC95%: 0,58-1,26). Não se verificaram efeitos adversos graves.<sup>29</sup>

A recomendação de aumento da dose de CI (escalonamento) em monoterapia é apresentada em algumas diretrizes internacionais. Dobrar a dose de CI melhora a função pulmonar e reduz os sintomas noturnos em pacientes não controlados por dose baixa, mas não influencia sintomas diurnos, abandono de tratamento, efeitos adversos orofaríngeos e função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. É questionável se a melhora justifica o uso de altas doses diárias.<sup>30</sup>

Coorte prospectiva<sup>31</sup> acompanhou 476 crianças com asma persistente durante um ano e demonstrou que aquelas cujos pais acreditavam que o uso de corticoide inalado deveria ser usado de forma intermitente eram menos sujeitas a atendimento de emergência ou hospitalização relacionada à asma (OR= 0,36; IC95%: 0,18-0,73) e menos propensas a ter asma não controlada (OR= 0,38; IC95%: 0,24-0,62) em comparação às que recebiam CI diariamente.

Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego<sup>32</sup> comparou o uso de beclometasona “se necessário” (resgate) *versus* a manutenção diária em crianças com asma persistente leve. A eficácia das duas estratégias foi similar, mas o uso intermitente evitou possíveis efeitos adversos relacionados a uso diário do CI. Esses resultados confirmam os achados de dois outros estudos precedentes.<sup>33,34</sup>

Corticosteroides sistêmicos, orais e injetáveis, são usados nas exacerbações graves, especialmente em asma aguda atendida em ambiente hospitalar e em pacientes não responsivos à terapia com beta 2-agonista. A administração precoce de prednisona oral, menos invasiva, mostra-se tão eficaz quanto metilprednisolona injetável, reduzindo a necessidade de hospitalização.

Antes da saída do serviço de emergência, recomenda-se a prescrição de CI, pois a maioria dos pacientes tem asma persistente. Para assegurar a adesão ao tratamento de manutenção é necessário educar o paciente quanto ao caráter inflamatório da asma, evidência da eficácia do manejo permanente, correto uso do inalador, controle de desencadeantes ambientais e dar-lhe um plano de ação por escrito. A falta dessa orientação resulta em pobre controle da asma persistente.<sup>35</sup>

A comparação entre uso de CI e de outros anti-inflamatórios na asma tem mostrado a supremacia

dos primeiros. Revisão sistemática com meta-análise de 18 estudos ( $n=3.757$  escolares e adolescentes) comparou a eficácia de CI versus montelucaste em asma persistente de leve à moderada. CI associou-se a risco de exacerbações significativamente menor em comparação a montelucaste ( $RR=0,83$ ;  $IC95\%: 0,72-0,96$ ;  $P=0,01$ ), bem como a melhor função pulmonar e outros parâmetros clínicos.<sup>36</sup>

Comparativamente a placebo, cromoglicato dissódico e nedocromila demonstraram maior eficácia no controle de sintomas, redução de exacerbações e hospitalizações, principalmente em crianças.<sup>37</sup> No entanto, no estudo CAMP,<sup>38</sup> nedocromila mostrou-se menos eficaz que corticoide inalado em diversas medidas dos sintomas apresentados. Revisão Cochrane<sup>39</sup> concluiu que há insuficiente evidência sobre a eficácia de cromoglicato dissódico na terapia de manutenção de asma em crianças em comparação a placebo. É provável que viés de publicação tenha superestimado o benefício desse medicamento no tratamento de manutenção de asma em crianças.

### **Evidências sobre a segurança de corticosteroides em adultos e crianças**

Os efeitos adversos de corticoides usados por inalação são menos frequentes do que com emprego de vias oral ou intravenosa, mas, ainda assim, se aplicam os mesmos princípios da corticoterapia sistêmica, correspondendo à utilização de menor dose possível para controle de sintomas e preservação da qualidade de vida.<sup>40</sup>

Efeitos adversos locais costumam ser afta, disfonia intermitente, tosse por irritação da via aérea e candidíase orofaríngea, leves e de fácil resolução. A frequência de candidíase é similar com uso de baixas e altas doses, provavelmente porque estas propiciam menor número de administrações diárias. Emprego de aerocâmaras e prática de enxágue após inalação reduzem a incidência de candidíase porque diminuem a deposição do fármaco na orofaringe. Disfonia decorrente de deformidade bilateral do adutor da corda vocal acomete 1/3 dos pacientes e é mais prevalente com altas doses e aerocâmaras. Geralmente não constitui problema sério, sendo minorada com diminuição do esforço vocal.<sup>17</sup>

Com vista à segurança, cogita-se da redução da dose de CI, após controle dos sintomas da asma por, pelo menos, três meses. Grande parte dessa preocupação advém de revisão sistemática Cochrane<sup>41</sup> de três ECRs realizados em crianças que receberam 200 $\mu$ g, duas vezes ao dia, de beclometasona para tratamento de

asma leve à moderada durante 7-12 meses. Em comparação a placebo ou terapia não esteroide, ocorreu diminuição de crescimento linear de 1,54 centímetros por ano ( $IC95\%: -1,15$  a  $-1,94$ ). Não se sabe se o efeito sobre o crescimento se sustenta ou reverte com a suspensão do tratamento. Por isso, se recomenda, seja utilizada a menor dose de CI para o manejo efetivo de asma em crianças. A constatação de que corticoides influenciam a taxa de crescimento infantil não é suficiente para contraindicar seu uso, segundo as diretrizes atuais. Regulamentou-se a necessidade de aviso sobre a possibilidade de redução do crescimento com uso de todos os corticoides empregados por inalação. Cabe lembrar que a própria asma grave pode levar a atraso de crescimento.

Outros efeitos sistêmicos do uso de CI têm sido estudados. Revisão<sup>42</sup> avaliou o efeito de CI sobre a incidência de pneumonia em pacientes asmáticos, verificando que a ocorrência de efeitos adversos relacionados foi de 0,5% para budesonida e 1,2% para placebo ( $HR=0,52$ ;  $IC95\%: 0,36-0,76$ ;  $P < 0,001$ ) e de graves efeitos adversos associados à pneumonia foi 0,15% para budesonida e 0,13% para placebo ( $P = 0,58$ ). A comparação entre budesonida e fluticasona não mostrou qualquer diferença relativa a risco de pneumonia, bem como não aumentou esse risco com doses mais altas de budesonida.

O risco de cataratas associado a uso prolongado de CI foi avaliado em revisão sistemática de quatro estudos de casos e controles.<sup>43</sup> Houve significativa relação entre aquele risco e a dose do CI, ocorrendo aumento de aproximadamente 25% para cada aumento de 1000 $\mu$ g/dia na dose de beclometasona ou equivalente. Monitorização oftalmológica periódica é aconselhável.

Corticoides por inalação podem ser usados com segurança em gestação e amamentação. Quando usados por até duas semanas, corticoides sistêmicos podem ser suspensos sem qualquer esquema especial.

### **Composição da forma farmacêutica**

A dose estimada diária de beclometasona considerada baixa, média ou alta em adultos pode variar de acordo com o gás propelente utilizado. Determinação da Anvisa (RDC nº 88/2008) estabeleceu que o uso de CFC deve ser substituído por hidrofluoralcão (HFA) a partir de 2011. Sendo o tamanho das partículas resultantes dependente do gás utilizado, a equivalência de doses entre corticoides inalados que usem CFC e HFA, por consequente diferença de deposição nas vias aéreas, é diferente e apresentado abaixo.<sup>44</sup>

**Quadro 4 - Equivalência de doses entre corticoides inalados que usem CFC e HFA**

Fármaco	Nível de dose (dose diária em µg)		
	Baixa	Média	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000-2000
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-250	>250-500	>500-1000
Budesonida	200-400	>400-800	>800-1600

Fonte: Adaptado da Referência 44

**Evidências sobre a eficácia de agonistas beta-2 de longa duração em adultos e crianças**

Agonistas beta-2 de longa duração (salmeterol e formoterol) diferenciam-se de agonistas beta-2 de uso corrente por terem início de ação mais retardado e duração mais prolongada. Formoterol e salmeterol não são considerados medicamentos essenciais em listas nacional (Rename) e internacional (Lista Modelo OMS).

Estudos observacionais<sup>45,46</sup> demonstram que a adição de agonistas beta-2 de longa duração (formoterol e salmeterol) a CI no tratamento de asma leve ainda é fato comum em adultos e crianças, apesar de isso ser desaconselhado à luz das evidências contemporâneas. A expectativa de maior eficácia da terapia combinada, aliada à introdução no mercado de inaladores únicos com a combinação, pode estar relacionada à tendência de iniciar terapia combinada com agonista beta-2 de longa duração sem tentativa prévia de monoterapia com CI em asma leve e moderada. Revisão sistemática Cochrane de pacientes asmáticos sintomáticos e virgens de tratamento com esteroide demonstrou que a combinação de agonista beta-2 de longa duração (B2LD) e CI não foi capaz de reduzir significativamente o risco de exacerbação que requer uso de corticosteroides sistêmicos quando comparada ao uso de CI isolado.<sup>47</sup>

Revisão sistemática Cochrane de 48 estudos comparou a adição de B2LD (salmeterol ou formoterol) a CI (400µg/dia de beclometasona ou equivalente) *versus* alta dose (média de 1000µg/dia) de IC em 14.000 adultos e 1.155 crianças com asma persistente. A combinação reduziu significativamente o risco de exacerbação que requeria corticoides sistêmicos (de 11,45% para 10%; NNT de 73 em duração média de estudo de 12 semanas). Adicionalmente, a combinação resultou em modesta melhora de função pulmonar, sintomas e necessidade de medicação de resgate, bem como em menor abandono de tratamento por pobre controle da asma, em comparação ao aumento da dose de corticoide. Esses resultados foram dominados pelos estudos em adultos. Os estudos pediátricos mostraram tendência de a terapia combinada aumentar o resgate com corticoides orais e as internações hospitalares. Não houve

diferença estatisticamente significativa em relação a efeitos adversos com ambas as estratégias, mas a combinação aumentou o risco de tremor e diminuiu o risco de monilíase oral em comparação com alta dose de CI. Em crianças com menos de 12 anos, a terapia combinada não resultou em significativo benefício. Ao contrário, tendeu a aumentar o risco de exacerbações e de hospitalizações.<sup>48</sup>

Outra revisão Cochrane de 77 estudos (4.625 crianças e 16.623 adultos) analisou a adição de formoterol ou salmeterol à baixa dose (200 a 400µg/dia) de beclometasona ou equivalente em pacientes sintomáticos com moderada obstrução a despeito do uso de CI. A combinação reduziu o risco de exacerbações de 15% para 11% (RR= 0,77; IC95%: 0,68-0,87; NNT de 41 para prevenir um resgate com corticoides orais), melhorou a função pulmonar e os sintomas e modestamente diminuiu a necessidade de resgate com beta2-agonistas de curta ação. Os estudos em adultos dominaram essa análise. Nos estudos pediátricos, não se verificou diferença estatisticamente significativa de eficácia (RR = 0,89; IC95%: 0,58- 1,39), com a possibilidade de superioridade de CI isolado. Não houve diferença em relação a efeitos adversos (morte, intubação e hospitalização relacionadas à asma e à mortalidade de todas as causas) em ambos os grupos com relação às duas estratégias.<sup>49</sup>

A combinação de formoterol e budesonida em inalador único foi investigada em revisão Cochrane de cinco estudos (5.378 adultos) em comparação ao uso de CI de manutenção, não evidenciando significativa redução em exacerbações que causassem hospitalização (OR= 0,59; IC95%: 0,24-1,45) ou resgate com esteroides orais (OR= 0,83; IC95%: 0,66-1,03). Três estudos (4.209 adultos) compararam o inalador único com alta dose de budesonida e terbutalina para alívio de sintomas. Também não houve significativo benefício com a combinação em um único inalador quanto a exacerbações e hospitalização. Porém, menos pacientes necessitaram de resgate com corticoides orais (OR= 0,54; IC95%: 0,45-0,64; NNT de 14 para prevenir que um paciente fosse tratado com corticoide oral durante uma exacerbação). Um estudo em crianças (n = 224) comparou o inalador único à alta dose de budesonida. Houve significativa redução no número de participantes que necessitou de corticosteroides orais ou inalados de resgate.<sup>50</sup>

## Evidências sobre a segurança de agonista beta-2 de longa duração em adultos e crianças

O estudo SMART<sup>51</sup> relacionou o uso de salmeterol (42µg, 2 vezes ao dia), adicionado à terapia padrão, a pequeno aumento do risco de morte associada à asma (13/13.176 *versus* 3/13.179 dos que receberam somente terapia padrão; RR= 4,37; IC95%:1,25-15,34). Posteriormente, meta-análise de 66 estudos (20.966 pacientes com asma persistente) comparou salmeterol adicionado a CI *versus* CI isolado. A combinação não aumentou significativamente o número de hospitalizações ( $P=0,84$ ), o risco de morte relacionada à asma ou de intubação quando comparada a CI isolado.<sup>52</sup>

Em estudos posteriores, salmeterol não se associou com aumento na mortalidade por asma. Todavia B2-agonistas se associam a risco aumentado de morte cardiovascular, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca, devendo ser administrados com cautela a pacientes com doença cardíaca. Por ser esta uma questão ainda não elucidada, recomenda-se alertar os pacientes sobre o abuso com esses fármacos.

Taquifilaxia aos efeitos broncodilatadores foi demonstrada com formoterol (agonista pleno), mas não com salmeterol (agonista parcial).

Coorte retrospectiva<sup>53</sup> analisou a associação entre B2LD e exacerbações graves de asma em adultos, com necessidade de visita a serviço de emergência, hospitalização e intubação. B2LD associaram-se a menor frequência de visitas à emergência. Porém gestantes, negros, indivíduos obesos e aqueles que faziam uso abusivo de álcool foram mais vulneráveis aos riscos de hospitalização e intubação associados à B2LD.

Coorte prospectiva<sup>54</sup> analisou o uso de B2LD em 2.236 adultos e crianças atendidos em serviços de emergência. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: não uso de CI ou salmeterol (grupo A), salmeterol isolado (grupo B), CI isolado (grupo C) e a combinação de CI e salmeterol (grupo D). Usando o grupo A como referência, o grupo B aumentou o risco de hospitalização, ao contrário dos grupos C e D. Logo, monoterapia com salmeterol aumentou o risco de hospitalização, o qual não foi visto com a combinação com CI.

A segurança de B2LD permanece controversa, principalmente em crianças, nas quais há escassa evidência bem qualificada sobre o uso desses medicamentos. Revisão de 41 estudos realizados em 11.849 crianças e adolescentes com menos de 18 anos comparou o uso de formoterol a não tratamento com B2LD, havendo uso concomitante de CI em 82% dos casos.

Morte relacionada à asma ocorreu em um caso entre os 7.796 pacientes tratados com formoterol e em nenhum participante do grupo ( $n=4.053$ ) não tratado com B2LD. A frequência de hospitalizações por asma não foi diferente entre os grupos.<sup>55</sup>

Meta-análise<sup>56</sup> comparou salmeterol com não uso de B2LD em relação à mortalidade. Houve 35 mortes por asma entre 106.575 participantes (OR= 2,7; IC95%: 1,4- 5,3 para salmeterol). Em 54 estudos controlados por placebo, salmeterol sem uso de CI apresentou risco de 7,3 (IC95%: 1,8-29,4). Em 127 estudos em que houve prescrição concomitante de CI, o risco de morte por asma foi de 2,1 (IC95%: 0,6- 7,9). Em 63 estudos, nos quais os pacientes randomicamente receberam salmeterol/fluticasona ou CI, não houve mortes por asma entre 22.600 pacientes. Logo, a monoterapia com salmeterol aumenta o risco de mortalidade por asma, que se reduz com uso concomitante de CI.

Revisão Cochrane<sup>57</sup> de quatro ECRs (1.116 adultos e 156 crianças) comparou a segurança de formoterol (12µg, 2 vezes ao dia) *versus* salmeterol (50µg, 2 vezes ao dia) prescritos para tratar asma persistente, na presença de CI. Houve somente uma morte não relacionada à asma em adulto e nenhuma em criança. Não houve diferenças significativas em eventos graves não fatais entre os dois fármacos prescritos para adultos (OR= 0,77; IC95%: 0,46-1,28) ou crianças (OR = 0,95; IC95%: 0,06-15,33).

A comparação entre uso regular de formoterol e salmeterol quanto ao risco de mortalidade e eventos adversos não fatais em adultos com asma persistente foi quantificada em revisão Cochrane<sup>58</sup> de oito estudos. Sete deles compararam formoterol e budesonida a salmeterol e fluticasona. Houve uma morte em cada grupo, nenhuma relacionada à asma. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a eventos graves não fatais entre os grupos. Após 23 semanas, as taxas de eventos adversos graves foram de 2,6% com formoterol e budesonida e de 2,3% com salmeterol e fluticasona. Um pequeno estudo comparou formoterol e beclometasona a salmeterol e fluticasona em adultos, mas não ocorreram eventos adversos graves nesse estudo.

## Conclusão

Com base nas evidências contemporâneas, algumas recomendações podem ser feitas no âmbito da atenção primária à saúde, sendo algumas delas diferentes para adultos e crianças.

1. Práticas de controle ambiental para prevenção primária e secundária de asma devem sempre ser estimuladas para reduzir a ocorrência e a gravidade das exacerbações da doença.
2. O controle sintomático das crises de asma em adultos e crianças se faz mediante uso por demanda pela via respiratória de agonistas beta-2 adrenérgicos de ação curta. Não há vantagem com o uso contínuo desses fármacos.
3. O tratamento de crises graves de asma aguda em crianças e adultos recebidos nos serviços de emergência deve associar brometo de ipratrópio a beta 2-gonista por inalação, oxigênio e corticoide sistêmico, o que reduziu a admissão hospitalar.
4. A frequência de doses desses broncodilatadores deve ser monitorada, pois as reações adversas são dose-dependentes.
5. O tratamento de manutenção para evitar novas crises faz uso regular de corticosteroides por inalação (CI), em doses moderadas, havendo pequena diferença de eficácia entre os diversos representantes. Os efeitos adversos em crianças não contraindicam seu uso.
6. Corticosteroides sistêmicos, orais e injetáveis são usados nas exacerbações graves, especialmente em asma aguda atendida em ambiente hospitalar e em pacientes não responsivos à terapia com beta 2-agonista. Há evidência de que a administração oral pode ser tão eficaz quanto a injetável.
7. Monoterapia com agonistas beta-2 de longa duração (B2LD) reduz a frequência de episódios de asma, mas aumenta a gravidade de novas crises, com letalidade potencial. Sua associação com CI resulta em modesto aumento de benefícios e redução do risco de hospitalização comparativamente à monoterapia com B2LD.
8. Crianças com menos de 12 anos não devem receber essa associação, que não apresenta significativo benefício e, ao contrário, tende a aumentar o risco de exacerbações e hospitalizações.

## Referências

1. PEARCE, N. et al.; THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, London, GB, v. 62, p. 758-766, 2007.
2. BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N. **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach**. Geneva: World Health Organization, 2007. (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases).
3. MOORMAN, J. E. et al. Current Asthma Prevalence: United States, 2006-2008. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, Atlanta, v. 60, n. 01, p. 84-86, 2011.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. **Estatísticas de saúde e mortalidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
5. SOUZA-MACHADO, C. et al. Impacto do PROAR (Programa para o controle da asma e da rinite alérgica na Bahia) sobre a utilização de recursos de saúde, custos e morbimortalidade por asma em Salvador. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 78, Suplemento 2, p. 59-63, 2008.
6. GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH. **Equitable access: research challenges for health in developing countries: a report on forum 11, 29 October-2 November 2007, Beijing, People's Republic of China**. Geneva: World Health Organization; 2008.
7. CRUZ, A. A.; BATEMAN, E. D.; BOUSQUET, J. The social determinants of asthma. **Eur. Respir. J.**, [S.I.], v. 32, n. 2, p. 239-242, 2010.
8. BARRETO, M. L. et al. Ecological study of socio-economic indicators and prevalence of asthma in schoolchildren in urban Brazil. **BMC Public Health**, [S.I.], v. 7, p. 205, 2007.
9. MORGAN, W. J. et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [S.I.], v. 172, n. 10, p. 1253-1258, 2005.
10. LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 5, n. 4, p. e10134, 2010.
11. HASELKORN, T. et al. Asthma control and activity limitations: insights from the Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT) study. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [S.I.], v. 104, p. 417-471, 2010.
12. GILSENAN, A. W. et al. Status of asthma control in pediatric primary care: results from the pediatric Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Study (ACCESS). **J. Pediatr.**, Saint Louis, v. 157, n. 2, p. 276-281, 2010.
13. STANFORD, R. H. et al. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies (ACCESS). **J. Asthma.**, [S.I.], v. 47, p. 257-262, 2010.
14. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Asthma Education and Prevention Program. **Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 3**. Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2007.
15. ROY, A.; DOWNES, M. J.; WISNIVESKY, J. P. Comprehensive environmental management of asthma and pediatric preventive care. **Pediatr. Allergy Immunol.**, [S.I.], v. 22, n. 3, p. 277-282, 2011.
16. BURGESS, J. A. et al. Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, London, GB, Mar. 30, 2011. [Epub ahead of print].
17. AMARAL, R. Antiasmáticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: gen/ Guanabara Koogan, 2010. p. 947-965.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renam 2010**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p.
19. HANANIA, N. A.; DICKEY, B. F.; BOND, R. A. Clinical implications of the intrinsic efficacy of beta-adrenoceptor drugs in asthma: full, partial and inverse agonism. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, [S.I.], v. 16, n. 1, p. 1-5, 2010.

20. WELSH, E. J.; CATES, C. J. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 03, 2011. Art. No. CD008418.
21. CAMARGO Jr., C. A.; RACHELEFSKY, G.; SCHATZ, M. Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel report 3: guidelines for the management of asthma exacerbations. **Proc. Am. Thor. Soc.**, [S.I.], v. 6, p. 357-366, 2009.
22. RODRIGO, G. J.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. **Thorax**, London, GB, v. 60, p. 740-746, 2005.
23. PLOTNICK, L.; DUCHARME, F. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 03, 2011. Art. No. CD000060.
24. CYDULKA, R. K.; EMERMAN, C. L.; MUNI, A. Levalbuterol versus levalbuterol plus ipratropium in the treatment of severe acute asthma. **J. Asthma**, [S.I.], v. 47, n. 10, p. 1094-1100, 2010.
25. SUISSA, S.; ERNST, P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. **J. Allergy Clin. Immunol.**, Saint Louis, v. 107, p. 937-944, 2001.
26. MAIN, C. et al. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. **Health Technol. Assess**, [S.I.], v. 12, n. 20, p. 1-174, 2008.
27. POWELL, H.; GIBSON, P. G. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 3, 2011. Art. No. CD004109.
28. ZHANG, L. et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. **Pediatrics**, New York, v. 127, n. 1, p. 129-138, 2011.
29. QUON, B. S. et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 03, 2011. Art. No. CD007524.
30. ADAMS, N. P.; BESTALL, J. C.; JONES, P. Beclomethasone at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, Issue 03, 2011. Art. No. CD002879.
31. MIROSHNIK, I. et al. Outcomes after periodic use of inhaled corticosteroids in children. **J. Asthma**, [S.I.], v. 46, n. 5, p. 517-522, 2009.
32. MARTINEZ, F. D. et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 377, n. 9766, p. 650-657, 2011.
33. PAPI, A. et al; BEST STUDY GROUP. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. **N. Engl. J. Med.**, [S.I.], v. 356, n. 20, p. 2040-2052, 2007.
34. BOUSHEY, H. A. et al.; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE'S ASTHMA CLINICAL RESEARCH NETWORK. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. **N. Engl. J. Med.**, [S.I.], v. 352, n. 15, p. 1519-1528, 2005.
35. SELF, T. H. et al. Inhaled corticosteroids should be initiated before discharge from the emergency department in patients with persistent asthma. **J. Asthma**, [S.I.], v. 46, n. 10, p. 974-979, 2009.
36. CASTRO-RODRIGUEZ, J. A.; RODRIGO, G. J. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. **Arch. Dis. Child**, London, v. 95, n. 5, p. 365-370, 2010.
37. TASCHE, M. J. et al. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. **Thorax**, London, GB, v. 55, p. 913-920, 2000.
38. THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. **N. Engl. J. Med.**, [S.I.], v. 343, p. 1054-1063, 2000.
39. UIJEN, J. H. J. M. et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: **The Cochrane Library**, n. 3, 2011. Art. No. CD002173.
40. RANDELL, T. L. et al. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. **Paediatr. Drugs**, [S.I.], v. 5, p. 481-504, 2003.

41. SHAREK, P. J.; BERGMAN, D.; DUCHARME, F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD001282.
42. O'BYRNE, P. M. et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [S.l.], v. 183, n. 5, p. 589-595, 2011.
43. WEATHERALL, M. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. **Respirology**, [S.l.], v. 14, n. 7, p. 983-990, 2009.
44. BALTER, M. S. et al. Management of asthma in adults. **CMAJ**, [S.l.], v. 181, n. 12, p. 915-922, 2009.
45. STOCKL, K. M. et al. Use of controller medications in patients initiated on a long-acting beta2-adrenergic agonist before and after safety alerts. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, [S.l.], v. 65, n. 16, p. 1533-1538, 2008.
46. SAZONOV-KOCEVAR, V. et al. Asthma and allergy medication use and costs among pediatric primary care patients on asthma controller therapy. **Pediatr. Allergy Immunol.**, [S.l.], v. 17, n. 8, p. 620-628, 2006.
47. GREENSTONE, I. et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD005307.
48. DUCHARME, F. M. et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD005533.
49. DUCHARME, F. M. et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD005535.
50. CATES, C. J.; LASSERSON, T. J. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD007313.
51. NELSON, H. S. et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. **Chest**, Chicago, v. 129, p. 15-26, 2006.
52. BATEMAN, E. et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. **Ann. Intern. Med.**, [S.l.], v. 149, p. 33-42, 2008.
53. GUO, J. J. et al. Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: a retrospective cohort study. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 106, n. 3, p. 214-222, 2011.
54. LIAO, M. M. et al. Salmeterol use and risk of hospitalization among emergency department patients with acute asthma. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, [S.l.], v. 104, n. 6, p. 478-484, 2010.
55. PRICE, J. F. et al. Safety of formoterol in children and adolescents: experience from asthma clinical trials. **Arch. Dis. Child.**, London, GB, v. 95, n. 12, p. 1047-1053, 2010.
56. WEATHERALL, M. et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. **Thorax**, London, GB, v. 65, n. 1, p. 39-43, 2010.
57. CATES, C. J.; LASSERSON, T. J. Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD007695.
58. CATES, C. J.; LASSERSON, T. J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, n. 03, 2011. Art. No. CD007694.

Tema

16

# Ácido Acetilsalicílico em Prevenção Primária e Secundária de Eventos Cardio e Cerebrovasculares: uma atualização

Lenita Wannmacher

## Introdução

Antiplaquetários são utilizados terapêuticamente na prevenção de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e de eventos cerebrovasculares como acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, frutos da hiperatividade de um complexo sistema fisiológico que exerce hemostasia e mantém o fluxo sanguíneo. Essa hiperatividade se manifesta por trombose arterial ou venosa, da qual resultam diversas síndromes cardiovasculares, constituindo a principal causa de morte em países industrializados e em desenvolvimento. A obstrução vascular pode decorrer diretamente de formação de trombo ou de sua liberação, parcial ou total, com formação de êmbolos que ocluem o vaso. Microtromboses consecutivas ao longo dos anos contribuem também para a evolução de vasculopatia periférica crônica aterosclerótica<sup>1</sup>

Plaquetas participam de passos iniciais de aterogênese, por meio de liberação de fator de crescimento intimal (fator de crescimento derivado da plaqueta). Além disso, a formação e a incorporação de microtrombos sobre placas são aceitas como formas de crescimento de placas ateroscleróticas. A adesão constitui o início da ativação plaquetária, desencadeada por contato com colágeno ou fator de Von Willebrand e seguida de agregação de mais plaquetas. Na ligação de duas plaquetas formam-se pontes de fibrinogênio entre receptores IIb-IIIa, processo denominado de coesão plaquetária. Sobre o agregado plaquetário atua o sistema de coagulação proteica do plasma, formando rede de fibrina que fixa e estabiliza o trombo.<sup>2</sup>

A prevenção primária das doenças tromboembólicas pode ser feita pelo controle de fatores precipitantes de trombose (aterosclerose e insuficiência venosa). Há consistentes evidências de que tratamentos de hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica e abandono do hábito de fumar diminuem a incidência de aterosclerose e morbimortalidade cardiovascular. O controle de obesidade e sedentarismo previne ou reduz a insuficiência venosa. Exercício físico regular associa-se a aumento de atividade fibrinolítica do plasma e t-PA, diminuindo fibrinogênio no plasma. O uso de meias elásticas em indivíduos normais, durante viagem de avião com duração maior de 4 horas, preveniu a formação de microtrombos identificados por Doppler em vasos dos membros

inferiores, indicando potencial benefício desse procedimento na prevenção de embolia pulmonar. A prevenção primária também pode ser feita por medicamentos.<sup>3</sup>

A prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos é feita predominantemente com fármacos. Cirurgia e angioplastia são alternativas terapêuticas eficazes para obstruções arteriais coronariana, cerebral, renal e vascular periférica. Outras medidas não medicamentosas, como compressão pneumática de membros inferiores, aumento de atividade física e abandono do cigarro, têm papel importante em tratamento e prevenção secundária de doenças tromboembólicas.<sup>1</sup>

Fármacos antiplaquetários aprovados pelo FDA são ácido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cilostazol e inibidores de receptores IIb-IIIa (lamifibana, tirofibana, xenofibana, abciximabe, epiptibatida, integrelina). Dentre eles, a Renome 2010 inclui ácido acetilsalicílico como medicamento essencial.<sup>4</sup>

## Ácido acetilsalicílico em prevenção primária

### Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares

Repetidas doses de ácido acetilsalicílico produzem efeito cumulativo sobre função de novas plaquetas. Em longo prazo, o benefício parece também se dever a aumento de atividade fibrinolítica do plasma e redução de produção de trombina. Esse antiplaquetário foi primeiramente testado em ensaios clínicos realizados com médicos norte-americanos e ingleses com vista à prevenção primária de eventos cardiovasculares. Em análise conjunta, evidenciou-se redução de 12% de eventos vasculares maiores, independentemente de faixa etária, gênero ou perfil de risco cardiovascular. O benefício absoluto foi pequeno. Para risco absoluto basal de 0,5%/ano, o NNT foi de 2.500, e para risco basal de 2%/ano, o NNT caiu para 410. Por outro lado, observou-se aumento de sangramento gastrointestinal e extracraniano (0,10% vs. 0,07% por ano). Entretanto, alguns efeitos indesejáveis de ácido acetilsalicílico não ocorrem em prevenção primária, pois dependem de uso crônico de doses anti-inflamatórias (salicilismo). Outros são menos

frequentes (efeitos tóxicos e irritativos), devido às baixas doses atualmente recomendadas, usualmente de 100mg ao dia.<sup>5</sup>

Atualmente, se inclui ácido acetilsalicílico dentre as medidas de prevenção primária da cardiopatia isquêmica, o qual se mostra eficaz assim como controle de pressão arterial, cessação do hábito de fumar e uso de estatinas. Sua indicação não é universal, pois depende do nível de risco basal do indivíduo.<sup>6</sup>

Prevenção primária de eventos cardiovasculares com baixa dose de ácido acetilsalicílico tem sido recomendada em pacientes diabéticos. Todavia, meta-análise<sup>7</sup> de sete ensaios clínicos randomizados (ECRs) mostrou que o fármaco se associou à redução não significativa do desfecho composto de eventos cardiovasculares maiores em comparação ao controle (HR= 0,89; IC 95%: 0,70-1,13;  $P = 0,33$ ), assim como em relação a eventos analisados isoladamente (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral) e mortalidade de todas as causas e cardiovascular. Também não houve aumento significativo de sangramento comparativamente ao controle (RR = 3,02; IC95%: 0,48-18,86;  $P = 0,24$ ). Logo, o papel de baixa dose de ácido acetilsalicílico em indivíduos com diabetes permanece não comprovado no momento atual, não sendo justificada sua indicação.

Meta-análise<sup>8</sup> avaliou a eficácia de baixas doses de ácido acetilsalicílico (75-325mg/dia) na prevenção primária de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar, demonstrando que a maior dose foi superior ao controle e similar ao uso de varfarina na redução de risco de acidente vascular cerebral. O estudo foi inconclusivo em relação ao benefício sobre risco de morte.

Para prevenção primária de doença cerebrovascular, há clara eficácia em controlar os clássicos fatores de risco de doença cardiovascular.<sup>9</sup> Nenhum estudo com antitrombóticos foi especificamente dirigido à prevenção primária de doenças cerebrovasculares. Meta-análise<sup>5</sup> de estudos de prevenção primária e secundária de eventos vasculares graves (infarto do miocárdio, AVE e morte vascular), envolvendo mais de 100.000 indivíduos, comparou o uso prolongado de baixas doses de ácido acetilsalicílico a controle, não evidenciando significativo benefício em prevenção primária de AVE ( $P=0,4$ ), AVE hemorrágico ( $P=0,05$ ) e outro evento cerebrovascular ( $P=0,08$ ). A mortalidade vascular também não diferiu significativamente entre uso ácido acetilsalicílico e controle ( $P=0,7$ ). Nos pacientes alocados para receber o fármaco, houve mais sangramento gastrointestinal e extracraniano ( $P<0,0001$ ).

Analisou-se a eficácia profilática de ácido acetilsalicílico, varfarina, heparinas de baixo peso e

pentassacarídeos sintéticos em 93.840 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho em 307 hospitais norte-americanos durante dois anos. Depois de ajustar para fatores dos pacientes e hospitais, o uso de ácido acetilsalicílico mostrou menor risco de tromboembolismo venoso do que emprego de varfarina, mas similar eficácia comparativamente às terapias injetáveis. Não houve diferenças em relação a risco de sangramento, infecção e mortalidade.<sup>10</sup>

## Ácido acetilsalicílico em prevenção secundária

### Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares

O uso de ácido acetilsalicílico em prevenção secundária de eventos cardiovasculares determina redução de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular, independentemente do grau de risco da maioria dos pacientes.

Em atualização da meta-análise de 2002 da *Antiplatelet Trialists' Collaboration*, avaliaram-se os benefícios de ácido acetilsalicílico isoladamente na prevenção secundária de diferentes tipos de doenças trombóticas arteriais (cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica). Comparativamente a placebo, o ácido acetilsalicílico reduziu significativamente o risco de morte por todas as causas nos pacientes com cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular (OR = 0,80; IC95%: 0,75-0,86 e 0,91; IC95%: 0,85-0,98, respectivamente), o mesmo acontecendo com o risco de infarto do miocárdio não fatal (OR = 0,59; IC95%: 0,53-0,67 e 0,63; IC95%: 0,48-0,84, respectivamente). Também ocorreu redução de eventos vasculares e do risco de acidente vascular cerebral não fatal em sequência a todas as patologias consideradas. O risco de sangramento maior praticamente dobrou com o uso do antiplaquetário (OR = 1,87; IC95%: 1,51-2,32 quando usado em todas as indicações clínicas).<sup>11</sup>

Pacientes que apresentam um episódio isquêmico transitório têm incidência anual de 10% de AVEs completos ou morte por doença cardiovascular. Meta-análise<sup>5</sup> de 16 estudos de prevenção secundária (17.000 indivíduos com alto risco, 43.000 pessoas-anos, 3.306 eventos vasculares graves) comparou o uso prolongado de baixas doses de ácido acetilsalicílico a controle. O antiplaquetário associou-se à redução significativa de eventos vasculares graves (6,7% vs. 8,2% por ano;  $P < 0,0001$ ) e AVE (2,08% vs. 2,54% por ano;  $P=0,002$ ).

Meta-análise<sup>12</sup> realizada pelos mesmos pesquisadores revisou 287 estudos que compararam terapia antiplaquetária *versus* controle (n=135.000 pacientes) e diferentes esquemas

de antiplaquetários (n= 77.000 pacientes). Em comparação ao controle, a terapia antiplaquetária reduziu AVE não fatal em 1/4 e mortalidade vascular em 1/6, correspondendo à redução absoluta de 36 em 1.000 pacientes tratados por dois anos entre os com prévio AVE ou AIT e nove por 1.000 pacientes tratados por três semanas entre os que tiveram AVE agudo. Em cada uma dessas categorias, os benefícios excederam os riscos de sangramento maior extracraniano. Doses de 75-150mg/dia de ácido acetilsalicílico mostraram-se tão eficazes quanto doses diárias maiores, mas o efeito foi incerto com doses inferiores a 75mg diários. Adição de dipiridamol a ácido acetilsalicílico não acrescentou eficácia preventiva em comparação ao uso isolado deste.

Debate-se sobre a dose adequada de ácido acetilsalicílico capaz de inibir a síntese de tromboxano na plaqueta sem bloquear significativamente a de prostaciclina no endotélio vascular. Os primeiros estudos de prevenção secundária utilizaram doses relativamente altas, progressivamente reduzidas. A maior parte dos estudos utiliza de 100mg a 200mg por dia, sendo essas as doses recomendadas.<sup>6</sup>

Em prevenção secundária de eventos cerebrovasculares, o efeito benéfico de ácido acetilsalicílico se observa em 2 a 4 semanas em pacientes que o iniciaram nas primeiras horas após o AVE.

## Comparação entre ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários

Outros antiplaquetários têm sido indicados para prevenção secundária em pacientes que não toleram ácido acetilsalicílico ou têm contraindicação a ele.

Revisão Cochrane<sup>13</sup> comparou ticlopidina (nove ECRs; 7.633 pacientes) e clopidogrel (um ECR; 19.185 pacientes) com ácido acetilsalicílico em pacientes com infarto ou acidente vascular cerebral prévio ou doença vascular periférica, não havendo diferença clinicamente relevante entre os tratamentos, tanto em relação à eficácia quanto à segurança. Clopidogrel teve perfil de efeitos adversos mais favorável do que ticlopidina, podendo ser usado como alternativa a ácido acetilsalicílico em pacientes confirmadamente intolerantes ou com hipersensibilidade a este.

A comparação entre a combinação de clopidogrel com ácido acetilsalicílico e ácido acetilsalicílico isolado em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnível de ST mostrou redução de 20% no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral (9,3% vs. 11,5%) com a terapia

associada.<sup>14</sup> A mesma resposta foi observada em pacientes encaminhados para procedimentos de revascularização percutânea.<sup>15</sup>

Revisão Cochrane<sup>16</sup> de dois antigos ECRs – estudos CURE e CHARISMA – demonstrou que o uso de clopidogrel associado a ácido acetilsalicílico reduz o risco de eventos cardiovasculares, mas aumenta o risco de sangramento em comparação com ácido acetilsalicílico isolado. No estudo CURE, para cada 1.000 pacientes tratados, 23 eventos foram evitados e 10 sangramentos maiores foram causados. No estudo CHARISMA, para o mesmo número de indivíduos tratados, cinco eventos cardiovasculares foram evitados e três sangramentos maiores ocorreram. Somente em pacientes pós-síndrome coronariana aguda sem supradesnível de ST, os benefícios superaram os riscos.

O ensaio clínico PROFESS,<sup>17</sup> com mais de 20.000 pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico recorrente, comparou dipiridamol de liberação prolongada + ácido acetilsalicílico a clopidogrel e telmisartana, antagonista de receptores de angiotensina II com putativo efeito neuroprotetor. Após seguimento médio de 2,4 anos, não foram demonstradas diferenças significativas entre os dois regimes de antiplaquetários, e os resultados não foram afetados por uso preventivo de telmisartana.

O estudo MATCH<sup>18</sup> comparou ácido acetilsalicílico associado a clopidogrel com clopidogrel isolado em 7.599 pacientes após acidente cerebrovascular recente (acidente isquêmico transitório e AVE completo). Após seguimento de 18 meses, não houve diferença significativa na diminuição de desfechos vasculares combinados, mas sim aumento de sangramento.

Cilostazol tem sido estudado como alternativa a ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de eventos cerebrovasculares em pacientes com AVE isquêmico completo ou transitório. Revisão Cochrane<sup>19</sup> de dois ECRs (n= 3.477 participantes) que compararam cilostazol com ácido acetilsalicílico mostrou que cilostazol se associou significativamente a menor risco de desfecho composto de eventos vasculares (6,77% *versus* 9,39%; RR= 0,72; IC95%: 0,57-0,91) e a menor de AVE hemorrágico (0,53% *versus* 2,01%; RR= 0,26; IC95%: 0,13- 0,55). Cilostazol mostrou menor incidência de efeitos adversos, embora alguns eventos hemorrágicos tenham ocorrido.

Após colocação de *stent* coronariano é frequente a reestenose arterial dentro de

seis meses. Meta-análise<sup>20</sup> de cinco estudos comparou terapia tripla (cilostazol, tienopiridina e ácido acetilsalicílico) à terapia com dois antiplaquetários. A primeira estratégia superou a segunda na redução da reestenose ( $P < 0,001$ ), sem acarretar maior sangramento ou eventos adversos cardíacos. Para a mesma situação, terapia tripla com a combinação de ácido acetilsalicílico, clopidogrel e anticoagulante oral também suplantou a terapia com os dois antiplaquetários ( $P = 0,005$ ) na prevenção de

eventos cardiovasculares e mortalidade de todas as causas, mas acarretou maior incidência de sangramento ( $P = 0,04$ ).<sup>21</sup>

## Conclusão

Em consonância com as evidências contemporâneas, apontam-se as indicações dos antiplaquetários correntes, com ênfase no papel do ácido acetilsalicílico na prevenção de eventos vasculares no atendimento primário à saúde.

### Em prevenção primária

1. Ácido acetilsalicílico em baixas doses para prevenção primária de eventos cardiovasculares exerce benefício, mas o risco de sangramento não é negligenciável, sendo contrabalançado somente quando o risco anual do evento cardiovascular estiver acima de 1%.
2. Ainda não se estabeleceu o benefício de baixa dose de ácido acetilsalicílico em indivíduos com diabetes, relativamente à prevenção primária de eventos trombóticos cardiovasculares.
3. Uso prolongado de ácido acetilsalicílico não evidenciou significativo benefício em prevenção primária de eventos cerebrovasculares, não se justificando seu emprego.
4. Em artroplastia total de joelho, o uso de ácido acetilsalicílico mostrou menor risco de tromboembolismo venoso em comparação à varfarina, mas similar eficácia comparativamente às terapias injetáveis.

### Em prevenção secundária

1. Ácido acetilsalicílico tem recomendação de grau A em prevenção secundária de eventos trombóticos em pacientes com confirmadas cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.
2. Em prevenção secundária de eventos cardiovasculares, ácido acetilsalicílico reduz mortalidade e morbidade.
3. Em prevenção secundária de novos acidentes encefálicos isquêmicos, doses diárias de 75 a 150mg de ácido acetilsalicílico devem ser prescritas precocemente e mantidas por tempo indeterminado em todos os pacientes sem contraindicação absoluta para seu emprego. A associação a dipiridamol de liberação prolongada é recomendada.
4. Efeitos adversos ocorrem, mas sua incidência é baixa em comparação com a dos eventos vasculares sem proteção.
5. Outros antiplaquetários não são expressivamente diferentes de ácido acetilsalicílico e têm custo mais alto.

## Referências

1. GUS, M.; FUCHS, F. D. Antitrombóticos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. ( Ed.) **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 891-910.
2. BANE, M. C.; WYSOKINSKI, R. D. Pathophysiology of arterial thrombosis. In: MURPHY, J. D.; LLOYD, M. A. (Org). **Mayo Clinic Cardiology**. 3. ed. Florida: Taylor & Francis Group, 2007. p. 625-634.
3. SCURR, J.H. et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. **Lancet**, London, v. 357, n. 9267, p. 1485-1489, May 2001.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais**: Rename 2010. 7. ed. Brasília, DF, 2010. 250 p.
5. ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' (ATT) COLLABORATION. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. **Lancet**, London, v. 373, n. 9678, p. 1849-1860, May 2009.
6. POLANCZYK, C. A.; FURTADO, M. V.; FUCHS, F. D. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Ed.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 818-842.
7. STAVRAKIS, S. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 341, n. 1, p. 1-9, Jan. 2011.
8. OWEN, A. Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: a reappraisal of the evidence and network meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 142, n. 3, p. 218-223, Jan. 2010.
9. GOLDSTEIN, L. B. et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. **Circulation**, Dallas, v. 113, n. 24, p. e873-923, Jun. 2006.
10. BOZIC, K.J. et al. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? **The Journal of Arthroplasty**, New York, v. 25, n. 7, p. 1053-1060, Aug. 2010.
11. LIÈVRE, M.; CUCHERAT, M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, Paris, v. 24, n. 3, p. 385-391, Jun. 2010.
12. ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **BMJ**, London, v. 324, n. 7330, p. 71-86, Jan. 2002.
13. SUDLOW, C. L. M. et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patient. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, Issue 04, Oct. 2009. Art. No. CD001246.
14. YUSUF, S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 345, n. 7, p. 494-502, Aug. 2001.
15. MEHTA, S. R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. **Lancet**, London, v. 358, n. 9281, p. 527-533, Aug. 2001.
16. SQUIZZATO, A. et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, Issue 01, Jan. 2011 CD005158.
17. DIENER, H. C. et al Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. **Lancet Neurology**, London, v. 7, n. 10, p. 875-884, Oct. 2008.

18. DIENER, H. C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, London, v. 364, n. 9431, p. 331-337, 2004.

19. KAMAL, A.K. et al. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. **Cochrane Database Syst Rev**, Oxford, Issue 01, Jan. 2011. CD008076.

20. JENNINGS, D. L.; KALUS, J. S. Addition of cilostazol to aspirin and a thienopyridine for prevention of restenosis after coronary artery stenting: a meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacology**, Stamford, v. 50, n. 4, p. 415-421, Apr. 2010.

21. ZHAO, H. J. et al. Triple therapy” rather than “triple threat”: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. **Chest**, Northbrook, v. 139, n. 2, p. 260-270, Feb. 2011.

# Autores

## **Andry Fiterman Costa**

Médico formado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Medicina Interna pela Santa Casa de Porto Alegre. Mestre em Cardiologia e doutorando em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **Flávio Danni Fuchs**

Professor Associado de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pesquisador IA do CNPq.

## **Jaqueline Neves Lubianca**

Professora Adjunta de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS. Doutora em Medicina pela UFRGS. Membro da Comissão Nacional Especializada de Anticoncepção da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo.

## **Lenita Wannmacher**

Professora de Farmacologia inativa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Mestre em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Consultora em Farmacologia do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fiocruz, Rio de Janeiro. Membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde, Genebra.

## **Rafael Mota Pinheiro**

Professor da Universidade de Brasília. Farmacêutico. Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina. Doutor em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **Ricardo Ariel Zimmerman**

Médico Infectologista do Controle de Infecção da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

## **Rogério Hoefler**

Farmacêutico formado pela Universidade Católica de Santos. Pós-graduado em Farmácia Hospitalar pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Renam (Comare), da Comissão Técnica Executiva do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e da equipe técnica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim), do Conselho Federal de Farmácia, Brasília, DF.





**Ouvidoria do SUS**  
**136**

**Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde**  
**[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)**



Secretaria de  
**Ciência, Tecnologia e  
Insumos Estratégicos**

Ministério da  
**Saúde**

