



- for pharmacists. 3ª edição. Nova York: McGraw-Hill; 2006. p. 139-211.
- da Silva EV, Vidotti CCF. Do factóide à evidência: busca de informações para ajudar o paciente no uso racional dos medicamentos – Parte 1. Farmacoterapêutica jan-fev 2007; Ano XII, Número 01, p. 1-3. Disponível em: <http://www.cff.org.br>
  - da Silva EV, Vidotti CCF. Do factóide à evidência: busca de informações para ajudar o paciente no uso racional dos medicamentos – Parte 2. Farmacoterapêutica mar-abr 2007; Ano XII, Número 02, p. 1-4. Disponível em: <http://www.cff.org.br>
  - Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. Geneva: World Health Organization and International Pharmaceutical Federation; 2006. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO\\_PSM\\_PAR\\_2006.5.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf)
  - Marin N, Luiza VL, Osorio-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S (Orgs.). Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/af\\_gerentes\\_municipais.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/af_gerentes_municipais.pdf)
  - Anonymous. A look back at 2008: pharmaceutical quality problems. Prescrire Internacional April 2009; 18(100): 85. Disponível em: <http://english.prescrire.org/>
  - Jenkes C, Schaaber J, Velbinger K, Wagner C, Zettler E. Data and facts 2004: German drugs in the Third World. Bielefeld: Buko Pharma-Kampagne; 2004. Disponível em: <http://www.en.buko.pharma.de/>
  - Gagnon MA. The Dominant Business Model in the Pharmaceutical Sector: Profits Based on Control over Medical Knowledge [slide]. Quebec: Collège des Médecins du Québec; 2009.
  - Taylor KM. The impact of the pharmaceutical industry's clinical research programs on medical education, practice and researchers in Canadá: a discussion paper. In: Canadian Pharmaceutical Research and Development: Four Short-Term Studies, Dept of Industry, Science and Technology, Ottawa, 1991.
  - Fisher MA. Physicians and the Pharmaceutical Industry: a dysfunctional relationship. Perspectives in Biology and Medicine 2003; 46(2): 254-272
  - Lexchin J. What information do physicians receive from pharmaceutical representatives? Can Fam Physician 1997; 43:941-945.
  - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome. 6ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome\\_2008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome_2008.pdf)
  - Rumel D, Nishioka SA, dos Santos AAM. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. Rev Saúde Pública 2006; 40(5):921-927. Disponível em: <http://www.sivs.com.br/site2/images/stories/publicacoes/mg31.pdf>
  - Araújo RC. Farmacoterapia Baseada em Evidências. In: Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 165-177.
  - de Lima MS, Soares BGO, Bacaltchuk J. Psiquiatria baseada em evidências. Revista Brasileira de Psiquiatria 2000; 22(3): 142-146. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n3/v22n3at.pdf>
  - Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica. Porto Alegre: Artmed; 2006.
  - Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
  - Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (eds.). Farmacologia clínica. Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

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

### Dabigatran para a prevenção primária do tromboembolismo venoso, após artroplastia eletiva de joelho ou quadril.

Pradaxa® (Boehringer Ingelheim do Brasil); cápsula dura, com 75 mg ou 110 mg, embalagens com 10 ou 30 unidades.<sup>1</sup>

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.<sup>e</sup>

Tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda (TVP) nas pernas e embolia pulmonar (EP), é evento clínico associado a elevada morbidade e mortalidade, e acomete, principalmente, indivíduos

submetidos a procedimentos cirúrgicos com significativa lesão tecidual e que requeiram imobilização durante a recuperação.<sup>2-4</sup>

As condições clínicas que promovem maior aumento do risco de evento tromboembólico venoso, cerca de 40%-80%, são artroplastia de joelho ou quadril, cirurgia de fratura no quadril, trauma maior e lesão na medula espinhal.<sup>5</sup>

c A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim/CFF). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores que contribuíram com esta avaliação: Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais e Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiários: Camila Diniz Dias e Elios Jayme Monteiro Salgues.

d **Metodologia e limitações:** Para a elaboração da seção Evidência Farmacoterapêutica, buscamos artigos científicos originais e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novedad Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, NPS – RADAR, Rational Assessment of Drugs and Research, TripDatabase, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais, entre outros. Consideramos apenas os artigos publicados em inglês, espanhol ou português. Os ensaios clínicos são lidos e criticamente avaliados, aplicando-se o método proposto por Jadad (Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12). Antes de publicados, os textos elaborados no Cebrim são submetidos à revisão pelos consultores externos.

e **Classificação do fármaco:**

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

★★★★ **Melhora terapêutica de interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência clínica insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.



Os principais objetivos do tratamento de tromboembolismo venoso são reduzir os sintomas agudos da TVP e prevenir morbidade e mortalidade associadas à extensão do trombo, síndrome pós-trombótica e EP. Além disso, busca-se reduzir recorrência e minimizar os efeitos adversos ao tratamento.<sup>2</sup>

Para a prevenção primária de TVP em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho ou de quadril, recomenda-se a aplicação de profilaxia mecânica (compressão pneumática intermitente, bomba venosa de pé e/ou meia de compressão graduada) e/ou farmacológica com anticoagulante (heparina de baixo peso molecular – HBPM, fondaparinux<sup>3,5</sup> ou varfarina<sup>5</sup>). No caso de profilaxia com varfarina, deve-se monitorar o tempo de protrombina para orientar eventuais ajustes de doses, a fim de manter o valor da RNI (relação normatizada internacional) em 2,5 (valor recomendado: 2,0 a 3,0).<sup>5,6</sup> Este monitoramento não é necessário quando se utiliza qualquer um dos demais procedimentos profiláticos acima.<sup>5</sup>

A varfarina é amplamente usada para trombopprofilaxia nos EUA, particularmente após alta hospitalar. Porém, o uso deste anticoagulante é menos comum na Europa devido a ação retardada, múltiplas interações medicamentosas potenciais, e pela necessidade frequente de monitoramento e ajustes de dose.<sup>4</sup>

O efeito adverso mais importante da anticoagulação é a hemorragia.<sup>3</sup> Para os pacientes com alto risco de sangramento, recomenda-se o uso de trombopprofilaxia mecânica como único método ou em associação com um anticoagulante, diminuindo a dose requerida do fármaco.<sup>5</sup>

A dabigatrana, disponível como pró-fármaco (etilato de dabigatrana), é um inibidor direto da trombina, empregada por via oral para profilaxia de tromboembolismo venoso em adultos, após artroplastia total de joelho ou de quadril. A dabigatrana apresenta um rápido início de ação e, assim como as HBPM e fondaparinux, não requer monitoramento do tempo de protrombina.<sup>7</sup>

Em um ensaio clínico randomizado aberto (n = 18.113 pessoas com fibrilação atrial),<sup>8</sup> a incidência de eventos adversos graves foi maior entre os tratados com dabigatrana do que entre aqueles submetidos à varfarina [RR<sup>f</sup>: 1,55 (IC 95%<sup>g</sup>: 1,2-1,98); NND<sup>h</sup>: 104]. Confirmando dados de um estudo de fase II,<sup>9</sup> os pacientes tratados com dose de dabigatrana superior à aprovada (300 mg/dia) apresentaram maior incidência de infarto do miocárdio do que os que utilizaram a varfarina [RR: 1,4 (IC 95%: 1,02-1,93)].

Em uma meta-análise (n = 8210 pacientes)<sup>10</sup> foram combinados os dados comparativos de eficácia

e segurança da dabigatrana (220 mg, VO, dose única diária) versus enoxaparina (40 mg, SC, dose única diária – dois estudos; e 30 mg, SC, duas vezes ao dia – um estudo) provenientes de três ensaios clínicos randomizados que avaliaram a prevenção do tromboembolismo venoso, após artroplastia total de joelho ou de quadril. O desfecho primário adotado (composto), incluiu tromboembolismo detectado por venografia, TVP sintomática ou EP, e morte por qualquer causa. Os autores concluíram que a dabigatrana não é inferior à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso. Contudo, este resultado deve ser interpretado com cautela, pois os estudos incluídos na meta-análise apresentam algumas limitações metodológicas importantes, entre as quais, citam-se: i. uso concomitante de meia de compressão, ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatório não esteróide inibidor da Cox-2, porém, sem declarar a distribuição destes fatores nos grupos; ii. o critério de não-inferioridade adotado foi muito largo, assim, foram desconsideradas as diferenças de 7,7% (artroplastia de quadril) e 9,2% (artroplastia de joelho) nos riscos absolutos do desfecho primário; iii. o desfecho primário foi confirmado por meio de venograma, mas 25% a 30% dos pacientes não tiveram venogramas avaliáveis (este problema é uma falha nos estudos que avaliam tromboembolismo venoso e que reduz a confiabilidade dos resultados), além disso, cerca de 70% dos eventos observados como desfecho primário foram eventos tromboembólicos assintomáticos, cuja relevância clínica é incerta; iv. pessoas com alto risco de sangramentos (com hipertensão descontrolada, trombocitopenia, distúrbios hemorrágicos) foram excluídas dos estudos; v. parcela insignificante dos participantes apresentava insuficiência renal moderada (depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min) ou idade superior a 75 anos, ainda que tais características sejam relativamente comuns entre os potenciais usuários desse novo fármaco.<sup>11-14</sup>

Outros dois ensaios clínicos<sup>8,9</sup> compararam a dabigatrana à varfarina, mas a dose avaliada de dabigatrana foi de 300 mg/dia, diferente das doses diárias aprovadas (150-220 mg/dia).

Embora a dabigatrana seja eficaz na profilaxia do tromboembolismo venoso após artroplastia de joelho ou quadril, não foi demonstrada sua superioridade em relação aos tratamentos já disponíveis. Por outro lado, a administração por via oral e a não necessidade de monitoramento do tempo de protrombina são interessantes benefícios deste novo fármaco. Contudo, sua introdução na clínica requer cuidado especial, com relação ao risco de efeitos adversos hepáticos e indícios de aumento do risco de infarto do miocárdio. São

f RR = Risco Relativo. Neste caso, corresponde à comparação das incidências de eventos observados em indivíduos tratados com dabigatrana versus varfarina.

g IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%. Indicador estatístico que significa que há 95% de chance de que o dado obtido, neste caso RR = 1,55, esteja dentro dos limites apresentados (1,2-1,98). Este dado é estatisticamente significativo.

h NND = Número Necessário para um evento Danoso. Neste caso, a cada 104 indivíduos tratados com dabigatrana, no contexto do estudo, há o acréscimo de um que apresenta "evento adverso grave" em comparação com o grupo tratado com varfarina.



necessários estudos que comparem a dabigatrana, na dose de 150mg/dia e 220 mg/dia, à varfarina, para prevenção de eventos tromboembólicos, após artroplastia de joelho ou quadril.

No Brasil, o gasto estimado para a compra de dabigatrana para um mês de profilaxia do tromboembolismo é maior (acima de 1000%) do que se for usada a varfarina e 12%-80% maior, quando comparado à enoxaparina.<sup>15</sup>

Última Revisão: 13.05.2010

## Referências

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2010. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 05.03.2010.
2. McManus RJ, Fitzmaurice D, Murray ET, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clinical Evidence* 2009; 03: 208. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com>
3. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Veredict & Summary: Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery, September 2008. Disponível em: <http://www.mtrac.co.uk>.
4. Anonymous. Prevention of Venous Thromboembolism in Orthopedic Surgery. *The Medical Letter* 3 Nov 2008; 50(1298): 86-88.
5. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
6. Goldhaber SZ. Trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
7. Mehta DK, (ed.). *British National Formulary – BNF*. 58<sup>th</sup> ed. London: BMJ Publishing Group RPS Publishing; 2010. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com>. Acesso em: 25.01.2010.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sept; 361(12): 1139-1151.
9. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-1426.
10. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77-85.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2009; 361(24): 2342-2352.
13. Australian Government Department of Health and Ageing. National Prescribing Service Limited. Rational Assessment of Drugs and Research (NPS RADAR). Dabigatran (Pradaxa) for preventing venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery, April 2010. Disponível em: <http://www.npsradar.org.au>.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation: Dabigatran etexilate. January 21, 2009.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamento – preços de fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 12.02.2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista\\_conformidade.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf). Acesso em: 18.02.2010.

## Farmacovigilância

### Finasterida: risco potencial de câncer de mama em homens

A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para Saúde do Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*), publicou comunicação sobre a ocorrência de casos de câncer de mama masculino, notificados durante a realização de ensaios clínicos e em tratamentos com finasterida<sup>1</sup>.

No Reino Unido, assim como no Brasil<sup>2</sup>, a finasterida é aprovada para o tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) e para alopecia androgênica (calvície masculina). A finasterida é um inibidor específico da 5-alfa-redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona, transformando-a em um andrógeno mais potente, a di-idrotestosterona (DHT)<sup>3</sup>.

Até novembro de 2009, de acordo com o banco de dados internacional sobre segurança de medicamentos, foram descritos 50 casos de câncer de mama masculino, no mundo, com o uso da finasterida na dose de 5 mg, e 3 casos com a dose de 1 mg. Uma revisão das

informações disponíveis sugere que “*não pode ser excluído um aumento do risco de câncer de mama, em homens, com o uso da finasterida*”<sup>1</sup>.

Um possível mecanismo para esta associação é a farmacodinâmica da finasterida. O uso da finasterida leva a uma redução dos níveis de DHT, acompanhada de um aumento nos níveis de testosterona e estradiol. O aumento dos esteróides sexuais tem o potencial de aumentar o risco de câncer de mama<sup>3</sup>.

### Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Finasteride: Potential risk of male breast cancer. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2009 N° 6 & 2010 N° 1, p. 16.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário on-line*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>
3. Medsafe. *Prescriber Update* Vol. 31, N° 1, February 2010, at <http://www.medsafe.govt.nz>.