



Fibromialgia: doença obscura e tratamentos indefinidos

Rogério Hoefler e Camila Diniz Dias

Introdução

Em 2005, a fibromialgia afetava cerca de cinco milhões de adultos nos Estados Unidos da América (EUA), com prevalência estimada de 2%¹(0,5% a 5,8%).² Na Europa, estima-se uma prevalência de 1%.³ A prevalência aumenta com a idade¹ e mais de 80% dos pacientes são mulheres.^{1,3}

Estima-se que as pessoas com fibromialgia necessitam de hospitalização cerca de uma vez a cada três anos.¹

Fibromialgia é um distúrbio crônico.³ A maioria dos pacientes recebe diagnóstico durante a meia idade;¹ geralmente, a primeira consulta ao médico se dá vários meses ou anos após o início dos sintomas, os quais permanecem regularmente estáveis pelos anos seguintes.³

Dor crônica, rigidez e fadiga podem restringir as atividades diárias e ocupacionais dos pacientes.³

Caracterização da fibromialgia

O próprio termo fibromialgia é controverso e sua etiologia ainda não foi elucidada.¹ Na França, alguns especialistas preferem o termo “síndrome de polialgia difusa idiopática”.³ Fibromialgia é classificada como doença do sistema muscular esquelético associada a distúrbios mentais somatoformes.³

Vários pesquisadores tentam identificar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela doença. Hipóteses recentes incluem anormalidade na percepção e na integração da dor pelo sistema nervoso central.³

As causas e os fatores de risco para fibromialgia são desconhecidos, porém, sabe-se que acidentes automobilísticos, distúrbios estressantes pós traumáticos, lesões repetitivas, doenças (p. ex.: infecções virais, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome da fadiga crônica) e predisposição genética podem estar associados com o início da doença.¹

Alguns especialistas consideram que ansiedade e distúrbios depressivos, frequentemente observados em pacientes com fibromialgia, são as causas basais da síndrome. Outros os vêem como sintomas da doença. Uma associação com hipocondria neurótica e histeria também já foi postulada.³

O principal sintoma é dor muscular difusa,^{3,4} geralmente presente em mulheres entre 30 e 50 anos de idade. A dor é permanente e pode se acentuar por fatores como frio, umidade e distúrbios emocionais. É acompanhada por rigidez e quase sempre por fadiga crônica inexplicada,^{3,4} especialmente pela manhã. Quando este sintoma é percebido como mais grave do que a dor propriamente dita, é feito um diagnóstico de “síndrome da fadiga crônica”, uma condição estreitamente ligada à fibromialgia. Muitas vezes, atividade física é pouco tolerada.³

Distúrbios do sono estão quase sempre presentes,^{3,4} pois o sistema nociceptivo possui conexões com a regulação do estresse, do sistema imune e do sono. O sono é “leve” e não restaurativo. Alguns pacientes ainda manifestam sintomas parecidos com a síndrome das pernas inquietas.³

Outros sintomas são mais raros, como distúrbios gastrointestinais recorrentes, disfunção temporomandibular, enxaqueca, cefaléia de tensão e cistalgia (dor na bexiga) com urina límpida.³

NESTE NÚMERO

- Fibromialgia: doença obscura e tratamentos indefinidos
- **Evidência Farmacoterapêutica:** Exenatida no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2
- **Farmacovigilância:** Vareniclina: relatos de reações psiquiátricas; Sibutramina: riscos cardiovasculares.
- **Dia-a-dia:** uso de testosterona em mulher para tratar disfunção sexual
- **Nova publicação:** Ética e Farmácia

^a Síndrome das pernas inquietas: distúrbio sensorimotor com urgência irresistível de mover as pernas, ou às vezes os membros superiores, que frequentemente está associada a disestesias rastejantes ou incômodas nos tecidos profundos dos membros acometidos. (fonte: Fauci AS et al. Harrison: Medicina Interna. 17ª edição. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2008).



Diagnóstico por exclusão

Fibromialgia é principalmente diagnosticada por exclusão. A associação de dor difusa, fadiga e distúrbios do sono é também sinal de outras doenças, tais como envolvimento reumático precoce da coluna, distúrbios dos tecidos conectivos, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite, artrite reumatóide, hipotireoidismo, entre outras.³

Os principais diagnósticos diferenciais são o envolvimento reumático da coluna, distúrbios inflamatórios sistêmicos e hipotireoidismo. Normalmente, testes laboratoriais como o índice de sedimentação eritrocitária, o nível de proteína C-reativa, autoanticorpos e fator reumático, níveis séricos de cálcio e fósforo e hormônio estimulante da tireóide (TSH), são suficientes para excluir outras causas em pacientes queixosos de dor difusa.³

Os sintomas da fibromialgia não são associados a anormalidades radiológicas ou laboratoriais. Em particular, não são observados sinais inflamatórios ou distúrbios imunológicos; além disso, o metabolismo de cálcio e fósforo é normal. Se uma anormalidade comum não específica (alta taxa de sedimentação transitória ou discopatia) estiver presente, pode ser simples coincidência.³

O conjunto de critérios para diagnóstico mais utilizado é o do Colégio Americano de Reumatologia (ACR),³ que define fibromialgia como uma dor difusa que afeta os lados direito e esquerdo do corpo, acima e abaixo da cintura, associada a dor esquelética axial e dor provocada por pressão de dedos em ponto bem definido no corpo, todos com duração de pelo menos três meses.^{1,3}

Tratamento

O tratamento de pacientes com fibromialgia deve levar em conta a condição heterogênea e polissintomática da doença^{3,4} e requer abordagem multidisciplinar, sempre considerando a opinião do paciente. Pode-se associar tratamento não farmacológico e farmacológico, de acordo com a intensidade da dor, nível de comprometimento de atividades e problemas associados.⁴

Não existe tratamento que aborde todos os sintomas.⁴ É importante reconhecer a existência da dor, mesmo que sua causa seja obscura e as opções de tratamento sejam limitadas.³

A qualidade de vida pode ser melhorada com suporte psicológico, médico, social, ocupacional e também com associação de tratamentos não farmacológico e farmacológico (que devem ser reavaliados em intervalos regulares). A eficácia limitada dos medicamentos, seus potenciais efeitos adversos e as opções de tratamento disponíveis devem ser discutidos com o paciente.³

Inevitavelmente, por não haver tratamento com eficácia estabelecida, alguns pacientes buscarão outras opções não convencionais. A eficácia limitada do tratamento pode ainda levar alguns pacientes à ansiedade ou depressão.³

Tratamento não farmacológico

Considerando que a fibromialgia limita a mobilidade, alguns especialistas recomendam exercícios físicos aeróbicos aquáticos, para fortalecimento cardiorrespiratório, e alongamentos,³ por haver evidência de redução dos sintomas da doença.¹ Todavia, os exercícios podem aumentar a dor e estão associados a elevada taxa de abandono em vários estudos.³

Uma revisão sistemática avaliou os efeitos dos exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular e/ou exercícios de flexibilidade sobre o bem estar geral, sinais e sintomas selecionados e desempenho físico, em indivíduos com fibromialgia. Os autores concluíram que treinamentos de força podem ser benéficos para alguns sintomas de fibromialgia, contudo, são necessários estudos adicionais que avaliem os benefícios dos exercícios de fortalecimento muscular e de flexibilidade, e estudos que avaliem os benefícios de longo-prazo destas e demais abordagens terapêuticas.⁵

A acupuntura é bem tolerada, contudo, os estudos que avaliaram o método obtiveram resultados não convincentes e sem melhora nos escores de dor. Além disso, associa-se com a ocorrência de eventos adversos como náusea, vômito, mal-estar, quebra das agulhas (algumas vezes requerendo remoção cirúrgica) e infecções (hepatite B).³

Em uma revisão sistemática que avaliou terapias cognitivas comportamentais, incluindo 16 estudos comparativos de baixa qualidade metodológica, os



CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Rogério Hoefler

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Emília Vitória da Silva

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos – Cebrim
SBS Qd. 01 – Bl. K – Ed. Seguradoras – 8º andar
Fones: (61) 3255-6550
Fax: (61) 3321-0819
CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



autores concluíram que o benefício apresentado foi pouco relevante.³

Reabilitação multidisciplinar é uma intervenção comumente empregada para tratar pacientes com distúrbios musculares esqueléticos crônicos que causam muito sofrimento e perda econômica substancial para a sociedade. Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia da reabilitação multidisciplinar, em adultos profissionalmente ativos, com fibromialgia e dor muscular esquelética, concluiu que a evidência científica disponível ainda é limitada.⁶

Outros tratamentos, insuficientemente avaliados, incluem hidroterapia, suplementos dietéticos, dieta vegetariana, colchões magnéticos, quiropraxia, massagem, relaxamento, *biofeedback*^b e aplicação de calor.³

Tratamento farmacológico

Os objetivos da terapia farmacológica devem ser bem definidos. Como não se conhece uma cura para a fibromialgia, busca-se uma possível redução dos sintomas.²

Quatro ensaios clínicos que testaram anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), ibuprofeno e naproxeno, *versus* placebo, não demonstraram efeito analgésico satisfatório.³

O único analgésico opióide avaliado para o tratamento de fibromialgia em estudos controlados foi o tramadol, o qual apresentou eficácia limitada e efeitos adversos comuns dos opióides, como náusea, vômito, vertigem e dependência. Geralmente, a interrupção do tratamento é associada a síndrome de abstinência, com sintomas parecidos com os da fibromialgia. Além disso, o tramadol interage com vários outros medicamentos. Alguns fármacos reduzem a eficácia deste, enquanto outros aumentam seus efeitos adversos por uma ação aditiva ou reduzindo sua biotransformação. O risco de síndrome serotoninérgica aumenta quando o tramadol é associado a inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e bupiriona.³

Em duas metanálises que avaliaram o uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento de pacientes com fibromialgia, 25% a 30% dos pacientes melhoraram após algumas semanas. Contudo, esses fármacos apresentam vários efeitos adversos, como boca seca, distúrbios urinários, distúrbios visuais, sonolência, cefaléia, tremor, distúrbios neurológicos, gastrintestinais e sexuais, hipotensão postural, hiponatremia e prolongamento do intervalo QT, com risco grave de arritmia ventricular. Interações são numerosas e superdoses podem ser fatais.³

Em outra metanálise, na qual se avaliou a eficácia dos antidepressivos no tratamento de pacientes com fibromialgia, os autores concluíram que o uso de amitriptilina e duloxetina, por curto prazo, pode ser útil para o trata-

mento de dor e distúrbios do sono.² Contudo, segundo análise independente da revista francesa *Prescrire* com base em quatro estudos controlados *versus* placebo, o benefício absoluto da duloxetina foi mínimo e os dados foram inconclusivos devido a frequentes abandonos prematuros do tratamento (40% a 60%). Ou seja, enquanto a melhora tangível é incerta, efeitos adversos são reais e frequentes.³

Ensaio com outros tipos de antidepressivos foram pouco convincentes e produziram resultados contraditórios (fluoxetina e paroxetina), ou não demonstraram eficácia (citalopram), ou apresentaram importantes falhas metodológicas (fluoxetina e milnaciprana).³

Outra revisão sistemática que avaliou a eficácia de antidepressivos no tratamento de pacientes com fibromialgia concluiu que a amitriptilina (antidepressivo melhor estudado) reduziu dor, fadiga e depressão, e melhorou o sono e a qualidade de vida. Fluoxetina, sertralina e paroxetina reduziram dor e depressão, e melhoraram sono e qualidade de vida, assim como a duloxetina e a milnaciprana. O citalopram não apresentou resultado melhor do que o placebo. Os resultados obtidos com os IMAO são inconclusivos e não há evidência de superioridade de uma classe específica de antidepressivos em detrimento de outras. Além disso, um dos estudos demonstrou que é vantajosa a associação de antidepressivos tricíclicos com ISRS, quando comparada a monoterapia. O índice de redução de dor foi de 26% e a melhora da qualidade de vida foi de 30%, indicando que pacientes podem ter algum benefício. Contudo, estão longe de alcançar ao menos 50% de melhora ou a remissão dos sintomas.⁷

É necessário identificar as características de cada paciente com fibromialgia e possíveis associações dessas aos resultados positivos ou negativos da terapia para uma melhor orientação das condutas. Considerando a falta de evidência dos efeitos do tratamento prolongado de fibromialgia com antidepressivos, os pacientes devem ser monitorados e os efeitos reavaliados em intervalos regulares para determinar se os benefícios superam os riscos.²

Atualmente, não está estabelecido se os benefícios dos antidepressivos persistem após interrupção do tratamento.² Estudos de maior duração são necessários para investigar a eficácia do uso prolongado dos antidepressivos para o tratamento de fibromialgia.^{2,7} Neste contexto, seria importante avaliar a influência desses fármacos sobre a qualidade de vida dos pacientes e a quantidade de pacientes que retornam à vida normal cotidiana e profissional durante o tratamento.⁷

Ademais, não existe evidência da eficácia de antidepressivos em pacientes com menos de 18 e mais de 70 anos de idade, nem em negros, homens e pacientes com diferentes co-morbidades.⁷

^b **Biofeedback:** é o processo que consiste em fornecer a um indivíduo informação, usualmente de um modo auditivo ou visual, sobre o estado de uma ou mais variáveis fisiológicas, tais como a frequência cardíaca, pressão arterial ou temperatura da pele; esse procedimento muitas vezes capacita o indivíduo a ganhar algum controle voluntário sobre a variável fisiológica que está sendo amostrada (fonte: Dicionário Médico Ilustrado Dorland, 28ª edição, 1999).



Considerações finais

O diagnóstico de fibromialgia requer experiência clínica, uma boa anamnese e adequada exclusão de doenças que apresentam sinais e sintomas semelhantes e que requerem abordagens terapêuticas diferenciadas.

Nenhum dos tratamentos disponíveis é curativo. Assim, os objetivos do tratamento são aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As condutas não farmacológicas e as farmacológicas disponíveis não foram adequadamente avaliadas em ensaios clínicos de longo prazo e apresentam benefício marginal no alívio dos sintomas. Elas podem ser tentadas, isoladas ou em combinação, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes conforme a disponibilidade e concordância dos mesmos.

O uso de antidepressivos e analgésicos, (sobretudo os opióides), requer cautela, monitoramento e reavaliação periódica, pois esses fármacos estão relacionados à ocorrência de efeitos adversos e interações importantes.

Estudos mais amplos, com seguimento de longo prazo e com adequada metodologia, são necessários para avaliar as condutas empregadas no tratamento de pacientes com fibromialgia.

Referências bibliográficas

1. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Arthritis Types – Overview: Fibromyalgia. Atlanta, 2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov/arthritis/arthritis/fibromyalgia.htm>. Acesso em 07.12.2009.
2. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of Fibromyalgia Syndrome with Antidepressants. JAMA 2009; 301(2):198-208.
3. Reviews. Fibromyalgia: Poorly understood; treatments are disappointing. In: Prescrire International, August 2009; 18(102): 169-173.
4. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:536-541.
5. Busch Angela J, Barber Karen A.R., Overend Tom J, Peloso Paul Michael J, Schachter Candice L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD003786. DOI: 10.1002/14651858.CD003786.pub2
6. Karjalainen Kaija A, Malmivaara Antti, van Tulder Maurits W, Risto Risto, Jauhiainen Merja, Hurri Heikki, Koes Bart W. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD001984. DOI: 10.1002/14651858.CD001984.pub1
7. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008;59(9):1279-1298.

Evidência Farmacoterapêutica^{c, d}

Exenatida no tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2

Byetta® (Eli Lilly do Brasil Ltda); solução injetável 250 mcg/mL, embalagem com 1,2 mL.¹

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

Diabetes melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, que é resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina.^{2,3}

Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais⁴ e de estilo de vida. DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença⁵ e caracteriza-se por diferentes graus de resis-

tência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose.⁴

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade > 45 anos; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com DM tipo 2); falta de atividade física regular; etnia (afroamericanos, hispanoamericanos, americanos nativos, asiáticoamericanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum comprometida ou tolerân-

^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. Estagiária: Camila Diniz Dias.

^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 medicamento:**

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



cia reduzida à glicose previamente identificadas; história de DM gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg; hipertensão (PA > 140/90 mmHg); dislipidemias (HDL < 35 mg/dL e/ou triglicérido > 250 mg/dL); síndrome de ovários policísticos e história de doença vascular.^{4,5}

Os sinais e sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada.² Contudo, frequentemente, o DM tipo 2 é assintomático nos estágios iniciais e pode permanecer sem diagnóstico por muitos anos.⁵

As complicações tardias do DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatias periférica e autonômica, doença aterosclerótica cardiovascular, doença arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e dislipidemias são frequentemente encontradas em pacientes com DM.^{2,5}

Em 2004, DM foi responsável por 39.251 óbitos no Brasil e representava 4,38% (4º lugar) das causas definidas de morte.⁶

A prevalência do DM tipo 2 aumenta com a idade e, como a população brasileira está envelhecendo muito rapidamente, urge reforçar a importância de intervenção precoce para prevenir a doença, com ênfase em mudanças no estilo de vida, especialmente com relação à atividade física, prevenção de obesidade e restrição do consumo de álcool.⁷

Os objetivos terapêuticos gerais para pacientes com DM, são: controlar sintomas agudos da doença, prevenir complicações tardias e promover a qualidade de vida. Isso pode ser conseguido por meio de medidas não-farmacológicas e farmacológicas.⁸

Níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias;³ o controle glicêmico reduz complicações microvasculares em pacientes com DM.⁹

Embora a taxa de HbA_{1c} seja muito empregada como indicador, sabe-se que este desfecho sofre influência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, gravidez, uremia,¹⁰ e picos de hipo e hiperglicemia.³

Não obstante, de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o objetivo geral do tratamento é atingir taxa de HbA_{1c} inferior a 7%, embora recomende valor mais próximo possível do normal (< 6%), sem causar hipoglicemia.⁹ Outras organizações recomendam HbA_{1c} < 6,5% como parâmetro.³

A terapêutica não-farmacológica inicial do DM tipo 2 consiste, primariamente, em dieta e atividade física. Tais medidas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de fármacos.^{3,8}

O tratamento farmacológico do DM tipo 2 deve ser iniciado quando dieta e atividade física forem insuficientes para controlar a glicemia,¹¹ mesmo em pacientes sem queixas, com boa qualidade de vida e que sejam aderentes às medidas não-farmacológicas.^{3,11}

A escolha do(s) medicamento(s) deve levar em consideração aspectos individuais do paciente, como idade, peso, glicemia (em jejum e pós-prandial),¹¹ presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças

associados, possíveis interações com outros medicamentos, efeitos adversos e contraindicações,³ além de aspectos clínicos indicativos de resistência ou deficiência insulínica como mecanismo fisiopatológico predominante.¹¹

Atualmente, há sete classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil: i) sulfoniluréias (ex.: glibenclamida, gliclazida); ii) biguanidas (ex.: metformina); iii) metiglinidas (ex.: repaglinida, nateglinida); iv) glitazonas (ex.: rosiglitazona, pioglitazona); v) inibidores da alfa-glicosidase (ex.: acarbose); vi) gliptinas (ex.: sitagliptina, vildagliptina);³ e vii) análogos do GLP-1 (ex.: exenatida).

Os hormônios GLP-1 (peptídeo análogo ao glucagon 1) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose), denominados incretinas, são liberados pelo trato gastrointestinal com o objetivo de aumentar a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. O GIP promove pouco aumento da secreção de insulina no DM tipo 2; o GLP-1 aumenta significativamente a secreção de insulina dependente de glicose, além de diminuir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e diminuir o apetite; dessa forma, pode reduzir as excursões de glicose pós-prandiais e induzir a uma perda de peso. O GLP-1 circulante é rapidamente inativado, em 1 a 2 minutos, pela enzima dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV); por isso, o uso terapêutico desta incretina torna-se inviável pois requereria infusões contínuas.¹²

Exenatida é um análogo sintético do GLP-1, com homologia de 53% em relação ao GLP-1 humano, extraída das glândulas salivares do “monstro-de-Gila” (uma espécie de lagarto venenoso). A exenatida é resistente à DPP-IV e apresenta atividade agonista integral sobre os receptores de GLP-1.¹²

Foram identificados oito ensaios clínicos que avaliaram eficácia e segurança da exenatida; quatro deles compararam-na a placebo¹³⁻¹⁶ e quatro a insulinas (aspart e glargina).¹⁷⁻²⁰ Nestes estudos, os pacientes faziam uso de antidiabéticos orais (metformina e/ou sulfoniluréia e/ou glitazona).¹³⁻²⁰

A exenatida promoveu redução da HbA_{1c} não inferior à promovida pelas insulinas; 32% a 46% dos pacientes alcançaram HbA_{1c} < 7% nos estudos. A exenatida também promoveu redução de peso corporal, enquanto as insulinas apresentaram efeito inverso. Contudo, a elevada taxa de abandono entre os que utilizaram exenatida (17,7% a 29,5%) pode comprometer os resultados dos estudos. A incidência de efeitos adversos motivou abandono em 8% dos pacientes submetidos a exenatida versus cerca de 1% dos tratados com insulina. Cerca de 50% dos pacientes tratados com exenatida apresentaram náusea. A incidência de hipoglicemia foi similar entre exenatida e insulinas.¹³⁻²⁰

Não foi encontrado estudo comparativo entre exenatida e insulina NPH, que hoje compete com a glargina como primeira escolha, em associação com antidiabéticos orais, no tratamento de DM tipo 2.²¹

Embora tenha sido comparada a insulinas em ensaios clínicos, a exenatida não deve ser utilizada em pacientes



com DM tipo 1 ou naqueles que necessitem de terapia insulínica por apresentarem células beta pancreáticas não-funcionais. Também não é recomendada para pacientes com doença renal em estágio final ou com dano renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min); a experiência clínica em pacientes com dano renal moderado é bastante limitada.²²

Até este momento, os ensaios clínicos publicados não foram capazes de demonstrar claramente se a exenatida é mais eficaz e/ou segura que qualquer outro antidiabético. São necessários estudos adicionais para avaliar os riscos e benefícios do uso de exenatida, comparativamente a outros tratamentos estabelecidos, na redução de desfechos relevantes de longo prazo, como retinopatia, doenças cardiovasculares, neuropatia e nefropatia.

As evidências atualmente disponíveis são insuficientes para recomendar o uso do novo fármaco como tratamento de primeira ou segunda linha de pacientes com DM tipo 2. Dessa forma, seu uso deveria ser reservado aos pacientes com DM tipo 2, em combinação com outros antidiabéticos, quando estes, associados à dieta e atividade física, forem insuficientes para o controle glicêmico. Um aspecto importante sobre a exenatida que pode ser incômodo aos pacientes, assim como ocorre com as insulinas, é o fato de apresentar-se em forma injetável, para administração subcutânea em duas doses diárias.

São crescentes os relatos internacionais de pancreatite aguda ou dano renal associados ao uso de exenatida; além de pancreatite aguda hemorrágica ou com necrose, houve casos de dano renal que requereram hemodiálise.²³ Os pacientes devem ser informados sobre estes riscos, com atenção especial para o surgimento de sinais e sintomas como náusea, vômito e dor abdominal durante o tratamento.²⁴

O valor estimado para aquisição de exenatida, para 30 dias de tratamento, é de R\$ 299,00.²⁵

Referências

1. HIS-PROD Medicamentos-Online: Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2009. Disponível em: <http://www.i-helps.com/>. Acesso em: 01.12.2009.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2004; 27 (Suppl 1): S5-10.
3. Tambascia MA, Gomes MB, Dib AS (editores). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. Rio de Janeiro: Editora Diagraphic; 2007.
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008.
5. American Diabetes Association. Screening For Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* January 2004; 27 (Suppl 1): S11-14.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Departamento de Monitoramento e Avaliação da Gestão do SUS. Painel de Indicadores do SUS. Ano I, Nº 1, Agosto de 2006.
7. Passos VMA, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community – the Bambuí health and aging study. *São Paulo Medical Journal* 2005; 123(2):66-71.
8. Branchtein L, Matos MCG. Antidiabéticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (editores). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
9. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* January 2007; 30 (1): 162-172.
10. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes Mellitus: Tratamento Medicamentoso. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, 7 de novembro de 2004.
12. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (editores). Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2007.
13. Schwartz SL, Ratner RE, Kim DD, Qu Y, Fechner LL, Lenox SM, Holcombe JH. Effect of Exenatide on 24-Hour Blood Glucose Profile Compared with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 2-Week Study. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(5):858-867.
14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylureia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1083-1091.
15. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2628-2635.
16. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1092-1100.
17. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* October 2005. 143(8):559-569.
18. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and Efficacy of Exenatide and Titrated Insulin Glargine in Adult Patients with Type 2 Diabetes Previously Uncontrolled with Metformin or a Sulfonylurea: A Multinational, Randomized, Open-Label, Two-Period, Crossover Noninferiority Trial. *Clinical Therapeutics* November 2007; 29(11):2333-2348.
19. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-267.
20. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the Substitution of Exenatide for Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Insulin in Combination With Oral Antidiabetes Agents. *Diabetes Care* November 2007; 30(11): 2767-2772.
21. Wannmacher L. Novas insulinas: qual a real vantagem? *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. Organização Pan-Americana da Saúde; Vol. 02, Nº 08, julho de 2005. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_NIN_0705.pdf. Acesso em: 22.10.2009
22. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Commission on Human Medicines. Exenatide (Byetta®): risk of severe pancreatitis and renal failure. *Drug Safety Update* March 2009; 2(8):6-7. Disponível em: <http://www.mhra.gov.uk/Print-Preview/PublicationSP/CON041211>. Acesso em: 02.12.2009.
23. Adverse Effects. Exenatide: renal failure. In: *Prescrire International* June 2009; 18(101): 124.
24. Adverse Effects. Exenatide: pancreatitis. In: *Prescrire International*, April 2009; 18(100): 69.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços fábrica e máximos ao consumidor. Atualizada em 14.10.2009. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/lista_conformidade.pdf. Acesso em: 22.10.2009.



Farmacovigilância

Vareniclina: relatos de reações psiquiátricas^f

Vareniclina (Champix®), usada na cessação do tabagismo, é monitorada pelo *Intensive Medicines Monitoring Program* (IMMP), da Nova Zelândia, desde sua introdução naquele país, em 2007. Em uma análise dos resultados para 3389 usuários do medicamento no primeiro ano de comercialização na Nova Zelândia (1 de abril de 2007 a 31 de março de 2008), o IMMP identificou 293 notificações (relativas a 284 pacientes) com 538 eventos adversos durante tratamento com vareniclina.¹

Os eventos adversos mais frequentes foram os psiquiátricos ($n = 169$; 31% de todos os eventos). Destes, os mais comuns foram: depressão (22 eventos), insônia (22), distúrbios do sono (13), fadiga (12), sonhos estranhos/vívidos (10), pesadelos (10) e ansiedade (9). Houve também quatro casos de despersonalização, quatro de oscilações do humor, quatro de ataques de pânico e dois de hipomania/elevação do humor.¹

O IMMP identificou seis relatos com indícios de sintomas de abstinência, ocorridos após interrupção do uso de vareniclina. Dois pacientes experimentaram depressão e um destes também apresentou ansiedade. Nos outros pacientes, os sintomas de retirada incluíram agitação, oscilações do humor, desejo intenso, insônia e distúrbios do paladar.¹

Na Austrália, até outubro de 2008, constavam no banco de dados do *Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC), 339 notificações de efeitos adversos à vareniclina, sendo 225 (72%) psiquiátricos.²

Sibutramina: riscos cardiovasculares^g

No dia 21 de janeiro de 2010, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou aos países membros que suspendessem a comercialização de medicamentos contendo sibutramina, utilizados para o tratamento da obesidade.¹

A EMA, por meio do Comitê para Produtos Medicinais de Uso em Humanos (CHMP), analisou os resultados do estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*),² que avaliou o impacto do uso da sibutramina nos problemas cardiovasculares, em pacientes obesos ou com sobrepeso com alto risco de doenças cardiovasculares. No estudo, foi demonstrado aumento do risco de ataques cardíacos e infarto do miocárdio neste grupo específico de pacientes, superando os benefícios do uso do medicamento.¹

Nos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA), também fundamentada no estudo SCOUT, solicitou aos fabricantes dos medicamen-

No banco de dados global de efeitos adversos da OMS (*WHO Global ICSR database – Vigibase*), constavam 7746 notificações de distúrbios psiquiátricos. Os mais frequentes eram agressividade (565 notificações), ansiedade (539), depressão (929), anormalidades no sono (429), insônia (466) e tentativa de suicídio (726).²

Os profissionais da saúde devem recomendar aos pacientes que interrompam o uso da vareniclina e contatem um serviço de saúde imediatamente se esses experimentarem agitação, depressão e quaisquer alterações no comportamento que não sejam típicas da retirada de nicotina, ou se eles experimentarem pensamentos ou comportamentos suicidas.^{1,3}

Referências bibliográficas

1. Medsafe. *Prescriber Update* Vol. 30, Nº 2, May 2009, at <http://www.medsafe.govt.nz>.
2. World Health Organization. Varenicline: serious neuropsychiatric events. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2009; Nº 1, p. 6.
3. World Health Organization. Varenicline and bupropion: new boxed warning on serious neuropsychiatric events to be required. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2009; Nº 4, p. 3-4.

Texto traduzido e adaptado de: World Health Organization. Varenicline: Reports of psychiatric reactions. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2009; Nº 3, p. 12. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>. Acesso em: 15.10.2009.

tos que contém sibutramina que adicionem às bulas dos mesmos a contraindicação de uso em pacientes com história de doenças cardiovasculares, incluindo: doença coronariana, infarto ou ataque isquêmico transitório, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e hipertensão descontrolada (acima de 145/90 mmHg).³ Nova decisão da FDA poderá ser tomada em março de 2010, após análise mais minuciosa dos dados sobre os riscos associados à sibutramina.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), fundamentada no mesmo estudo, decidiu contraindicar o uso dos medicamentos a base de sibutramina em pacientes com obesidade associada a doenças cardio e cerebrovasculares ou com sobrepeso ou obesidade associados a diabetes melito tipo 2 e a mais um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁴

^f Avaliação independente da vareniclina (Champix® – Pfizer) foi publicada na seção Evidência Farmacoterapêutica da edição Ano XII • Número 04 e 05 • set-out/2007 deste boletim.

^g O Cebrim/CFF publicou documento com mais detalhes sobre este assunto. Ver Nota Técnica 012010, de 01 de fevereiro de 2010, disponível em <http://www.cff.org.br>



Referências bibliográficas

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine. Press release. 21 January 2010. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>. Acessado em 26.01.2010.
2. Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Sharma AM, et al. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52(5): 393-402.
3. Food and Drug Administration. Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. 21 Jan 2010. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm198206.htm>. Acessado em 26.01.2010.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarma nº 01, de 28 de janeiro de 2010. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 28.01.2010.

Dia-a-Dia

SI nº 327 / 2009

PERGUNTA

D.H.H., sexo feminino, 36 anos, queixa-se de disfunção sexual. Durateston® pode ser aplicado nesta mulher para tratar o problema?

RESPOSTA

Durateston® é uma combinação dos ésteres propionato, isocaproato, decanoato e fempropionato de testosterona.¹

Testosterona é indicada no tratamento de deficiências androgênicas decorrentes de hipogonadismo, retardo do crescimento na puberdade, em meninos, e câncer de mama em mulheres. É contraindicada em homens com câncer mamário ou da próstata e, no caso de mulheres, na gravidez.^{2,3}

Os hormônios androgênicos são fundamentais para o amadurecimento sexual e fertilidade masculina. A partir da puberdade masculina, determinam caracteres sexuais secundários. A testosterona é o principal androgênio circulante em homens. Nas mulheres, testosterona parece influenciar libido, energia, força muscular e óssea.⁴

O uso de testosterona não é recomendado para tratar disfunção sexual em mulheres porque tal utilização não foi devidamente testada em estudos científicos apropriados. Além disso, o uso de testosterona está associado a diversos efeitos adversos, tais como: desequilíbrio eletrolítico, diminuição da tolerância à glicose, dislipidemia, síndrome colestática, alterações nas funções hepáticas, peliose hepática, necrose hepática, acne, reação no local da aplicação, irritação oral, cefaléia, câncer hepático e morte.²

Respondido em: 26.08.2009.

Referências

1. HIS-PROD Medicamentos – Histórico de Registro de Produtos e Medicamentos. São Paulo: Optionline. Disponível em <http://www.ihelps.com>. Acesso em: 26.08.2009.
2. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, 2008. Disponível em: www.portal-dapesquisa.com.br. Acessado em 26.08.2009.
3. British National Formulary. London: Pharmaceutical Press (versão on-line); 57th ed. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>. Acesso em 26.08.2009.
4. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2004.

Nova Publicação

Ética e Farmácia

Novaes MRC, Lolas F, Sepúlveda AQ (Orgs.). *Ética e Farmácia: Uma abordagem latinoamericana em saúde. Brasília: Thesaurus, 2009; 456 p.*

Esta publicação visa abordar os aspectos da ética em distintas situações relacionadas ao medicamento, entre eles:

- Ética na pesquisa científica com novos fármacos, a condução dos ensaios clínicos, as boas práticas na investigação, genômica;
- Ética na logística farmacêutica, manipulação de medicamentos estéreis e não-estéreis, a relação do comprador e consumidor com a indústria farmacêutica;

- Ética do mercado farmacêutico, o acesso aos medicamentos por países em desenvolvimento, a equidade na distribuição dos benefícios, o balanço apropriado entre o lucro e o serviço, a garantia na obtenção dos medicamentos;

- Ética na comunicação científica.

A obra foi escrita por dezenove profissionais, de seis nacionalidades e obteve apoio do Programa de Bioética da Organização Pan-Americana da Saúde (OPS/OMS), do Centro Interdisciplinar de Estudos de Bioética da Universidade do Chile, do Conselho Federal de Farmácia e do Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal.

O livro pode ser adquirido em livrarias técnicas.