



Evidência Farmacoterapêutica^e

Dutasterida

Avodart® (GlaxoSmithKline) cápsulas com 0,5 mg.¹

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.¹

Hiperplasia prostática benigna (HPB) é o neoplasma benigno mais comum em homens, caracterizado por crescimento excessivo e proliferação do epitélio e do tecido fibromuscular da próstata, que exerce pressão sobre a uretra e obstrui o fluxo urinário.²

Evidências microscópicas de HPB são encontradas em cerca de 40% dos homens entre 50 a 60 anos de idade, sintomas clínicos são observados em 10% a 30% desses^{3,4} e em 30% a 40% aos 70 anos.³

A diidrotestosterona (DHT), hormônio obtido pela conversão de testosterona por meio da enzima 5 alfa-redutase, é fator estimulante de crescimento do tecido prostático.³ Esta enzima apresenta-se sob duas isoformas (tipo 1 e tipo 2) que diferem quanto à localização no corpo: na pele, fígado, próstata e rins (tipo 1) e predominantemente na próstata (tipo 2).⁵

Infecção urinária de repetição, retenção urinária, hematuria e insuficiência renal são complicações que se seguem na história natural da doença.^{2,3} Os sintomas podem melhorar sem tratamento, mas o curso normal é uma lenta progressão.⁴

A Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS) e a Escala de Sintomas da Associação Americana de Urologia (AUA-SI) são empregados para avaliação inicial dos pacientes com sintomas de HPB e como determinante primário de gravidade da doença, resposta terapêutica ou progressão da doença no período de acompanhamento.^{2,3,4,6}

A escala I-PSS emprega um questionário validado, para ser respondido pelo paciente, que atribui pontuações de 0 a 5 para sete questões; o valor total das pontuações permite classificar os sintomas em leves (0 a 7), moderados (8 a 19) e graves (20 a 35). Uma oitava questão, que avalia qualidade de vida, atribui pontuações de 0 a 6.² AUA-SI avalia apenas sintomas com as sete primeiras questões da escala I-PSS.²

A idade avançada aumenta a prevalência e a gravidade dos sintomas de HPB com diminuição do fluxo urinário e risco aumentado de retenção urinária aguda.^{2,7}

A gravidade dos sintomas e a influência sobre a qualidade de vida definem a necessidade de tratamento,² cujo objetivo é aliviar os sintomas do trato urinário inferior, reduzir o risco de retenção urinária aguda e reduzir ou protelar a necessidade de cirurgia.^{2,4,8}

As principais abordagens terapêuticas em HPB são: acompanhamento clínico, tratamento farmacológico e intervenções cirúrgicas.^{2,3}

Acompanhamento clínico é uma estratégia em que o paciente é monitorado sem receber tratamento ativo, empregada em indivíduos com sintomas leves a moderados.² Cirurgia é reservada aos casos de resposta inadequada à intervenção farmacológica ou aos casos de indicação absoluta: infecção urinária recorrente, retenção urinária, insuficiência renal, litíase vesical e hematuria macroscópica recorrente.³

Os principais fármacos disponíveis para tratar HPB são os bloqueadores alfa-adrenérgicos (ex.: terazosina, doxazosina, tansulosina, alfuzosina) e os inibidores da enzima 5 alfa-redutase (ex.: finasterida, dutasterida).^{3,4}

Dutasterida inibe as duas isoformas da 5 alfa-redutase, enquanto a finasterida inibe apenas a do tipo 2.^{9,10} Estes fármacos reduzem o volume prostático com consequente diminuição da obstrução mecânica da uretra.³ O efeito ocorre após cerca de seis meses de tratamento, contudo, a melhora dos sintomas, quando observada, requer tratamentos médios de três anos.^{6,9}

Os desfechos de maior relevância clínica para avaliação do tratamento de HPB são: a escala de sintomas, o risco de retenção urinária e a necessidade de intervenção cirúrgica.⁸

Os principais ensaios clínicos publicados, que avaliaram eficácia e segurança da dutasterida, utilizaram placebo como controle.⁸

Clark *et al.*, 2004,⁵ publicaram ensaio clínico fase II, com duração de apenas seis meses, que comparou dutasterida à finasterida e considerou supressão de DHT (desfecho intermediário) como desfecho primário. Neste estudo, a dutasterida apresentou maior supressão de DHT que o controle. Outro ensaio clínico, não publicado, com seguimento de quase um ano, comparou os mesmos fármacos no tratamento de HPB e não encontrou diferença significativa entre dutasterida e finasterida em termos de eficácia e taxa de eventos adversos.¹¹

Roehrborn *et al.*, 2002,¹⁰ publicaram uma combinação dos resultados de três ensaios clínicos randomizados, de metodologias idênticas, que envolveram pacientes com diagnóstico clínico de HPB. Os critérios de inclusão foram: homens a partir de 50 anos de idade; diagnóstico clínico de HPB; volume prostático a partir de 30 cm³ (medido por ultrassonografia transretal); mínimo de 12 pontos na escala AUA-SI; e fluxo urinário máximo de até 15 mL/s. Foram excluídos os pacientes com volume residual maior que 250 mL, história de câncer de próstata, cirurgia prévia na próstata, história de retenção urinária aguda nos três meses anteriores, uso de um alfa-bloqueador nas últimas quatro semanas ou uso de um inibidor da 5 alfa-redutase. Os estudos tiveram duração de 48 meses, sendo 24 meses duplo-cego e 24 meses aberto. Neste artigo, foram apresentados os dados obtidos na primeira etapa do estudo (fase duplo-cego), em que o grupo que recebeu dutasterida 0,5 mg/dia

^e 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 Hoefler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos César Flores Vidotti, Dra. Emília 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.

¹ 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.



por via oral (n = 2167) foi comparado a grupo submetido a placebo (n = 2158). Os desfechos primários analisados foram mudança da gravidade dos sintomas (AUA-SI) e risco de retenção urinária aguda. Ao final de 24 meses, a dutasterida promoveu pequena melhora na escala de sintomas (em média, -2,2 pontos; IC95% -2,6 a -1,8), reduziu o risco de retenção urinária aguda (RR^g = 0,43 IC95% 0,29-0,62; NNT^h = 35 IC95% 25-59) e reduziu a necessidade de intervenção cirúrgica (RR = 0,52 IC95% 0,37 a 0,74; NNT = 43 IC95% 28-88), em relação ao placebo. A taxa de abandono e perda de pacientes foi elevada para ambos os grupos: dutasterida 657 (30%) e placebo 717 (33%).

Segundo Barry *et al.*, 1995, uma redução de cerca de cinco pontos na escala AUA-SI correlaciona-se com benefício moderado sobre os sintomas, enquanto nove pontos implica em benefício marcante.¹²

As melhores evidências atualmente disponíveis não demonstram vantagem clinicamente relevante da dutasterida em relação à finasterida. Os principais efeitos adversos associados a ambos os fármacos são: impotência, desordens ejaculatórias, redução da libido e incontinência urinária.^{2,4,10} O custo diário estimado de tratamento com a dutasterida é cerca de duas a três vezes maior que com a finasterida, esta última já disponível em oito produtos genéricos no Brasil.^{13,14}

Última revisão: 25.01.2007

Referências bibliográficas

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2006.
2. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Guideline Update Panel of the American Urological Association *Education and Research*. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), 2006. Disponível em: <http://www.auanet.org/guidelines/bph.cfm>. Acessado em 06.12.2006.
3. Rhoden EL, Riedner CE, Chammas Jr. MF. Fármacos usados no tratamento da hiperplasia benigna de próstata. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 919-24.
4. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. In: BMJ Publishing Group. *Clinical Evidence*. London: BMJ Publishing Group Limited, 2006. Web publication date: 17 October 2006 [Acesso em 20 de novembro de 2006].
5. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89(5):2179-84.
6. Scher HI. Hyperplastic and Malignant Diseases of the Prostate. In: Braunwald E, (ed.). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 608-20.
7. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58: Suppl 6A: 5-16.
8. Thomson A. Dutasteride: an evidence-based review of its clinical impact in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Core Evidence*, 2005; 1(2):143-56.
9. Dutasteride. In: Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 130, 2007.
10. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and Safety of a dual inhibitor of 5 alpha-reductase types 1 and 2 (Dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60(3): 434-41.
11. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Dutasteride: CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation. CEDAC Meeting - December 15, 2004; Notice of CEDAC Final Recommendation - January 20, 2005. Acessado em: 21.12.2006. Disponível em: http://www.acmts.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Avodart_2005Jan24.pdf
12. Barry MJ, Williford WO; Chang Y; Machi M; Jones KM; Walker-Corkery E; Lepor H. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *Journal of Urology* 1995; 154(5): 1770-4.
13. Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2006. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
14. Revista Farmacêutica K@iros. Ano XVIII, N° 215, outubro 2006.

Farmacovigilância

Uso criterioso de colchicina

Nova Zelândia (Medsafe)ⁱ. A colchicina é extremamente tóxica e resultou em mortes quando administrada em sobredose. Este fármaco é empregado como tratamento de segunda linha na gota aguda, como alternativa aos antiinflamatórios não esteroidais (AINE). Os corticosteróides são recomendados quando os AINE e a colchicina são contraindicados.¹

O uso de doses elevadas de colchicina por longo prazo, para tratar gota aguda, não é adequado devido ao risco de efeitos adversos graves dose-dependentes. Os grupos de pacientes mais suscetíveis são os idosos, os que pesam menos de 50 kg e os que apresentam disfunção hepática ou renal. O intervalo de dose recomendado de colchicina deve ser aumentado de duas ou três horas para seis horas; a dose para adultos hígidos é de 2,5 mg, nas primeiras 24

horas, e a dose total administrada em ataque agudo não deve exceder a 6 mg em quatro dias. No passado, recomendava-se manter o uso da colchicina até surgimento de efeitos adversos gastrintestinais; atualmente, tal conduta não é considerada segura e apropriada.

Os prescritores e os farmacêuticos devem estar atentos para a possibilidade de o paciente possuir sobra do medicamento e orientações desatualizadas de prescrições anteriores, como, por exemplo, recomendação de uso até surgimento de diarreia. Eles também devem instruir os pacientes sobre as novas orientações de uso da colchicina e reforçar a importância de não excederem as novas recomendações de dose terapêutica máxima. A prescrição deve conter orientações claras sobre as doses, incluindo as doses máxima diária e cumulativa. Os pacientes devem ser alertados sobre os sintomas de intoxicação por colchicina (náusea, vômito, forte dor abdominal e gastroenterite hemorrágica)² e

^g RR = Risco Relativo

^h NNT = Número de pacientes que é necessário ser tratado para que um deles obtenha desfecho clínico esperado

ⁱ Medsafe é a autoridade que cuida da segurança dos medicamentos e material médico na Nova Zelândia. É o órgão do Ministério da Saúde responsável pela regulação dos produtos terapêuticos naquele país, como a Anvisa, no Brasil.