

Artigos

03

- Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar

O que há de novo

14

- Azilsartana para o tratamento de hipertensão arterial
- Tapentadol, mais um analgésico opioide

Segurança de Medicamentos

20

- Agência regulatória norte-americana contraindica o uso de lidocaína para aliviar dor associada à dentição em lactentes e crianças

Dia-a-dia

22

- Confira as respostas do Cebvim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Novas Publicações

24

- *World health statistics 2014*

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)

Valmir de Santi (Vice-Presidente)

José Vilmore Silva Lopes Júnior (Secretário-Geral)

João Samuel de Moraes Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Rossana Santos Freitas Spiguel (AC), José Gildo da Silva (AL), Karla Regina Lopes Elias (AM), Carlos André Oeiras Sena (AP), Altamiro José dos Santos (BA), Lúcia de Fátima Sales Costa (CE), Forland Oliveira Silva (DF), Gedayas Medeiros Pedro (ES), Suezia Abadia de Souza Oliveira (GO), Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato (MA), Luciano Martins Rena Silva (MG), Ângela Cristina R. Cunha Castro Lopes (MS), Edson Chigueru Taki (MT), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Moraes Meira (PB), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), José Vilmore Silva Lopes Júnior (PI), Valmir de Santi (PR), Ana Paula de Almeida Queiroz (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Josué Schostack (RS), Lérica Maria dos Santos Vieira (RO), Erlanson Uchôa Lacerda (RR), Paulo Roberto Boff (SC), Marcelo Polacow Bisson (SP), Vanilda Oliveira de Aguiar (SE), Amílson Álvares (TO)

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

Coordenadores:

Valmir de Santi (Coordenador Administrativo)

Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

Farmacêuticos:

Alessandra Russo de Freitas

Pamela Alejandra Saavedra

Rogério Hoefler

Estagiária:

Anna Paula Barros Ferreira

Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Conselho Editorial:

Alessandra Russo de Freitas

Jardel Corrêa de Oliveira

Marcus Tolentino Silva

Rogério Hoefler

Rosângela Caetano

Editor Chefe:

Rogério Hoefler

Editora:

Alessandra Russo de Freitas

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira

Marcus Tolentino

Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Aline Silveira Silva, Arnaldo Zubioli, Claudia Garcia Serpa Osório-de-Castro, Elizoneth Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Isabela Heineck, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Ueleres Braga, Luciane Cruz Lopes, Milena Oliveira Bittencourt, Mirian Parente Monteiro, Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Sívio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar

CEP: 70.093 - 900 - Brasília - DF

Fone: +55 (61) 3255-6550

Fax: +55 (61) 3321-0819

E-mail: cebrim@cff.org.br

Home page: <http://www.cff.org.br>



Editorial

Há mais de 30 anos, a revista *Prescrire*, da França, avalia os novos fármacos aprovados para comercialização, naquele país, com base nos critérios de eficácia, segurança e custo-benefício. A revista é totalmente financiada por seus assinantes e não aceita propaganda ou qualquer financiamento externo, como forma de garantir sua independência editorial. No início deste ano, a *Prescrire* publicou uma ampla lista de medicamentos, os quais deveriam ter o uso evitado em razão do desfavorável perfil de eficácia e/ou segurança. Muitos desses medicamentos estão disponíveis no Brasil, por isso, julgamos interessante sua tradução e reprodução neste boletim, a qual já estava em curso pelo colega José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, com colaboração de Karen Jaqueline Santana Gomes, sob o título “Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar”.

Na seção “O que há de novo?”, apresentamos uma análise independente sobre a azilsartana, mais um antagonista dos receptores de angiotensina II (ARA II), e outra sobre o tapentadol, mais um analgésico opioide. Segundo análises que fizemos das melhores evidências disponíveis, ainda não há clareza sobre os reais benefícios destes novos fármacos.

Na seção “Segurança de Medicamentos”, publicamos alerta sobre a contraindicação do uso tópico da solução viscosa de lidocaína 2% em lactentes e crianças em idade pré-escolar, para alívio de dor na gengiva associada à denteição.

Boa leitura!

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar nossa comunicação com você, abrimos espaço para a publicação de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, informamos que apenas uma mensagem será publicada, com os devidos comentários do Conselho Editorial, em cada edição do boletim.

Dependendo do tamanho, será publicada apenas parte da correspondência. Contudo, todas as mensagens recebidas serão respondidas por e-mail.

As mensagens devem ser enviadas para hoefler@cff.org.br.

Artigos

Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar

Resumo

- Com a intenção de ajudar profissionais da saúde e pacientes a escolher tratamentos de elevada qualidade e prevenir danos, renovamos em 2014 nossa lista de fármacos a ser evitados.
- As avaliações de *Prescrire* do balanço risco-benefício de novos fármacos e novas indicações têm por base um procedimento rigoroso que inclui pesquisa na literatura, sistemática e reproduzível, identificação de desfechos relevantes para os pacientes e prioridades de provas de apoio fundadas na força delas, comparações com tratamentos de referência, e uma análise tanto de eventos adversos em potência quanto dos conhecidos.
- A nova revisão de 2014 diz respeito a fármacos analisados na *Prescrire International* durante quatro anos, de 2010 a 2013. Identificamos 68 fármacos que, em potência, são mais danosos que benéficos, em todas as suas indicações registradas.
- Na maioria dos casos, outros fármacos com melhor balanço risco-benefício estão disponíveis. Em outros casos, não há opção de tratamento satisfatória. Entretanto, mesmo para doenças graves, não é justificável expor pacientes a graves riscos quando um fármaco não tem eficácia^s provada.

Rev. Prescrire 2014; 34 (364):137-143

Alguns fármacos podem ser empregados no contexto de ensaios clínicos, desde que pacientes recrutados para estes estudos estejam informados que danos e benefícios são incertos e que é precisamente por isso que eles foram convidados a participar de uma pesquisa clínica. Cuidados de apoio, de modo individual, são a melhor opção quando não há tratamentos disponíveis capazes de melhorar o prognóstico além do efeito de placebo.

Nossa lista de “fármacos a evitar” divulgada na edição francesa [*La revue Prescrire*] de fevereiro de 2013 teve grande interesse, tanto de pessoas preocupadas com isso quanto da mídia, refletindo o valor que profissionais da saúde e pacientes dão a este tipo de informação¹. A lista foi intensamente obtida da página *Prescrire* (<http://english.prescrire.org/en/>).

Recebemos também questões, e as mais representativas delas foram divulgadas no nú-

^s Embora de uso rotineiro, a tradução de efficacy não deveria ser ‘eficácia’, pois todos os substantivos derivados de adjetivos terminados em az, iz, oz, têm a terminação em dade: capaz, capacidade; feliz, felicidade; mordaz, mordacidade; feroz, ferocidade; tenaz, tenacidade; sagaz, sagacidade, e muitos outros exemplos. ‘Eficácia’ é estrangeirismo (N.T.)

N.E.: Em respeito à preferência do tradutor, que é correta, manteve-se o termo “eficacidade” neste artigo. Todavia, considerando-se a existência do termo “eficácia” em diversos dicionários, bem como seu uso corrente e predominante no meio acadêmico e profissional, os editores deste boletim optaram por manter o termo “eficácia” nos demais textos.

mero 360 da edição francesa (outubro de 2013)².

Agora, um ano mais tarde, em 2014, revisamos nossa lista de fármacos que são nitidamente mais perigosos que benéficos, e assim deveriam ser evitados. Nossa meta é a mesma: ajudar profissionais da saúde e pacientes a escolher opções de melhor cuidado de saúde e evitar danos provenientes de fármacos perigosos.

Um método independente, rigoroso e confiável

Como determinamos o balanço risco-benefício de um dado fármaco, e por que consideramos alguns fármacos mais perigosos que benéficos?

A revisão a seguir enfoca fármacos que foram analisados com profundidade durante um período de quatro anos (2010 - 2013). Alguns eram novos fármacos ou novas indicações, enquanto outros eram produtos existentes para os quais novos dados de eficacidade ou eventos adversos tornaram-se disponíveis.

A meta primordial da *Association Mieux Prescrire*, a organização não lucrativa que edita as revistas *Prescrire* e *Prescrire International* é “atuar sob independência completa em favor do cuidado à saúde, de qualidade, antes de mais nada, no interesse dos pacientes” (Artigo 1 do Regimento Interno). Um dos propósitos principais de nossas edições é fornecer aos profissionais da saúde e seus pacientes informação revisada, clara, independente e confiável que eles necessitam, livre de conflitos de interesse e pressões comerciais.

Prescrire está estruturada deste modo para garantir a qualidade da informação que provê aos seus assinantes. A equipe de edição é composta de amplo leque de profissionais da saúde que trabalham em vários setores. Os membros da equipe não têm conflitos de interesse. Nós consultamos uma grande rede de revisores (especialistas, metodologistas e clínicos gerais representantes de nossos leitores), e cada artigo é submetido a múltiplos controles de qualidade em cada etapa

do processo (veja *About Prescrire - How we work* em <http://english.prescrire.org/en/82/170/0/0/About.aspx>).

O mais importante: *Prescrire* é totalmente independente. Nosso trabalho é financiado única e completamente pelos nossos assinantes. Nenhuma empresa, corporação, agência de governo ou autoridade de saúde tem em absoluto qualquer influência financeira sobre o conteúdo de nossos artigos e outras produções.

Comparação com tratamentos padrão. O balanço risco-benefício de determinado fármaco pode ser modificado por novos dados quanto à eficacidade ou eventos adversos, e a escolha de opção de tratamento evolui quando novos fármacos chegam ao mercado.

Nem todos os fármacos são produzidos para ter resultados equivalentes. Alguns oferecem uma vantagem terapêutica, enquanto outros são mais prejudiciais que benéficos, e assim é melhor evitá-los².

As avaliações da *Prescrire* têm por base pesquisa sistemática e reproduzível da literatura, seguida de análise de equipe por meio de procedimento estabelecido:

- Dados de eficacidade têm prioridade, com o maior peso dado a estudos que forneçam apoio com provas de alta qualidade: ou seja, ensaios bem estruturados, controlados ao acaso, com controle duplo-cego;
- Comparação com fármacos padrão ou tratamentos não farmacológicos, claramente identificados;
- Foco em desfechos clínicos os mais relevantes para os pacientes. Frequentemente, é preciso deixar de lado desfechos substitutivos, tais como simples marcadores de laboratório sem prova de eficacidade quanto à qualidade de vida³.

Cuidadosa análise de eventos adversos. Eventos adversos podem ser difíceis de analisar, uma vez que são muitas vezes documentados de forma menos completa que dados de eficacidade. Essa incerteza deve ser levada em conta.

O perfil de eventos adversos de cada fármaco é analisado com base em dados prove-

nientes de estudos de pesquisa, junto de sua afiliação farmacológica e de resultados de estudos farmacológicos em animais.

Muito resta a ser descoberto quando um fármaco é recentemente registrado. Por exemplo, raros, mas graves, eventos adversos podem surgir depois de vários anos de uso rotineiro².

Dados empíricos e experiência pessoal: risco de vieses. A avaliação empírica de um balanço risco-benefício de um fármaco, com base em experiência pessoal, pode ajudar a guiar a pesquisa adicional, mas está sujeita a vieses importantes. Por exemplo, pode ser difícil relacionar um resultado específico a um fármaco particular, quando outros fatores devem ser levados em conta, incluindo a história natural da doença, o efeito de placebo, o efeito de outro tratamento não mencionado pelo paciente, ou uma mudança no modo de vida ou dieta. De modo semelhante, um médico que vê uma melhora em certos pacientes pode não reconhecer que muitos outros pacientes podem ter sido prejudicados pelo mesmo tratamento.

Ensaio clínico, e particularmente ensaios controlados ao acaso, duplo-cegos, *versus* um tratamento padrão, são menos afetados por este viés subjetivo².

Doenças graves sem tratamento efetivo: ser pragmático. Quando se está diante de uma doença grave para a qual não há opção de tratamento efetivo, alguns pacientes optam por recusar tratamento enquanto outros são tentados a experimentar qualquer fármaco que lhes poderiam trazer alívio temporário, apesar de risco de graves eventos adversos.

Quando o prognóstico de curto prazo é ruim, alguns profissionais da saúde tentarão tratamentos de último recurso, sempre sem informar ao paciente ou, de propósito ou não, dão informação incompleta. Mesmo pacientes nessa situação não devem ser tratados como cobaias. Eles deveriam, ao invés disso, ser recrutados sob protocolos de pesquisa clínica, depois de ser inteiramente informados dos riscos e benefícios incertos. É decisivo divulgar os resultados desses ensaios. Pacientes devem também estar cientes de que têm liberdade de recusar a participação

no ensaio clínico e tratamentos de último recurso que tenham balanço risco-benefício insuficientemente conhecido; se eles aceitam, devem ter a garantia de receber cuidado de elevada qualidade. Acompanhamento e cuidado sintomático são elementos chave do cuidado ao paciente, mesmo que não se dirijam à cura da doença subjacente ou retardem sua progressão.

Em razão de sua real natureza, ensaios clínicos envolvem grau elevado de incerteza. Em contraste, fármacos usados no cuidado rotineiro devem ter balanço risco-benefício aceitável. O registro para o mercado deve somente ser concedido com base em eficácia provada em relação a um tratamento padrão e um perfil de eventos adversos compatível com a situação do paciente. Em geral, pouca informação adicional sobre a eficácia é coletada depois da concessão do registro².

Os 68 fármacos mais perigosos que benéficos

Entre 2010 e 2013, identificamos 68 fármacos comercializados na França que são mais perigosos que benéficos. Eles estão listados abaixo, em primeiro lugar por suas classes terapêuticas e em seguida por ordem alfabética, de acordo com sua denominação comum internacional.

Os fármacos envolvidos podem ser:

- Substâncias ativas associadas à ocorrência de eventos adversos desproporcionais aos benefícios a ser ofertados;
- Fármacos antigos que foram suplantados por novos fármacos com melhor balanço risco-benefício;
- Novos fármacos que têm um balanço risco-benefício em desfavor em relação às opções existentes;
- Fármacos que não têm eficácia provada (além do efeito de placebo), mas que encerram um risco de graves eventos adversos.

As principais razões pelas quais um fármaco é considerado ter balanço risco-benefício não

favorável são explanadas em cada caso. Quando melhores opções estão disponíveis, elas são brevemente mencionadas, junto de situações em que não há tratamento adequado.

Nove dos fármacos listados em 2013 foram retirados do mercado francês (ou estão em processo para serem), tanto por agências de regulação ou pelas empresas farmacêuticas, e assim não são mais listados.[†] Dois outros fármacos (natalizumabe e nefopam) não foram listados porque nós, neste momento, fazemos suas reavaliações à luz de novos dados.[‡]

Oncologia

- *Catunaxomabe* [sem produto registrado no Brasil], na ascite maligna, causa graves eventos adversos em mais de ¾ dos pacientes; também aumenta o risco de internações e, possivelmente, morte (Prescrire Int n° 109). É mais prudente drenar a ascite sintomática, em intervalos, de acordo com os sintomas.
- *Panitumumabe* [Vectibix®, Laboratório Químico Farmacêutico Bérgamo] não prolonga a sobrevivência do paciente no câncer colorretal metastático, e ainda cerca de 90% dos pacientes experimentam eventos adversos, incluindo dano cutâneo grave que algumas vezes resulta em infecções fatais, distúrbios oculares e gastrointestinais, pneumonia intersticial e reações alérgicas (Prescrire Int n° 138). É imprudente acrescentar *panitumumabe* a regimes quimioterápicos testados, tais como aqueles com base em *fluorouracila* apenas ou combinado a outros fármacos citotóxicos.
- *Trabectedina* [Yondelis®, Janssen-Cilag] não mostrou eficácia tangível em ensaios comparados no câncer de ovário e em sarcomas de tecidos moles, mas há muito frequentemente eventos adversos musculares, hepáticos, hematológicos e gastrointestinais graves (Prescrire Int n° 102 e 120). É insensato adicionar *trabectedina* à quimioterapia com base em fármacos de platina para o câncer de ovário. Quando a quimioterapia é ineficaz em pacientes com sarcomas de tecidos moles, é melhor focar o tratamento no cuidado de apoio adequado.
- *Vandetanibe* [Caprelsa®, Astrazeneca] não tem repercussão provada quanto à sobrevivência de pacientes com câncer de tireoide medular inoperável ou metastático. Uma vez que muitos pacientes foram perdidos no seguimento, os ensaios controlados por placebo falharam em mostrar provas convincentes de aumento na sobrevivência livre de progressão da doença. Graves eventos adversos (diarreia, pneumonia, hipertensão) ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. Há também risco de pneumonia intersticial, *torsades de pointes* e morte súbita (Prescrire Int n° 131). Mais uma vez, o melhor enfoque é o cuidado de apoio individual.
- *Vinflunina* [Javlor®, Pierre Fabre], tem eficácia incerta no estágio avan-

[†] Estes fármacos são: almitrina oral, um "oxigenador" usado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); a combinação de dose fixa de cafedrina + teodrenalina, simpaticomiméticos sem benefício provado na hipotensão; indoramina, neuroléptico empregado para prevenir episódios de enxaqueca; meprobamato, usado como ansiolítico; nimesulida, anti-inflamatório não esteroide (AINE); e derivados do ergot (di-hidroergocristina, di-hidroergocriptina, di-hidroergotóxina e nicergolina) usados em "déficits cognitivos neurosensoriais relacionados à idade". [Existem no mercado brasileiro: nimesulida (Nisulid®, Aché; Scaflam®, Hypermarcas; Mesalgin®, TKS; Nisoflan®, Geolab; Arflex®, Diffucap-Chemobrás; Scaflagin®, Globo; em várias apresentações farmacêuticas, 12 versões genéricas); di-hidroergocristina (Iskemil®, Aché); mesilato de codergocrina - partes iguais de mesilato de di-hidroergocornina, di-hidroergocristina e di-hidroergocriptina (Hydergine®, Norvatis); nicergolina (Sermion®, Pfizer) comprimidos e drágeas. Não se encontrou no mercado brasileiro produtos com cafedrina + teodrenalina e di-hidroergotóxina (N.T.)]

[‡] Natalizumabe (Tysabri®, Biogen Idec Brasil), imunossupressor empregado na esclerose múltipla, foi incluído em nossa lista de 2013 como fármaco a ser evitado por causa de seus graves eventos adversos, incluindo leucoencefalopatia e reações alérgicas ameaçadoras da vida (Prescrire Int n° 122); Nefopam [sem produto registrado no Brasil], um analgésico não opioide de ação central, foi listado em razão de seus graves eventos adversos, incluindo convulsões, reações alérgicas graves (em potência, inclusive anafilaxia e angioedema), hepatite e dependência química (Rev Prescrire n° 324 e 361); dois outros fármacos não mais foram listados porque seus eventos adversos parecem menos graves do que inicialmente se pensava. A combinação fixa de valsartana + hidrocortizida + anlodipino [Exforge® HCT, Norvatis, em variadas combinações de doses] foi listada porque estimula prescritores a iniciar tratamento anti-hipertensivo de pronto com combinação tripla (Rev Prescrire n°325); teriparatida 750 mg/3 mL (Fortéo®, Eli Lilly), um peptídeo análogo de hormônios do paratireoide, foi listado principalmente porque provoca tumores ósseos em animais de experimento (Rev Prescrire n° 315);

çado e no metastático do câncer de bexiga. Um ensaio clínico com prova insuficiente mostrou vantagem quanto à sobrevivência de não mais de dois meses comparado ao cuidado paliativo. Há elevado risco de eventos adversos hematológicos (incluindo anemia aplástica), infecções graves, e distúrbios cardiovasculares (*torsades de pointes*, infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica), algumas vezes resultando em morte (Prescreire Int nº 112). Quando a quimioterapia com compostos platínicos é ineficaz, o melhor foco é o cuidado de apoio individual.

Cardiologia

- *Alisquireno* [Rasilez®, Norvatis], um anti-hipertensivo inibidor de renina, mostrou prevenir eventos cardiovasculares. Em contraste, um ensaio com diabéticos indicou que *alisquireno* estava relacionado com excesso de eventos cardiovasculares e insuficiência renal (Prescreire Int nº 106 e 129). É mais ponderado escolher um dos muitos fármacos anti-hipertensivos testados, tais como um diurético ou um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA).
- *Fenofibrato*, *bezafibrato* e *ciprofibrato* são fármacos redutores do colesterol sem eficácia comprovada na prevenção de eventos cardiovasculares (além do efeito de placebo), e, ainda, todos estão associados à ocorrência de numerosos eventos adversos, incluindo distúrbios renais, gastrointestinais e cutâneos (Prescreire Int nº 85 e 117). *Genfibrozila* é o único fibrato que mostrou prevenir complicações de hipercolesterolemia, embora deva ser usado com cuidado.
- *Ivabradina* [Procoralan®, Servier], um inibidor específico da corrente I_f do nódulo sinusal, pode causar distúrbios visuais, bradicardia grave em potência, e outras arritmias cardíacas. Não tem vantagem na angina ou na insuficiência cardíaca (Prescreire Int nº 88, 110 e 118). Os tratamentos que se mostram efetivos na an-

gina compreendem betabloqueadores e os bloqueadores de canal de cálcio, *anlodipino* e *verapamil*. Há também melhores opções para a insuficiência cardíaca: uma é abster-se de adicionar outro fármaco a um regime tornado ótimo; outro é usar um betabloqueador com prova de repercussão na mortalidade.

- *Nicorandil* [não encontrado registro no Brasil], vasodilatador com eficácia apenas sintomática na prevenção da angina de esforço, pode causar ulceração mucocutânea grave (Prescreire Int nº 81, 95, 110 e 132). É mais prudente usar um nitrato para prevenir a angina de esforço.
- *Trimetazidina* [Vastarel®, Servier], fármaco com propriedades incertas, é empregado na angina apesar de sua modesta eficácia sintomática (mostrada principalmente em testes de estresse), e, ademais, pode causar síndromes parkinsonianas, alucinações e trombocitopenia (Prescreire Int nº 84, 100 e 106). É muito mais sensato escolher tratamento melhor conhecido para angina, tais como determinados betabloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio - *anlodipino* e *verapamil*.

Dermatologia - Alergia

- *Tacrolimo* tópico, imunossupressor usado no eczema atópico, aumenta o risco de câncer de pele e o de linfoma, no entanto, sua eficácia é escassamente diferente daquela dos corticosteroides tópicos (Prescreire Int nº 101, 110 e 131). É mais prudente empregar um esteroide tópico para tratar exacerbações.
- *Mequitazina* [não encontrado registro no Brasil], anti-histamínico “atropínico” e “sedativo” usado em alergias, tem apenas eficácia modesta e implica elevado risco, com relação a outros anti-histamínicos, de arritmias cardíacas por causa de prolongamento do intervalo QT em pacientes com baixa atividade da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, ou durante co-administração de fármacos

que inibem esta isoenzima (Rev Prescrire nº 337). É mais cauteloso escolher um anti-histamínico não atropínico e não sedativo, como *loratadina* ou *cetirizina*.

- *Prometazina* injetável, anti-histamínico utilizado para tratar urticária grave, pode causar trombose, necrose cutânea e gangrena subsequente ao extravasamento ou injeção inadvertida em uma artéria (Rev Prescrire nº 327). É mais ponderado usar *dexclorfeniramina* injetável, que não parece levar a estes riscos⁴.

Diabetes - Nutrição

- Inibidores da 4-dipeptidilpeptidase (gliptinas) não têm eficácia comprovada em complicações de diabetes (eventos cardiovasculares, insuficiência renal, distúrbios neurológicos etc). É o caso de *linagliptina* [Trayenta®, Boehringer], *saxagliptina* [Onglyza®, Bristol Myers Squibb], *sitagliptina* [Januvia®, Merck Sharp & Dohme] e *vildagliptina* [Galvus®, Novartis], quando empregadas isoladamente ou em combinação com *metformina*. Estes quatro fármacos têm um perfil de eventos adversos que é prejudicial, pois inclui reações alérgicas graves (anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson), infecções (do trato urinário e do trato respiratório superior) e pancreatite (Prescrire Int nº 121, 135 e 138). Um tratamento provado como os de *metformina*, *glibenclamida* ou *insulina* é uma escolha razoável.
- *Orlistate* tem apenas modesta e transitória eficácia na perda de peso (cerca de 3,5 kg mais do que placebo depois de 12 a 24 meses). Não há prova da eficácia de longo prazo. Distúrbios gastrointestinais são muito frequentes, além de distúrbios hepáticos, hiperocalúria e fraturas ósseas em jovens. *Orlistate* altera a absorção de muitos nutrientes e pode levar a deficiências de nutrientes e reduzir a eficácia de determinados fármacos (as vitaminas lipossolúveis A, D, E e K; hormônios da tireoide; alguns antiepilépticos). A eficácia contraceptiva oral pode ser reduzida se ocorrer diarreia grave

(Prescrire Int nº 57, 71, 107 e 110). Não há atualmente fármaco capaz de induzir permanentemente a perda de peso. É melhor focar em mudanças dietéticas e aumentar a atividade física.

Dor - Reumatologia

ANALGÉSICOS. Muitos fármacos analgésicos e anti-inflamatórios devem ser evitados, principalmente quando estão disponíveis opções com melhor balanço risco-benefício. *Paracetamol* é o analgésico de primeira escolha. É efetivo na dor moderada e causa pouco dano quando a máxima dose recomendada não é excedida. Alguns AINEs, tais como *ibuprofeno* e *naproxeno*, utilizados na menor dose efetiva e por um período o mais breve possível, são uma opção.

- *Cetoprofeno* gel provoca mais reações de fotossensibilidade (eczema, exantema bolhoso) que outros AINEs tópicos igualmente efetivos (Prescrire Int nº 109 e 137).
- Inibidores da Cox-2 (coxibes como *celecoxibe*, *etoricoxibe* e *parecoxibe*) foram relacionados a um excesso de eventos cardiovasculares (que incluem infarto do miocárdio e trombose) e reações cutâneas, comparados a outros AINEs igualmente efetivos (Rev Prescrire nº 344 e 361).
- *Floctafenina* [não encontrado registro no Brasil], um AINE aprovado para ser utilizado como analgésico, pode causar reação alérgica grave (inclusive broncoespasmo e angioedema), e ainda não é mais efetivo que outras opções (Prescrire Int nº 137).
- *Piroxicam*, um AINE, também causa mais distúrbios cutâneos e gastrointestinais (incluindo síndrome de Lyell), e não é o AINE mais efetivo e seguro.

OSTEOPOROSE. Muitos fármacos aprovados para o tratamento da osteoporose devem ser evitados porque sua eficácia é, na melhor hipótese, modesta, e provocam, em potência, graves eventos adversos. Quando providências não farmacológicas e suplementos de cálcio e vitamina D se mostrem inadequados, *ácido alendrônico* (ou mesmo

raloxifeno) tem melhor balanço risco-benefício que outras opções, apesar de importantes limitações destes fármacos.

- *Denosumabe* [Prolia®, GlaxoSmithKline], um anticorpo monoclonal, tem eficácia muito modesta na prevenção de fraturas osteoporóticas e influência não comprovada na “perda óssea” relacionada a câncer de próstata. Também leva a um risco desproporcional de eventos adversos, incluindo dor nas costas, dor músculo-esquelética e graves infecções (inclusive endocardite), em razão de seus efeitos imunossupressores (Prescreire Int nº 117 e 130). Não há fármacos satisfatórios para a “perda óssea”.
- *Ranelato de estrôncio* [Protos®, Servier] tem apenas modesta eficácia na prevenção de fraturas vertebrais recorrentes. Seus eventos adversos incluem distúrbios neuropsiquiátricos; distúrbios cardiovasculares (inclusive trombose venosa e embolia pulmonar, infarto do miocárdio e morte por causas cardiovasculares); reações alérgicas, inclusive a síndrome de Lyell e a síndrome de DRESS (reação adversa a medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (Prescreire Int nº 117, 125, 139 e 142).

OSTEOARTRITE. Fármacos aprovados para o tratamento de longo prazo de osteoartrite devem ser evitados porque estão associados à ocorrência de significantes eventos adversos, mas sem eficácia comprovada além do efeito de placebo.

- *Paracetamol* é a primeira escolha, mais prudente no tratamento da dor, desde que os pacientes não excedam a dose recomendada. Uma cuidadosa e rigorosamente acompanhada escolha de um fármaco AINE é, às vezes, uma opção aceitável.
- *Diacereína* [Artrodar®, TRB Pharma] provoca distúrbios gastrointestinais (inclusive sangramento gastrointestinal e melanose colônica), angioedema e hepatite (Rev Prescreire nº 282 e 321).

- *Glicosamina* causa reações alérgicas (angioedema, nefrite intersticial aguda) e hepatite (Prescreire Int nº 84 e 137).

MISCELÂNEA. Vários fármacos utilizados primariamente em reumatologia devem ser evitados.

- Relaxantes musculares sem eficácia provada: *metocarbamol* [não encontrado registro no Brasil] está associado à ocorrência de muitos eventos adversos, incluindo distúrbios cutâneos (angioedema) e gastrointestinais, enquanto *tio-colchicosídeo* [Coltrax®, Sanofi-Aventis] causa diarreia, dor gástrica e possivelmente convulsões (Rev Prescreire nº 282, 313 e 321). Não há justificativa para expor pacientes com simples dor muscular a estes eventos adversos. É mais prudente usar um analgésico efetivo como o *paracetamol*, tomado na dose apropriada.
- *Quinina*, usada no tratamento de cãibras, pode estar associada à ocorrência de eventos adversos ameaçadores da vida, incluindo reações anafiláticas, distúrbios hematológicos (inclusive trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose e pancitopenia) e arritmias cardíacas. Estes eventos adversos são desproporcionais à sua eficácia insuficiente (Rev Prescreire nº 337 e 344). Não há atualmente fármacos com balanço risco-benefício a favor no tratamento das cãibras; o alongamento muscular é, às vezes, benéfico (Rev Prescreire nº 363).
- *Colchimax (colchicina + ópio em pó + tiemônio)* [não encontrado registro no Brasil] deve ser evitada porque a ação do ópio em pó e de *tiemônio* pode mascarar o início da diarreia, que é sinal precoce de dose excessiva de *colchicina*, em potência fatal. É muito mais prudente utilizar um AINE, ou apenas *colchicina*.
- A combinação de *dexametasona + salicilamida + salicilato de metila* (Rev Prescreire nº 345) [não encontrado registro no Brasil] e a combinação de *prednisolona + salicilato de dipropilenoglicol* (Rev Prescreire nº 338) [não encontrado

registro no Brasil], quando aplicadas na pele, expõem o paciente a eventos adversos de corticosteroides, assim como reações alérgicas pelo *salicilato*. Outros fármacos, tais como *paracetamol* oral (considerando a dose) e *ibuprofeno* tópico têm melhor balanço risco-benefício em pacientes com distensões dolorosas ou tendinite, em conjunto com providências não farmacológicas (repouso, gelo, talas).

Gastroenterologia

- *Domperidona* e *droperidol* [Droperdal®, Cristália], dois neurolépticos, causam arritmias ventriculares e morte súbita, e ainda são indicados no refluxo gastroesofágico simples (*domperidona*) e em náuseas e vômitos (Prescrire Int nº129 e 144). Outros fármacos como antiácidos e *omeprazol* têm balanço risco-benefício muito melhor na doença do refluxo gastroesofágico. Quando um neuroléptico antiemético, apesar disso, está justificado, é melhor usar *metoclopramida*, cuidadosamente, na dose mais baixa possível e pelo período mais curto possível.
- *Prucaloprida* [Resolor®, Janssen-Cilag], fármaco quimicamente relacionado aos neurolépticos, está aprovado para a obstipação crônica e mostra somente modesta eficácia em cerca de um em seis pacientes. Seu perfil de eventos adversos está insuficientemente documentado, particularmente com respeito aos distúrbios cardiovasculares (palpitações, eventos cardiovasculares isquêmicos, possível prolongamento do intervalo QT) e teratogenicidade (Prescrire Int nº 116 e 137). A obstipação simples não justifica expor pacientes a estes riscos. Quando providências dietéticas são ineficazes, laxativos formadores de bolo fecal, laxativos osmóticos ou, muito ocasionalmente, outros laxativos (lubrificantes, estimulantes ou preparações retais), usados com cuidado e pacientemente, são opções seguras em lugar de *prucaloprida*.

Ginecologia - Endocrinologia

- *Tibolona*, um hormônio esteroide sintético utilizado na terapia de reposição pós-menopáusia, tem propriedades androgênicas, estrogênicas e progestogênicas e traz risco de distúrbios cardiovasculares, câncer de ovário e de mama etc (Prescrire Int nº 87, 111 e 137). Quando uma terapia hormonal é escolhida, apesar de seus riscos inerentes, a opção mais razoável é uma combinação estrogênica-progestogênica, empregada na dose mais baixa possível e no período mais breve possível.

Hematologia

- *Ferro dextrano* não tem vantagens sobre outros produtos de ferro injetáveis e traz um elevado risco de reações alérgicas (Rev Prescrire nº 349).

Antibióticos

- *Moxifloxacino* [Avalox®, Bayer] não é mais efetivo que outros antibióticos fluorquinolônicos, mas pode causar síndrome de Lyell e hepatite fulminante; também está relacionado a risco aumentado de distúrbios cardíacos (Prescrire Int nº 62 e 103). É muito mais prudente escolher outra fluorquinolona como *ciprofloxacino* ou *ofloxacino*.
- *Telitromicina* [Ketek®, Sanof-Aventis] não tem vantagens sobre outros antibióticos macrolídicos, mas traz risco aumentado no prolongamento do intervalo QT, hepatite, distúrbios da visão e perda da consciência (Prescrire Int nº 84, 88, 94 e 106). Outro macrolídeo, tal como *espiramicina*, é opção mais cautelosa.

Neurologia

DOENÇA DE ALZHEIMER. Fármacos disponíveis para a doença de Alzheimer, em 2014, têm apenas eficácia mínima e transitória. Eles também são difíceis de usar por causa de seus eventos adversos desproporcionais e do risco de interações fármaco-fármaco.

Nenhum desses fármacos mostrou diminuir a progressão para a dependência, e, ainda, todos trazem risco de eventos adversos ameaçadores da vida e interações perigosas (Prescreire Int nº 128 e Rev Prescreire nº 363). É melhor focar na reorganização da vida diária do paciente, mantendo-o (a) ativo (a), provendo apoio e ajuda para membros da família e parentes.

- Donepezila, galantamina e rivastigmina, três inibidores de colinesterase, podem provocar distúrbios gastrointestinais (incluindo vômitos graves), distúrbios neuropsiquiátricos, distúrbios cardíacos (inclusive bradicardia, mal-estar e síncope, e distúrbios de condução cardíaca) (Rev Prescreire nº 337, 340, 344, 349 e 362).
- *Memantina*, um antagonista do N-metil D-aspartato (NMDA), receptor de glutamato, pode causar distúrbios neuropsiquiátricos como alucinações, confusão mental, tonturas, cefaleia (criando um risco de comportamento violento) e convulsões (Rev Prescreire nº 359 e 362).

MISCELÂNEA. Outros fármacos empregados na enxaqueca e na doença de Parkinson devem ser evitados.

- *Flunarizina* e *oxetaron* [não encontrado registro no Brasil], dois neurolépticos usados para prevenir episódios de enxaqueca, têm, na melhor das hipóteses, somente eficácia modesta (*flunarizina* previne cerca de um episódio a cada dois meses), mas podem originar distúrbios extrapiramidais, distúrbios cardíacos e ganho de peso (Prescreire Int nº 137). É mais sensato utilizar outro fármaco, tal como *propranolol*.
- *Tolcapona* [Tasmar®, Valeant], um fármaco antiparkinsoniano, pode provocar dano hepático ameaçador da vida (Rev Prescreire nº 330). Quando outras opções de tratamento forem esgotadas, é muito mais cauteloso usar *entacapona*.

Pneumologia - Afecções do ouvido, nariz e garganta

- Descongestionantes vasoconstritores nasais e orais (*efedrina*, *nafazolina*, *oxi-*

metazolina, *pseudoefedrina* e *tuamino-heptano*) podem originar distúrbios cardiovasculares graves e até mesmo ameaçadores da vida (incluindo episódios hipertensivos, acidentes vasculares cerebrais e arritmias). Isto é inaceitável para fármacos que são indicados para enfermidades leves, rapidamente autorresolvidas, tal como o resfriado comum (Prescreire Int nº 136).

- *Omalizumabe* [Xolair®, Norvatis], um anticorpo monoclonal, empregado na asma, pode provocar infecções, anafilaxia, doença do soro, e tromboembolismo arterial (cerebral e cardíaco) (Prescreire Int nº 121 e 146). Doses elevadas de corticosteroides inalados, ou possivelmente corticosteroides orais, têm melhor balanço risco-benefício neste cenário.
- *Folcodina* [não encontrado registro no Brasil], um opioide usado como antitussígeno, pode tornar o organismo sensível à ação de agentes bloqueadores neuromusculares (Rev Prescreire nº 349). Este grave evento adverso não se conhece que ocorra com outros opioides, e a tosse é problema menor que não justifica incorrer em tais riscos. Se uma terapêutica farmacológica é necessária para a tosse, é melhor escolher *codeína* ou *dextrometorfano* [não encontrado registro no Brasil], levando em conta suas limitações e inconvenientes (Rev Prescreire nº 358).
- *Pirfenidona* [não encontrado registro no Brasil], um imunossupressor, não melhora a qualidade de vida de pacientes com fibrose pulmonar idiopática, ou diminui a progressão da doença. Em contraste, pode estar associada à ocorrência de graves eventos adversos, incluindo distúrbios cardíacos (notadamente arritmias e doença arterial coronariana) e distúrbios cutâneos (Prescreire Int nº 138). Na ausência de melhor opção, o foco maior é o tratamento de sintomas.
- *Tixocortol* (algumas vezes combinado com *clorexidina*) [não encontrado registro no Brasil], um corticosteroide aprovado para dores de garganta, pode originar reações alérgicas, tais como

edema mucocutâneo, glossite e angioedema (Rev Prescrire nº 320). Se um fármaco for necessário para aliviar dores de garganta, *paracetamol* é a escolha muito mais ponderada, sob a condição de que não exceda a dose máxima recomendada.

Psiquiatria - Dependência

ANTIDEPRESSIVOS. Alguns fármacos aprovados para a depressão encerram grande risco de eventos adversos graves, mas não são mais efetivos que outros fármacos utilizados no tratamento de depressão. Em geral, antidepressivos têm apenas modesta eficácia e frequentemente levam algum tempo para atuar. É melhor escolher um antidepressivo bem conhecido, com perfil de eventos adversos bem documentado.

- *Agomelatina* [Valdoxan®, Servier] não tem eficácia provada, mas pode provocar hepatite e pancreatite, tentativas de suicídio e agressões físicas, além de distúrbios cutâneos graves (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) (Prescrire Int nº 136 e 137).
- *Duloxetine* (Cymbalta®, Lilly), um inibidor da recaptção de serotonina e de norepinefrina, não somente está associada à ocorrência de eventos adversos de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), mas também traz risco de distúrbios cardíacos (hipertensão arterial, taquicardia, arritmias etc) em razão de sua atividade noradrenérgica. *Duloxetine* também pode causar hepatite e graves reações alérgicas cutâneas, tais como a síndrome de Stevens-Johnson (Prescrire Int nº 85, 100, 111 e 142).
- *Milnacipram* [Ixel®, Asta Médica] e *venlafaxina*, dois antidepressivos não tricíclicos, não ISRS e não inibidores da monoamino-oxidase (MAO), têm tanto atividade serotoninérgica como noradrenérgica. Não somente eles estão associados à ocorrência de eventos adversos dos antidepressivos ISRS, mas também causam distúrbios cardíacos (hipertensão arterial, taquicardia, arritmias) em razão

da sua atividade noradrenérgica; *venlafaxina* também provoca o prolongamento do intervalo QT (Rev Prescrire nº 338, 343 e 362).

- *Tianeptina* [Stablon®, Servier], um fármaco sem eficácia comprovada, pode causar hepatite, reações cutâneas ameaçadoras da vida (inclusive exantema bolhoso), abuso e dependência (Prescrire Int nº 127 e 132).

OUTROS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS. Outros psicofármacos associado à ocorrência de eventos adversos inaceitáveis incluem:

- *Asenapina* [Saphris®, Schering-Plough], fármaco um tanto menos efetivo que outros neurolépticos em episódios maníacos relacionados com distúrbio bipolar; pode originar, em potência, reações alérgicas graves (angioedema, hipotensão, inchaço da língua) assim como hipoestesia, em acréscimo aos usuais eventos adversos dos neurolépticos (Prescrire Int nº 131).
- *Dapoxetine* [Priligy®, Janssen-Cilag], um ISRS empregado no tratamento da ejaculação precoce. Seus eventos adversos são desproporcionais à muito modesta eficácia, e incluem explosões agressivas, síndrome serotoninérgica e síncope (Prescrire Int nº 105 e Rev Prescrire nº 355). É mais sensato focar em abordagens psicológicas e de comportamento.
- *Etifoxina* [produto não disponível no Brasil], fármaco insuficientemente avaliado na ansiedade, pode causar hepatite e graves reações alérgicas (inclusive DRESS, síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell) (Prescrire Int nº 136). Se um fármaco ansiolítico for necessário, é muito mais prudente prescrever uma benzodiazepina, por período mais breve possível.

CESSAÇÃO DO TABAGISMO. Fármacos aprovados para auxiliar na cessação do hábito de fumar não são mais efetivos que a *nicotina* e estão associados à ocorrência de mais eventos adversos. Se um fármaco for necessário para ajudar na interrupção do hábito de fumar, *nicotina* é a escolha mais sensata.

- *Bupropiona*, um anfetamínico, pode provocar distúrbios neuropsiquiátricos (incluindo agressão, depressão e ideação suicida), e em potência, sérias reações alérgicas (inclusive angioedema e síndrome de Stevens-Johnson) dependência e defeitos cardíacos congênitos, se utilizado durante a gravidez (Prescrire Int n° 124 e 131).
- *Vareniclina* [Champix®, Pfizer] pode causar depressão, suicídio, exantema cutâneo grave (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) e distúrbios cardíacos (angina, infarto do miocárdio, fibrilação atrial) (Prescrire Int n° 124 e 131).

Em primeiro lugar, o paciente

É necessário, mas não suficiente para os profissionais da saúde, remover estes fármacos de suas listas terapêuticas: autoridades sanitárias também devem dar passos concretos para proteger pacientes e encorajar prescritores a adotar tratamentos com balanço risco-benefício favorável. Nossa análise mostra que o balanço dano-benefício dos fármacos mencionados neste artigo é prejudicial em todas as suas indicações aprovadas. Estes fármacos são mais perigosos que benéficos, e não há razão válida para mantê-los no mercado.

Referências bibliográficas

1. Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner: des médicaments à écarter" Rev Prescrire 2013; 33 (352): 138-142. Disponível em: <http://danactu-resistance.over-blog.com/article-revue-prescrire-la-liste-des-medicaments-a-ecarter-114939845.html>
2. Prescrire Rédaction "Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?" Rev Prescrire 2013; 33 (360): 792-795. Disponível em: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49160/0/NewsDetails.aspx>
3. Prescrire Rédaction "Objectifs des traitements à partager avec les patients" Rev Prescrire 2012; 32 (345): 544-546. Disponível em: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/47914/0/2012/ArchiveNewsDetails.aspx?page=3>
4. "Dexchlorpheniramin". In: "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 13 décembre 2013: 18 pages.

Texto traduzido de: *Towards better patient care: drugs to avoid in 2014*. Prescrire International 2014 June; 23 (150): 161-165. Disponível em: <http://english.prescrire.org/en/SummaryDetail.aspx?Issueid=150>, por José Ruben de Alcântara Bonfim, com a colaboração na edição de Karen Jaqueline Santana Gomes, sob autorização dos editores da revista Prescrire.

A edição original em francês é *Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2014*. La Revue Prescrire 2014 Février; 34 (364): 137-143. Disponível em: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49160/0/NewsDetails.aspx>

O que há de novo?

Azilsartana para o tratamento de hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de alta prevalência, muitas vezes assintomática, caracterizada por pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e (ou) pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg^{1,2}.

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%. Segundo esses estudos, a prevalência média é acima de 50% entre pessoas com 60 a 69 anos de idade, e acima de 75% entre aquelas com mais de 70 anos³.

A relação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco⁴. Elevações da pressão arterial estão associadas a aumentos das chances de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca crônica, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica^{2,4}.

A hipertensão pode ser classificada em três estágios: estágio 1 - PAS de 140-159 mmHg e (ou) PAD de 90-99 mmHg; estágio 2 - PAS de 160-179 mmHg e (ou) PAD de 100-109 mmHg; estágio 3 - PAS ≥ 180 mmHg e (ou) PAD ≥ 110 mmHg. São classificados como portadores de hipertensão sistólica isolada os pacientes com PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg. Indivíduos com PAS de 130-139 mmHg e (ou) PAD de 85-89 mmHg são considerados pré-hipertensos^{2,3}.

A avaliação do paciente com hipertensão tem como objetivos: confirmar o diagnóstico de HAS por medida da pressão arterial; identificar fatores de risco para doenças cardiovasculares; pesquisar presença de outras doenças associadas; estratificar o risco car-

diovascular global; avaliar indícios de hipertensão arterial secundária³.

O principal objetivo do tratamento anti-hipertensivo é a redução de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e renais².

A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção e tratamento da hipertensão. Entre as principais condutas recomendadas, estão: alcançar e manter Índice de Massa Corporal (IMC) de 25 kg/m² e circunferência abdominal <102 cm (homens) e <88 cm (mulheres); adotar dieta rica em potássio e cálcio (aumentar o consumo de vegetais e frutas), com baixo teor de sódio (máxima ingestão diária de 6 g de sal) e baixo teor de gorduras; praticar atividade física regular (pelo menos 30 minutos de exercício moderado, 5 a 7 dias por semana); moderar o consumo de bebidas alcoólicas (dose máxima diária de etanol de 30 g para homens e de 20 g para mulheres) e abandonar o tabagismo²⁻⁴. A adesão a estas medidas contribui para a eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos e reduz a pressão arterial e o risco cardiovascular².

A hipertensão arterial resistente ou refratária ao tratamento requer análise cuidadosa de especialista e pode ter diversas causas, tais como: não observância ao tratamento por parte do paciente, uso continuado de fármacos que aumentam a pressão arterial, ganho de peso, ingestão excessiva de álcool, tratamento diurético inadequado, insuficiência renal progressiva, ingestão elevada de sódio e "síndrome do jaleco branco"⁵.

O tratamento farmacológico consiste no uso isolado ou associado de fármacos dos

seguintes grupos principais: diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA-II), beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio². A presença de certas comorbidades e a etnia podem definir a melhor abordagem farmacológica para determinado paciente^{2,3}.

Os tratamentos com IECA ou ARA-II afetam favoravelmente a progressão da nefropatia diabética e reduzem proteinúria. Eles também melhoram desfechos negativos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica².

Assim como os diuréticos tiazídicos, IECAs e bloqueadores dos canais de cálcio, os ARA-II podem ser empregados como primeira ou segunda escolha no tratamento anti-hipertensivo, embora devam ser considerados, principalmente, em pacientes intolerantes aos IECAs¹.

Azilsartana é mais um anti-hipertensivo antagonista dos receptores de angiotensina II. Assim como a losartana, o novo ARA II bloqueia os efeitos da angiotensina 2 sobre os receptores AT1 presentes nos músculos lisos vasculares e na glândula suprarrenal (adrenal); dessa forma, produz vasodilatação e redução da secreção de aldosterona (hormônio antidiurético)⁶.

Uma meta-análise⁷ avaliou a eficácia da azilsartana, *versus* qualquer controle (candesartana, clortalidona, olmesartana, olmesartana + hidroclorotiazida, ramipril e valsartana), a partir de ensaios clínicos randomizados que consideraram como desfecho primário a redução da pressão arterial clínica (aferida cerca de 24 horas após uma das administrações do medicamento e antes de qualquer outro procedimento) ou da pressão arterial média em 24 horas (Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA). As buscas de estudos foram realizadas até março de 2013, tendo sido selecionados sete ensaios clínicos (n = 6.152 pacientes).

Os grupos tratados com azilsartana 40 mg apresentaram redução significativa da PAS clínica [-4,20 mmHg (IC95% -6,05 a -2,35); com elevada heterogeneidade (I² 76%)], PAD clínica [-2,58 mmHg (-3,69 a -1,48); com ele-

vada heterogeneidade (I² 68%)], PAS média em 24 horas [-3,33 mmHg (-4,74 a -1,93); com elevada heterogeneidade (I² 68%)] e PAD média em 24 horas [-2,12 mmHg (-2,74 a -1,49); com baixa heterogeneidade (I² 20%)]. Os grupos tratados com azilsartana 80 mg também apresentaram redução significativa da PAS clínica [-4,37 mmHg (IC95% -7,01 a -1,73); com elevada heterogeneidade (I² 84%)], PAD clínica [-3,56 mmHg (-4,69 a -2,43); com elevada heterogeneidade (I² 62%)], PAS média em 24 horas [-3,70 mmHg (-5,70 a -1,69); com elevada heterogeneidade (I² 82%)] e PAD média em 24 horas [-2,86 mmHg (-3,85 a -1,86); com moderada heterogeneidade (I² 60%)]⁷.

Os autores concluíram que, provavelmente, a terapia com azilsartana é mais eficaz para reduzir a pressão arterial clínica e a pressão arterial média ambulatorial em 24 horas do que os controles considerados nestes estudos, em pacientes com hipertensão. Todavia, os resultados desta meta-análise devem ser interpretados com cautela, em razão da elevada heterogeneidade observada para a maioria das análises, e por limitações dos estudos incluídos: todos os estudos tiveram seguimento de curto prazo (máximo de 24 semanas); não foram avaliados desfechos clínicos de maior relevância clínica, como mortalidade e morbidade cardiovasculares; foram excluídos os pacientes com história de evento cardiovascular relevante, bem como aqueles com anormalidades de condução cardíaca significantes, comprometimento renal grave, ou com diabetes tipo 1 ou tipo 2 não controlada⁷.

Em dois dos estudos incluídos na meta-análise (n = 984⁸ e n = 1291⁹), os efeitos adversos mais relatados entre os pacientes tratados com azilsartana por 24 semanas, independente da dose diária (40 mg ou 80 mg), foram: cefaleia (9,5%⁸ e 5,3%⁹), tontura (8,5%⁸ e 3,5%⁹), infecção no trato urinário (7,8%⁸ e 2,7%⁹), aumento de enzimas hepáticas (4,1%⁹), fadiga (3,5%⁸ e 1,8%⁹), aumento da creatina fosfoquinase - CPK (3,2%⁸), nasofaringite (2,7%⁸), artralgias (2,7%⁸), diarreia (2,7%⁹), edema periférico (1,6%⁹), e aumento da creatinina sérica (0,9%⁹).

Por fim, até que estejam disponíveis estudos que demonstrem alguma vantagem real deste novo anti-hipertensivo em comparação a outros representantes do mesmo grupo ou a um IECA, não há justificativa para sua introdução na prática clínica.

A azilsartana está disponível nas formas isolada ou combinada com clortalidona em dose fixa. Assim como outros ARAII, o uso da azilsartana é contraindicado durante a gravidez.

Referências bibliográficas

1. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
2. European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2013) 34, 2159-2219 doi:10.1093/eurheartj/ehj151. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1). [citado em 14 Oct 2014]. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associaados.pdf.
4. Fuchs FD, Fuchs FC. Fármacos anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010, p.843-861.
5. Kotchen AT. Doença Vascular Hipertensiva. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013, p.2042-59.
6. Truven Health Analytics: Drugdex® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
7. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto S, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Research*. 2014; 37: 432-37.
8. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez A, Cao C, Handley A, Kupfer S. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Jul; 13(7): 467-72.
9. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, Kupfer S. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011 Mar; 57(3):413-20.

Tapentadol, mais um analgésico opioide

Dor é uma experiência única e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido¹. Em razão da elevada subjetividade que envolve a descrição deste sintoma, o paciente é o principal informante para sua aferição, a qual envolve medidas cognitivas, comportamentais e fisiológicas².

A intensidade da dor é comumente avaliada por instrumentos unidimensionais aplicáveis diretamente ao paciente, incluindo escalas verbal (*Verbal Rating Scale - VRS*), numérica (*Numeric Rating Scale - NRS*) e visual analógica (*Visual Analogue Scale - VAS*). A escala NRS apresenta escores de 0 a 10 (formando 11 categorias de dor), em que zero corresponde à ausência do sintoma, e 10 à pior dor imaginável. Já a escala VAS é constituída por linha horizontal de 10 cm (com escores contínuos de 0 a 10 cm), em que cada extremidade representa, respectivamente, ausência de dor e pior dor experimentada. Ambas têm alta correlação entre si e são igualmente sensíveis para a avaliação de dores agudas, sendo superiores à escala VRS para detectar diferentes intensidades de dor. A escala VAS é frequentemente utilizada em avaliações clínicas e em pesquisa².

Tratar pacientes com dor crônica é um desafio intelectual e emocional, pois diversos fatores podem causar, perpetuar ou exacerbar a condição. O paciente pode ser portador de uma doença tipicamente dolorosa, para a qual não há qualquer possibilidade de cura na atualidade, como artrite, câncer, enxaqueca, cefaleias crônicas diárias, fibromialgia e neuropatia diabética. Os transtornos emocionais tam-

bém requerem atenção especial; a depressão, por exemplo, é comum em indivíduos com dor crônica³.

Desde a década de 1980, a Organização Mundial da Saúde recomenda esquema até hoje empregado para sistematização e hierarquização do uso de intervenções farmacológicas em dores de diferentes intensidades², a escada analgésica, a qual é composta por três degraus que representam níveis de decisão clínica¹. Para o primeiro degrau, que representa o tratamento de dores leves (escores 1 a 3 nas escalas VAS e NRS), recomenda-se o uso de analgésico não opioide, associado ou não a adjuvante; no segundo degrau, para dor moderada (escores 4 a 6), que persiste ou se torna mais intensa apesar de tratamento anterior, recomenda-se a associação de analgésico não opioide + opioide, com ou sem adjuvante; no terceiro degrau, para dor grave (escores 7 a 10), que persiste ou se torna mais intensa apesar de tratamento anterior, recomenda-se o uso de analgésico opioide forte ou a associação de opioide forte + não opioide, com ou sem adjuvante^{1,2,4}. Os principais opioides empregados na clínica são a codeína (segundo degrau da dor) e morfina (terceiro degrau)⁵. Entre os medicamentos adjuvantes estão os antidepressivos tricíclicos, anti-convulsivantes e anti-inflamatórios^{1,4}.

Antes de iniciar o uso de um analgésico opioide, recomenda-se que os profissionais da saúde orientem adequadamente seus pacientes sobre o benefício possível de ser alcançado e sobre a possibilidade de o paciente não ficar totalmente livre da dor. A presença de comorbidades psíquicas e his-

tória de adição devem ser avaliadas antes da prescrição⁶.

Tapentadol é um novo analgésico opioide de ação central, com propriedades agonista sobre os receptores μ (MOR) e inibidora da recaptção de noradrenalina. É empregado no tratamento de dor moderada ou grave e dor neuropática associada à neuropatia diabética^{7,8}.

Em uma meta-análise⁹, foi feita comparação indireta entre tapentadol (100 mg a 250 mg, duas vezes ao dia) e tramadol (300 mg, uma vez ao dia) quanto à eficácia e segurança, com base em 45 estudos de fases II e III, a maioria financiada pelo fabricante. Os estudos incluídos envolveram cerca de 13.000 pacientes com dor crônica não maligna. Após ajuste estatístico para diferenças na intensidade da dor basal [dor basal média de 6,9 (desvio padrão 0,72)] e para efeitos placebo, o tapentadol foi menos eficaz do que o tramadol para reduzir a intensidade da dor [36% (35-37) *versus* 46% (41-51), respectivamente]. A redução na mediana dos escores da dor, após 12 semanas de tratamento, foi estimada em 3,2 para o tramadol e 2,6 para o tapentadol. Com relação à incidência de efeitos adversos e descontinuações, não houve diferença estatisticamente significativa entre os analgésicos. Nos estudos incluídos, um em cada cinco pacientes interrompeu o tratamento em razão de eventos adversos, principalmente constipação e náusea.

Em revisão sistemática patrocinada pelo fabricante (Grünenthal)¹⁰, que avaliou eficácia e segurança do tapentadol no tratamento de pacientes com dor crônica grave, foram selecionados estudos, publicados ou não, independentemente da língua. Sete ensaios clínicos selecionados compararam diretamente o tapentadol à oxycodona. Nestes, as doses de oxycodona e tapentadol foram de 20-50 mg *versus* 100-250 mg (formulações de liberação prolongada, em duas doses diárias), e 10-15 mg *versus* 50-100 mg (formulações de liberação rápida, em quatro a seis doses diárias), respectivamente.

Para avaliar o desfecho *redução da intensidade da dor* foi feita meta-análise incluindo os sete estudos, na qual foi obtida diferença estatisticamente significativa em favor do tapentadol [redução média de 2,45 pontos (IC95% 0,86-4,04)]. Houve também diferença estatisticamente significativa para o desfecho dicotômico *alívio de pelo menos 50% na intensidade da dor ao fim do tratamento*, em favor do tapentadol, com base em quatro ECRs [RR 0,74 (0,59-0,94)]¹⁰. Todavia, estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois a meta-análise combinou estudos com analgésicos em formulações diferentes (liberação prolongada e liberação rápida) e não foram publicadas informações relativas ao nível de heterogeneidade entre os estudos.

Por outro lado, na mesma revisão sistemática¹⁰, um estudo que avaliou dados contínuos relativos à qualidade do sono e meta-análise de seis ECRs de desfecho dicotômico relativo à qualidade do sono não mostraram diferença significativa entre tapentadol e oxycodona [RR 0,96 (0,90-1,02)]. Além disso, em meta-análise de quatro ECRs relativa à ocorrência de eventos adversos graves, não houve diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxycodona [RR 0,52 (0,15-1,74)]. Nestes estudos, os grupos submetidos à oxycodona apresentaram menor incidência de descontinuação por ineficácia que os grupos tratados com tapentadol [RR 1,80 (1,27-2,55)], enquanto que as descontinuações devidas a eventos adversos foram mais frequentes nos grupos tratados com oxycodona, baseado nos sete ECRs [RR 0,58 (0,47-0,71)].

Por fim, considerando-se que as doses equianalgésicas do tapentadol em relação à codeína, morfina ou oxycodona ainda não foram devidamente estabelecidas, que nos estudos de dor crônica em que o tapentadol foi comparado à oxycodona, as vantagens do novo opioide não foram inequívocas e, que o tapentadol provoca os mesmos efeitos adversos comuns a todos os opioides, conclui-se que, até o momento, não há demonstração de que o tapentadol oferece qualquer vantagem em relação a outros opioides já disponíveis.

Referências bibliográficas

1. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Cuidado paliativo. São Paulo: CREMESP, 2008. p. 370.
2. Ferreira MBC. Princípios no Tratamento de Dor. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional, 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p.214-30.
3. Rathmell JP, Fields HL. Dor: fisiopatologia e tratamento. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Art-med, 2013, p. 93-101.
4. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Second edition. Geneva: WHO, 1996.
5. Tapentadol. Acute or chronic pain: no therapeutic advance. *Prescrire Int* 2014; 23(149): 121-4.
6. National Prescribing Service Limited - NPS MedicineWise. NPS RADAR. Tapentadol sustained release (Palexia SR) for chronic, severe disabling pain. Published data: 1 August 2014. [cited on 13 Oct 2014]. Available from: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0005/257162/Tapentadol.pdf.
7. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
8. Truven Health Analytics: Martindale: The Complete Drug Reference. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited on 14 Oct 2014]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
9. Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Ther* (2014) 3:31-44. DOI 10.1007/s40122-014-0023-5.
10. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Kate Misso, Schäfer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1907-30.

Segurança de Medicamentos

Agência regulatória norte-americana contraindica o uso de lidocaína para aliviar dor associada à dentição em lactentes e crianças

A *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória norte-americana, adverte que a solução viscosa de lidocaína 2% não deve ser usada para tratar lactentes e crianças em idade pré-escolar com dor associada à dentição (erupção dos primeiros dentes), indicação esta não aprovada nos EUA. A FDA exigiu que os fabricantes de solução viscosa de lidocaína 2% incluíssem uma caixa de advertência nas respectivas bulas, para enfatizar a informação, pois o uso do produto naqueles grupos etários pode oferecer perigo, incluindo risco de morte.

Além disso, é importante salientar que os produtos tópicos destinados à aplicação nas gengivas para alívio da dor são desnecessários e inúteis nos casos de dentição, porque são eliminados da boca em poucos minutos. Por outro lado, a lidocaína pode provocar convulsões, lesões cerebrais e problemas cardíacos graves, em caso de aplicação de dose errada ou de ingestão acidental em lactentes e crianças em idade pré-escolar.

Em 2014, a FDA revisou 22 casos de reações adversas graves, envolvendo lactentes e crianças em idade pré-escolar (5 meses a 3,5 anos de idade), provenientes de notificações espontâneas e relatos publicados na literatura científica. Seis dos casos resultaram em morte, três ofereceram risco de morte, 11 requereram hospitalização e dois requereram intervenção em ambulatório. As principais razões para o uso da solução viscosa de lidocaína 2% nos casos analisados foram dor bucal associada à dentição, estomatite, úlcera/lesão oral, afta e crupe, além da ingestão

acidental. Em sete dos 22 casos, a principal causa de intoxicação foi a aplicação, pelos cuidadores, de doses além das prescritas. Ingestão acidental ocorreu em sete casos, quatro destes com prescrição equivocada²⁻⁷.

Com base nessas informações, os profissionais da saúde não deveriam prescrever nem recomendar o uso de produtos contendo lidocaína para o tratamento da dor associada à dentição. As medidas mais seguras recomendadas aos pais e cuidadores para aliviar os sintomas associados à dentição são oferecer um mordedor previamente refrigerado (não congelado) à criança e esfregar ou massagear suavemente as gengivas da criança com um dedo¹.

Além da caixa de advertência, a FDA exigiu revisão dos textos das bulas nas seções “Advertências”, “Posologia” e “Administração”, para que fossem incluídas informações relativas ao risco de eventos adversos graves e instruções adicionais sobre dosagem do medicamento para usos aprovados.

Em comunicação anterior, publicada em 2011, a FDA alertava sobre o risco do uso de produtos tópicos isentos de prescrição médica, contendo benzocaína, para tratamento da dor associada à dentição. Os géis de benzocaína, empregados no tratamento de dor bucal ou dor associada à dentição, podem causar metemoglobinemia, uma condição rara, porém grave, que resulta em intensa redução no transporte de oxigênio no sangue. Esta condição também é grave e pode levar à morte. Os principais sinais e sintomas de

metemoglobinemia são: cianose (alteração da coloração da pele, lábios e base da unha para tons pálido, cinza ou azul), falta de ar, cansaço ou fadiga, confusão mental, cefaleia, tontura e taquicardia.

Produtos guardados em casa contendo lidocaína ou benzocaína, em gel ou líquido, devem ser mantidos em local seguro e fora do alcance de crianças, para prevenir ingestão acidental.

Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Teething: 4 to 7 Months. Available at: <http://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>. Accessed on January 14, 2014.
2. Garrettson L, McGee E. Rapid onset of seizures following aspiration of viscous lidocaine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:413-22.
3. Rothstein P, Dornbusch J, Shaywitz B. Prolonged seizures associated with the use of viscous lidocaine. *J Pediatr* 1982;101:461-3.
4. Giard MJ, Uden DL, Whitlock DJ. Seizures induced by oral viscous lidocaine. *Clin Pharm* 1983;2:110.
5. Puczynski MS, Ow EP, Rust C. Cardiopulmonary arrest due to misuse of viscous lidocaine. *Arch Otolaryngol* 1985;111:768-9.
6. Saikai RI, Lattin JE. Lidocaine ingestion. *Am J Dis Child* 1980;134:323.
7. Mofensen H, Caraccio T. Lidocaine toxicity from topical mucosal application. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:190-2.

Texto traduzido e adaptado de: "U.S. Food and Drug Administration. *Safety Announcement: FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning.* [citado em 11 Dez 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM402241.pdf>

Dia-a-dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Pergunta

Farmacêutico de farmácia comunitária questiona se há risco de interação farmacológica entre carbamazepina e contraceptivo oral e se há alguma recomendação específica para as mulheres que associam tais medicamentos.

Resposta

Carbamazepina é anticonvulsivante de primeira escolha em pacientes com crises parciais simples e complexas e nas generalizadas tônico-clônicas secundárias a uma descarga focal¹.

Os anticonvulsivantes estão associados a malformações fetais, especialmente a carbamazepina, o valproato de sódio e a fenitoína. Por isso, o uso em mulheres em idade fértil deve ser feito com extrema cautela e sob acompanhamento¹.

O tratamento com carbamazepina em mulher que faz uso de contraceptivo hormonal combinado pode reduzir a efetividade da contracepção. Há relatos de falha na terapia contraceptiva e de sangramento durante o ciclo menstrual em pacientes que fazem uso concomitante desses medicamentos².

Sugere-se que a carbamazepina aumenta a biotransformação hepática dos contraceptivos hormonais, interação esta que não depende da via de administração do contraceptivo^{2,3}. Estima-se que a carbamazepina reduza a concentração plasmática de etinilestradiol em cerca de 42% a 47%².

Considerando as implicações danosas de uma gravidez indesejada à mulher e ao feto, inclusive em razão de possíveis malformações fetais pelo uso do anticonvulsivante, recomenda-se substituir o contraceptivo hormonal combinado por um que não seja afetado pela carbamazepina (DIU de cobre, sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel ou injeções de depósito de progestógeno). Se a mulher preferir permanecer com o contraceptivo hormonal combinado, recomenda-se²:

- *Se a carbamazepina for usada por menos de dois meses* - uso de contraceptivo hormonal contendo pelo menos 30 microgramas/dia de etinilestradiol pela mulher e de preservativo masculino (camisinha) pelo parceiro, durante o tratamento com carbamazepina e por mais 28 dias após a interrupção do anticonvulsivante;
- *Uso da carbamazepina por dois meses ou mais* - uso de contraceptivo hormonal contendo pelo menos 50 microgramas/dia de etinilestradiol, durante o tratamento com carbamazepina e por mais 28 dias após a interrupção do anticonvulsivante. Se ocorrer sangramento sem outra causa aparente (ex.: infecção por Clamídia), então a dose de etinilestradiol pode ser aumentada, em incrementos de 10 microgramas, até alcançar 70 microgramas/dia. Contraceptivos transdérmicos e anel vaginal não são apropriados para uso nesses casos.

Em algumas situações, pode ser mais apropriado o uso de um antiepiléptico que não

apresente interação com o contraceptivo hormonal combinado, como a etosuximida, gabapentina, levetiracetam, valproato de sódio, tiagabina ou vigabatrina².

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Renome 2010. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf.
2. Baxter K, Preston CL (editors). Stockley's Drug Interactions. Tenth edition. London: Pharmaceutical Press, 2013.
3. Tatro DS. Drug Interaction Facts. Saint Louis: Wolter Kluwer Health, Facts & Comparisons, 2013.

Mensagens do leitor

Prezado editor,

A Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, estabelece, em seu artigo 79:

“É vedado às drogarias o fracionamento da embalagem original de medicamentos a base de substâncias constantes das listas deste Regulamento Técnico.”

Porém, na seção Dia-a-Dia da edição jul-ago-set/2014, página 22 deste boletim, consta a frase:

“No caso de o medicamento [referindo-se ao antidepressivo fluoxetina] se apresentar em embalagem fracionável e a unidade de saúde possuir farmácia equipada para realizar seu fracionamento, poderá ser dispensada a quantidade exata de comprimidos que corresponda aos 60 dias de tratamento (60 comprimidos).”

Então pergunto: há alguma norma que estabeleça a possibilidade de fracionamento de medicamento de controle especial?

Pamela Saavedra

Resposta

Prezada colega Pamela,

Inicialmente, agradecemos pelo vosso questionamento, o qual é pertinente e oportuno.

Embora o artigo 79 da Portaria nº 344/1998 mencione apenas “drogarias”, encontramos um guia, publicado em 2006 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), denominado “*Medicamentos Fracionados [Guia para Farmacêuticos]*”. Neste documento consta, na página 12, como respos-

ta à pergunta “*Quais os medicamentos que podem ser fracionados?*”, a seguinte nota:

“Importante: Os medicamentos sujeitos ao controle especial de que trata a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas posteriores atualizações, não podem ser fracionados.”

O mesmo guia menciona, na página 19, em resposta à pergunta “*Em que estabelecimentos o fracionamento pode ser realizado?*”:

“[...] o fracionamento de medicamentos a partir das embalagens especialmente desenvolvidas para essa finalidade pode ser realizado em qualquer farmácia ou drogaria que esteja funcionando regularmente perante os órgãos de Vigilância Sanitária competentes, desde que disponham de instalações adequadas ao procedimento e atendam às condições técnicas e operacionais estabelecidas na RDC nº 80/2006 e seus anexos.”

O referido Guia está disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/fraciona/guias/farmacuticos.pdf>

Enfim, lamentamos o equívoco de nossa matéria e pedimos aos leitores que reconsiderem o parágrafo a seguir transcrito (*publicado na página 22, seção Dia-a-Dia, da edição jul-ago-set/2014 deste boletim*):

“No caso de o medicamento se apresentar em embalagem fracionável e a unidade de saúde possuir farmácia equipada para realizar seu fracionamento, poderá ser dispensada a quantidade exata de comprimidos que corresponda aos 60 dias de tratamento (60 comprimidos).”

Novas Publicações

World health statistics 2014

World Health Organization. *World health statistics 2014*. Geneva: WHO, 2014. 177 p.

A série *World Health Statistics* é uma compilação anual da Organização Mundial da Saúde (OMS) de dados relacionados à saúde de seus 194 Estados Membros, a qual inclui um resumo dos progressos realizados no sentido de alcançar as Metas de Desenvolvimento do Milênio relativas à saúde (*Millennium Development Goals* - MDGs) e objetivos relacionados. Neste ano, também inclui destaques relativos ao compromisso permanente para a eliminação de mortes maternas que podem ser prevenidas; à necessidade de agir agora para combater o crescimento da prevalência de obesidade na infância; às tendências recentes, quanto à expectativa de vida e às mortes prematuras e; ao papel crucial do registro civil e dos sistemas estatísticos vitais, os quais estão em avanço nos níveis nacional e global.

A série é produzida pelo Departamento de Estatística em Saúde da OMS e Sistemas de Informação, do Grupo de Sistemas de Saúde e Inovação. Como em anos anteriores, o *World Health Statistics 2014* é compilado a partir de publicações e bases de dados produzidas e mantidas pelos programas técnicos

e escritórios regionais da OMS. Diversos dados estatísticos demográficos e socioeconômicos também derivam de bases de dados mantidas por uma variedade de organizações. Todos os indicadores apresentados são incluídos, considerando sua relevância para a saúde pública global, disponibilidade e qualidade dos dados, confiabilidade e comparabilidade das estimativas resultantes. Analisados em conjunto, os indicadores fornecem um resumo completo do estado atual da saúde nacional e os sistemas de saúde em áreas estratégicas.

A OMS apresenta o *World Health Statistics 2014* como parte integrante de seus contínuos esforços para proporcionar maior acesso a dados estatísticos comparáveis, de alta qualidade, relativos a importantes medidas de saúde da população e dos sistemas nacionais de saúde. Todas as estimativas são confirmadas por meio de consulta aos Estados Membros e são publicadas como dados da OMS.

A publicação está disponível para acesso livre na Internet: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia
SBS Qd. 01, Bl. K, Ed. Seguradoras, 8º andar
CEP: 70.093 - 900 - Brasília/DF
Fone: (61) 3255-6550
Fax: (61) 3321-0819
e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



Conselho
Federal de
Farmácia