



## Recomendações gerais

O uso contínuo de IBP é relativamente seguro, mas requer que médicos e farmacêuticos monitorem os pacientes adequadamente e notifiquem a ocorrência de eventos adversos à gerência de risco hospitalar, ao CVS local, ou a Anvisa. Os pacientes devem ser informados sobre os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso contínuo desses fármacos.

Antes de se introduzir um IBP para o controle de efeitos adversos de outros medicamentos, como os AINE, deve-se analisar a necessidade de uso do medicamento indutor da intolerância e a possibilidade de controlar os efeitos gastrintestinais através de medidas como: i. evitar o uso de álcool; ii. administrar o medicamento em conjunto com alimento ou água; iii. ajustar a dose; ou iv. substituir o medicamento.

Espera-se que estudos com metodologias adequadas sejam realizados, no futuro, para elucidar a associação entre o uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e o desenvolvimento de problemas como câncer gástrico e enterite bacteriana.

## Referências bibliográficas

1. Wannmacher L. Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais. *Uso Racional de medicamentos: temas relacionados dezembro 2004*; 2(1).
2. Al-Sohaily S, Duggan A. Long-term management of patients taking proton pump inhibitors. *Australian Prescriber* 2008; 31 (1): 5-7. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/>. Acesso em 16.04.2009.
3. Goyal RK. Distúrbios do Sistema Gastrintestinal: Doenças do esôfago. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 16a. Edição. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.
4. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 333-40.
5. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* May 2007; 167: 950-955.
6. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* December 2006; 296 (24): 2947-53.

# Evidência Farmacoterapêutica<sup>a</sup>

## Hemifumarato de alisquireno para hipertensão

Rasilez® (Novartis Biociências S.A); comprimidos revestidos com 150 e 300 mg.<sup>1</sup>

★★ **Não apresenta novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.<sup>b</sup>

A hipertensão arterial sistêmica, caracterizada por uma pressão arterial (PA) sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg, é uma doença de grande prevalência, apesar de ser muitas vezes assintomática.<sup>3-4</sup>

Estudos populacionais isolados, no Brasil, apresentaram prevalência de hipertensão arterial em torno de 22% a 44%.<sup>5</sup>

A relação entre a PA e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco.<sup>5</sup> Com a elevação da PA, aumentam-se as chances de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica. Para indivíduos com idade entre 40 e 70 anos, com PA a partir de 115/75 mmHg, estima-se que cada incremento de 20 mmHg na PA sistólica ou de 10 mmHg na PA diastólica duplica o risco de doença cardiovascular.<sup>6</sup>

A avaliação do paciente com hipertensão arterial tem três objetivos: (1) analisar o estilo de vida e identificar outros fatores de risco cardiovascular ou distúrbios concomitantes que possam afetar o prognóstico e orientar o tratamento; (2) revelar causas identificáveis de aumento da PA; e (3) identificar a presença de dano a órgão-alvo e de doença cardiovascular.<sup>6</sup>

Em saúde pública, o principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e renais, mantendo-se a PA em valores abaixo de 140/90 mmHg. Em pacientes hipertensos com diabetes melito ou comprometimento renal, a PA deve ser mantida abaixo de 130/80 mmHg.<sup>3,6,7</sup>

O tratamento está associado, em média, com 35% a 40% de redução na incidência de acidente vascular cerebral, 20% a 25% de infarto do miocárdio e mais de 50% de falência cardíaca.<sup>6</sup>

A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção e tratamento da hipertensão. Entre as principais condutas recomendadas, estão: redução da massa corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade; adoção de dieta rica em potássio e cálcio e com baixo teor de sódio; prática de atividade física regular e redução do consumo de bebidas alcoólicas. Adotando-se essas modificações no estilo de vida, a PA e o risco cardiovascular diminuem, e a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos aumenta.<sup>6,8</sup>

O tratamento farmacológico consiste no uso isolado ou associado de fármacos dos seguintes grupos principais: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II); beta-bloqueadores; bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos.<sup>3,6</sup>

Hipertensão resistente ou refratária ao tratamento requer análise cuidadosa de especialista e pode ter diversas causas, como: não observância ao tratamento por parte do paciente; uso continuado de fármacos que aumentam a PA; ganho de peso; ingestão excessiva de álcool; tratamento diurético inadequado; insuficiência renal progressiva; ingestão elevada de sódio e "síndrome do jaleco branco".<sup>7</sup>

<sup>a</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoeffler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emilia Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano. Estagiária: Camilla Diniz Dias.

### <sup>b</sup> Classificação do medicamento

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

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

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

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

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



A etnia do paciente e a presença de certas comorbidades podem definir a abordagem farmacológica.<sup>6,7,9</sup>

Alisquireno é o primeiro anti-hipertensivo inibidor direto da renina,<sup>10-12</sup> que impede a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e a subsequente formação de angiotensina II e aldosterona.<sup>2,13</sup>

A eficácia do alisquireno em reduzir a PA, em pacientes com hipertensão leve a moderada, foi demonstrada em diversos ensaios clínicos randomizados, em comparação a placebo<sup>14-16</sup> e a outros anti-hipertensivos, como ramipril,<sup>17,18</sup> lisinopril,<sup>19,20</sup> losartana,<sup>12</sup> valsartana,<sup>10,21</sup> irbesartana,<sup>11,22,23</sup> e alisquireno + hidroclorotiazida.<sup>24</sup> Contudo, em nenhum dos estudos em que o alisquireno foi comparado a um IECA ou ARA II<sup>10-12,17-23</sup> foi avaliado desfecho de maior relevância clínica, como proteção renal e redução de morbidade e/ou mortalidade. Entre outras limitações desses estudos está o curto período de monitoramento, que não ultrapassou 6 meses.

Em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, envolvendo 599 pacientes hipertensos, com diabetes melito tipo 2 e nefropatia (média das razões albumina-creatinina basais acima de 500 mg/g), o alisquireno (150 mg/dia nos três primeiros meses e 300 mg/dia nos três meses seguintes) foi comparado a placebo, ambos associados a losartana (100 mg/dia). O desfecho primário avaliado foi redução na média das razões albumina-creatinina (obtidas na primeira amostra matinal de urina), ao final de seis meses de tratamento. O alisquireno reduziu em 20% (IC95%: 9-30%;  $p < 0,001$ ) a média das razões albumina-creatinina, em relação ao placebo.<sup>16</sup> A razão albumina-creatinina é um dado relevante para rastreamento e avaliação da eficácia de medidas adotadas para redução da albuminúria, embora possa variar em decorrência de fatores como exercícios, infecções ou febre no período de 24 horas, controle inadequado da glicemia ou da PA, insuficiência cardíaca ou infecção urinária e hematória.<sup>25</sup> O nível da razão albumina-creatinina apresenta relação contínua com mortalidade e está associado à hipertensão, eventos cardiovasculares e nefropatia diabética.<sup>7,26</sup>

O alisquireno é comparável aos ARA-II para promover diminuição da PA em hipertensos, porém, é menos eficaz que os IECA para o mesmo desfecho.<sup>13</sup>

Os tratamentos com base nos IECA ou ARA-II afetam favoravelmente a progressão da nefropatia diabética e reduzem a albuminúria; os ARA-II reduzem a progressão para macroalbuminúria.<sup>6,7</sup> Os benefícios do alisquireno para tais desfechos ainda não foram devidamente avaliados,<sup>13</sup> embora este promova redução da razão albumina-creatinina em curto prazo.<sup>16</sup>

Até que novas evidências estejam disponíveis, o uso do alisquireno deve ser reservado ao tratamento de pessoas hipertensas que se beneficiem de interferência no sistema renina-angiotensina, mas sejam refratárias ou intolerantes aos IECA e ARA II.

Além disso, o custo estimado de aquisição do alisquireno, para um mês de tratamento da hipertensão, é pelo menos 260% maior que o custo estimado para enalapril e pelo menos 50% maior que para a losartana. Isto pode representar outra limitação para o uso do novo fármaco.<sup>27</sup>

Última revisão: 04.03.2009

## Referências Bibliográficas

- HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2008. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 10.06.2008.
- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, 2008. Disponível em: [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br). Acesso em 16.06.2008.
- Brookes L. ESH '07: New Consensus Hypertension Guidelines from the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC). Medscape Cardiology 2007. Disponível em [http://www.medscape.com/viewarticle/560317\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/560317_print). Acesso em 10.10.2007.
- Sheridan S. Primary prevention: hypertension. BMJ Clinical Evidence. 2007;02:214
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006. [Citado 2007 ago. 24]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289 (19):2560-72.
- European Society of Hypertension, European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21:1011-53.
- Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. Lancet 2007; 370:221-9.
- Nussberger J, Gradman AH, Shmieder RE, Lins RL, Chiang Y, Prescott MF. Plasma renin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. International Journal of Clinical Practice 2007; 61 (9): 1461-68.
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. Hypertension 2003; 42: 1137-43.
- Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village; 2008. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acesso em 10.06.2008.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keef DL. Aliskiren, an oral rennin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2007; 49 (11): 1157-63.
- Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DH. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in japanese patients with hypertension. Hipertens Res 2006; 29: 997-1005.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. The New England Journal of Medicine 2008; 358 (23): 2433-45.
- Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. Journal of Hypertension 2008; 26 (3): 589-99.
- Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschope D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2007; 8: 190-8.
- Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Crockett M, Li J, Ingen HV. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. Journal of Human Hypertension 2007; 21: 780-87.
- Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. Blood Pressure 2007; 16 (6): 381-91. (resumo)
- Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. American Journal of Hypertension 2007; 20 (1): 11-20.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Breton SL, Keefe DL. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. Hypertension 2007; 49: 1047-55.
- Gradman AH, Shmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor,



- provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-18.
23. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Dimichino LM, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *Journal of Hypertension* 2007; 25 (1): 217-26.
  24. Zanella MT. Microalbuminúria: Fator de Risco Cardiovascular e Renal Subestimado na Prática Clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006; 50 (2): 313-21.
  25. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Silveiro SP, Gross JL. Que Valores Devem Ser Adotados para o Diagnóstico de Microalbuminúria no Diabete Melito? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006; 50 (2): 322-5.
  26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Lista de preços fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 10.11.2008. 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: 17.11.2008

## Farmacovigilância

### Associação entre paracetamol e asma

Um artigo publicado na revista *The Lancet* destacou o crescente corpo de evidências de uma associação entre o uso de paracetamol e o desenvolvimento de asma. No estudo foi observado um aumento do risco de sintomas de asma, em crianças com idades entre 6 e 7 anos, que usaram paracetamol no primeiro ano de vida ou no ano anterior ao estudo.<sup>1</sup>

Em outros estudos observou-se que a força da associação aumenta de acordo com a frequência de uso do paracetamol, inclusive em crianças e adultos que foram expostos ao fármaco no útero.<sup>2,3</sup> A associação permanece significativa após controle de muitos fatores de risco conhecidos para asma, entretanto, nenhum estudo foi capaz de estabelecer uma relação causal definitiva.

Embora a evidência da associação entre uso de paracetamol e o desenvolvimento de asma seja crescente, atualmente, não existe qualquer analgésico ou antipirético que poderia ser considerado uma alternativa segura.

Considerando a descoberta de que a associação é mais forte com o aumento da frequência de uso do paracetamol, qualquer intervenção clínica deve ser destinada a reduzir o uso excessivo do paracetamol.

Paracetamol ainda é o analgésico e antipirético com melhor perfil de efetividade e segurança, por isso consta em listas de medicamentos essenciais; contudo, assim como qualquer outro fármaco, o uso inadequado e injustificado pode ser prejudicial.

#### Referências:

1. Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, Stewart A, 2008, Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6 – 7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme *The Lancet* 372:1039-48.
2. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA, 2005, The Association of Acetaminophen, aspirin and ibuprofen with respiratory disease and lung function *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171:966-71.
3. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, Strachan DP and ALSPAC Study Team, 2005, Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood *Clinical and Experimental Allergy* 35:18-25.

Texto traduzido e adaptado de: *Prescriber Update Articles: An association between paracetamol and asthma. Prescriber Update 2009; 30(1):1*. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/paracetamol-Feb%2009.htm>. Acesso em: 27.04.2009.

### Antipsicóticos convencionais e o risco de mortalidade – avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios antes do uso em pacientes idosos com demência.

O risco de morte é significativamente maior em pacientes idosos com demência, que fazem uso de antipsicóticos convencionais, em comparação com aqueles que não utilizam. O risco parece ser semelhante, ou possivelmente superior, aos riscos identificados anteriormente para os antipsicóticos atípicos. Tal como os antipsicóticos atípicos, o risco de óbito é maior nos primeiros meses seguintes ao início do tratamento.

Os prescritores devem ser alertados para que o uso de antipsicóticos em pacientes idosos com demência seja considerado apenas após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento. A BPAC<sup>NZ</sup> c publicou, recentemente, orientações sobre o uso seguro e racional de antipsicóticos em pacientes com demência. O documento está disponível para acesso gratuito, em inglês, no sítio: <http://www.bpac.org.nz/a4d/resources/guide/guide.asp>.

Os dados de todos os antipsicóticos convencionais disponíveis na Nova Zelândia estão em processo de atualização para inclusão de informações sobre este risco, em consonância com advertências incluídas nos alertas relativos aos antipsicóticos atípicos.

Texto traduzido e adaptado de: *Prescriber Update Articles: Conventional antipsychotics and mortality risk - carefully assess risks and benefits before use in elderly dementia patients. Prescriber Update 2009; 30(1):1*. Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Conventional%20antipsychotics-Feb09.htm>. Acesso em: 27.04.2009.

<sup>c</sup> BPAC<sup>NZ</sup> é uma organização independente que promove intervenções de cuidados à saúde que alcancem as necessidades dos pacientes e sejam baseados em evidências, custo-efetivos e conveniente para o contexto da Nova Zelândia.