

Boletim FÁrmacos: *Farmacovigilância*

*Boletim eletrônico para promover acesso
e uso apropriado de medicamentos*

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volume 1, Edição 4, novembro 2024



Boletim Fármacos é um boletim eletrônico da **organização Salud y Fármacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: março, junho, setembro e dezembro.

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Comunicadores

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia

Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Boletim Fármacos solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim Fármacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online).

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13931725>

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)

Notícias sobre o Covid

- As vacinas da Covid-19 e os eventos adversos de interesse especial: Um estudo de coorte multinacional da Global Vaccine Data Network [GVFN] de 99 milhões de indivíduos vacinados**
Faksova K, Walsh D, Jiang Y et al. 1
- Paxlovid: alerta de reações adversas graves quando tomado em combinação com certos imunossupressores**
EMA, 9 de fevereiro de 2024 1
-

Medicamentos a Serem Evitados

- No caminho do melhor cuidado ao paciente: medicamentos a evitar em 2024**
Prescrire International, 2024; 33 [256]: 50[1]-50[11] 2
- Pregabalina: evite seu uso para convulsões focais e transtorno de ansiedade generalizada, assim como para dor neuropática**
Prescrire International 2024; 33 [257]: 73 12
-

Solicitações e Retiradas do Mercado

- Crizanlizumabe (ADAKVEO®): revogação de uma autorização de comercialização concedida com demasiada pressa**
Prescrire International 2024; 33 [257]: 70 13
- Melfalan flufenamide A FDA emite a decisão final de retirar a aprovação do Pepaxto (melphalan flufenamide)**
FDA, 23 de febrero de 2024 14
-

Solicitações e Mudanças de Rotulagem/ Ficha técnica

- Ezetrol (ezetimiba) e os Riscos de Lesões Hepáticas Induzidas por Medicamentos e Reações Adversas Cutâneas Severas**
Health Canada, 27 de março de 2024 14
- A FDA Exige Advertência no Rotulo para Malignidades de Células T Após Tratamento com Imunoterapias de Células T de Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) Dirigidas por BCMA ou CD19**
FDA, 18 de abril de 2024 15
- A MHRA introduz novas restrições para os antibióticos fluoroquinolonas**
MHRA, 22 de enero de 2024 16
-

Reações Adversas

- Medicamentos Associados à Osteoporose e Fraturas Relacionadas**
Worst Pills, Best Pills. Janeiro 2024 17
- Medicamentos que interferem com a placenta e afetam o feto**
Prescrire International, 2024; 33 [256]: 47 19
- Baricitinibe ou tofacitinibe: aumento do risco de trombose venosa ou arterial (continuação)**
Prescrire International 2024; 33 [258]: 105 20
- Clomifeno: graves, e às vezes irreversíveis transtornos visuais**
Prescrire International, 2024; 33 [256]: 48 21
- Riscos de longo prazo do uso de inibidores da bomba de prótons**
Worst Pills, Best Pills. Fevereiro 2024 21
- Mianserin, mirtazapina: hipersexualidade**
Prescrire International 2024; 33 [258]: 106 24

| | |
|--|----|
| Lições de Segurança do Paciente sobre o Medicamento para Asma e Alergia Montelukast (SINGULAIR e genéricos) Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024 | 24 |
| Nitrofurantoína: hepatite aguda e insuficiência respiratória aguda Prescrire International 2024; 33 [255]:18 | 25 |
| Pregabalina e Gabapentina: Overdoses às vezes fatais Prescrire International 2024; 33 [257]: 72-74 | 26 |

Interações

| | |
|--|----|
| Crizotinibe e sofosbuvir + velpatasvir: maior risco de insuficiência cardíaca e de bradicardia Prescrire International, 2024; 33 [256]: 48 | 27 |
| Interações medicamentosas importantes para o medicamento para diabetes tipo 2 Metformina Worst Pills, Best Pills. Março, 2024 | 28 |

Precauções

| | |
|--|----|
| Agonistas de GLP-1: depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas? Prescrire International 2024; 33 [258]: 103-105 | 30 |
| Alguns SSRIs Podem Aumentar o Risco de Arritmia em Pacientes Mais Velhos Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024 | 32 |

Notícias sobre o Covid

As vacinas da Covid-19 e os eventos adversos de interesse especial: Um estudo de coorte multinacional da Global Vaccine Data Network [GVFN] de 99 milhões de indivíduos vacinados (*COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals*)

Faksova K, Walsh D, Jiang Y et al.

Vaccine. 2024;42[9]:2200-2211. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.01.100. (de livre acesso em inglês)

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/107352>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Resumo

Antecedentes: O Projeto Global COVID Vaccine Safety (Segurança Global da Vacina Covid, GCoVS), estabelecido em 2021 sob a multinacional Global Vaccine Data Network™ (GVDN®), facilita a avaliação abrangente da segurança da vacina. Este estudo teve como objetivo avaliar o risco de eventos adversos de interesse especial (adverse events of special interest, AESI) após a vacinação contra a COVID-19 em 10 estabelecimentos em oito países.

Métodos: Usando um protocolo comum, este estudo observacional de coorte comparou as taxas observadas com as taxas esperadas de 13 AESI selecionados em resultados neurológicos, hematológicos e cardíacos. As taxas esperadas foram obtidas pelos locais participantes usando dados de saúde pré-COVID-19 classificados por idade e sexo. As taxas observadas foram relatadas a partir dos mesmos conjuntos de dados de saúde desde o lançamento do programa de vacinação contra a COVID-19. Os AESI que ocorreram até 42 dias após a vacinação com vacinas de mRNA [BNT162b2 e mRNA-1273] e adenovírus-vetor [ChAdOx1] foram incluídos na análise primária. Os riscos foram avaliados comparando as taxas observadas versus as taxas esperadas [OE] com intervalos de confiança de 95%. Potenciais sinais de segurança priorizados

foram aqueles com limite inferior ao intervalo de confiança de 95% [LBCI] maior que 1,5.

Resultados: Os participantes incluíram 99.068.901 indivíduos vacinados. No total, 183.559.462 doses de BNT162b2, 36.178.442 doses de mRNA-1273 e 23.093.399 doses de ChAdOx1 foram administradas nos estabelecimentos participantes durante o período do estudo. Os períodos de risco que seguem esquemas de vacinação homólogos contribuíram com 23.168.335 pessoas-ano de seguimento. Foram observadas taxas de OE com LBCI > 1,5 para a síndrome de Guillain-Barré [2,49, 95% CI: 2,15, 2,87] e trombose do seio venoso cerebral [3,23, 95% CI: 2,51, 4,09] após a primeira dose da vacina ChAdOx1. A encefalomielite disseminada aguda apresentou uma taxa de OE de 3,78 [IC de 95%: 1,52, 7,78] após a primeira dose da vacina mRNA-1273. As taxas de OE para miocardite e pericardite após BNT162b2, mRNA-1273 e ChAdOx1 foram significativamente incrementadas com LBCIs > 1,5.

Conclusão: Essa análise multinacional confirmou sinais de segurança pré-estabelecidos para miocardite, pericardite, síndrome de Guillain-Barré e trombose do seio venoso cerebral. Foram identificados outros potenciais sinais de segurança que requerem investigação suplementar.

Paxlovid: alerta de reações adversas graves quando tomado em combinação com certos imunossupressores

(*Paxlovid: reminder of serious adverse reactions when taken together with certain immunosuppressants*)

EMA, 9 de fevereiro de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-february-2024>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

O comitê de segurança da EMA [PRAC] está alertando os profissionais de saúde sobre o risco de reações adversas graves e potencialmente fatais com o Paxlovid [nirmatrelvir, ritonavir] quando usado em combinação com certos imunossupressores que têm uma margem de dosagem segura pequena [onde pequenas alterações na dose podem levar a reações adversas graves], devido a interações entre medicamentos que reduzem a capacidade do organismo de eliminar esses medicamentos.

O Paxlovid é um medicamento usado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que estão em situação onde o risco da doença se tornar grave seja maior. Os imunossupressores em questão são chamados de inibidores de calcineurina [tacrolimus, ciclosporina] e inibidores de mTOR [everolimus, sirolimus], que reduzem a atividade do sistema imunológico. Eles são usados para tratar determinados transtornos autoimunes ou para evitar a rejeição do corpo de órgãos transplantados.

O Paxlovid somente deve ser administrado em combinação com o tacrolimus, com a ciclosporina, com o everolimus ou com a sirolimus se for possível o monitoramento de perto e regular dos níveis sanguíneos destes medicamentos, para reduzir o risco de interações medicamentosas que causem reações graves. Os profissionais de saúde precisam consultar um grupo multidisciplinar de especialistas para gerenciar a complexidade de tomar esses medicamentos em combinação.

O Paxlovid não deve ser administrado em combinação com medicamentos cuja eliminação do organismo seja altamente dependente de um conjunto de enzimas [proteínas] do fígado, conhecidas como CYP3A, e que também tenham uma margem pequena de dosagem segura. Isso inclui o imunossupressor chamado de ciclosporina. Antes de iniciar o tratamento com Paxlovid, os profissionais de saúde devem pesar cuidadosamente os benefícios potenciais do tratamento com Paxlovid em relação aos riscos de reações adversas graves em caso de administração em combinação com imunossupressores.

O PRAC revisou todas as evidências disponíveis, incluindo relatos de reações adversas graves, algumas das quais fatais, resultantes de interações medicamentosas entre o Paxlovid e esses imunossuppressores. Em vários casos, os níveis sanguíneos desses imunossuppressores cresceram rapidamente para níveis tóxicos, resultando em situações de ameaça a vida. Portanto, o PRAC concordou com uma comunicação direta ao profissional de saúde [DHPC] para alertar os profissionais de saúde do risco

dessas interações, que é conhecido e já está descrito nas informações do produto para este medicamento.

Quando adotado, o DHPC será publicado aos profissionais de saúde pelo detentor da autorização de comercialização, de acordo com um plano de comunicação previamente estabelecido, e publicado na página de comunicação direta com os profissionais de saúde e nos registros nacionais dos Estados Membros da UE.

Medicamentos a Serem Evitados

No caminho do melhor cuidado ao paciente: medicamentos a evitar em 2024

(Towards better patient care: drugs to avoid in 2024)

Prescrire International, 2024; 33 [256]: 50[1]-50[11]

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

- Para deixar mais fácil escolher um tratamento de alta qualidade e evitar danos desproporcionais aos pacientes, a Prescrire publicou sua atualização anual de medicamentos a serem evitados.
- A análise da Prescrire sobre o equilíbrio entre danos e benefícios de um medicamento em uma determinada situação é apoiada por um procedimento rigoroso baseado em: uma pesquisa sistemática e reproduzível da literatura; dados sobre resultados relevantes para o paciente; priorização das evidências de nível mais alto; comparação com o tratamento padrão, se existir algum; e análise dos efeitos adversos do medicamento conhecidos, previsíveis e suspeitos.
- Nossa revisão de 2024 de medicamentos a serem evitados abrange todos os medicamentos examinados pela Prescrire entre 2010 e 2023 que são autorizados na União Europeia ou na França. Ela consiste em 105 medicamentos que são mais danosos do que benéficos em todas as suas indicações aprovadas.
- Na maioria das situações, quando a terapia com medicamentos parece ser o melhor caminho, existem outros medicamentos disponíveis com um melhor equilíbrio entre danos e benefícios. E, em algumas situações, a opção mais prudente é dispensar o tratamento com medicamentos.
- Até mesmo quando os pacientes gravemente enfermos esgotaram todas as outras opções de tratamento, não há justificativa para expô-los a medicamentos com efeitos adversos graves que não demonstraram melhorar os resultados clínicos. Às vezes, é aceitável testar esses medicamentos em ensaios clínicos, desde que os pacientes estejam totalmente cientes das incertezas em torno da relação entre danos e benefícios do medicamento, bem como dos objetivos do ensaio, por meio de discussões adaptadas ao nível de entendimento do paciente. Quando esses pacientes optam por não participar de um ensaio clínico, o apoio adequado e o cuidado sintomático são necessários para ajudar a lidar com a ausência de opções eficazes baseadas em medicamentos que possam melhorar seu prognóstico ou sua qualidade de vida.

Esta é a décima segunda revisão anual consecutiva da Prescrire sobre medicamentos a serem evitados [1,2]. Ela identifica os

medicamentos que são mais perigosos do que benéficos, e inclui referências que dão suporte. O objetivo é facilitar a escolha de tratamentos de alta qualidade e evitar prejudicar os pacientes ou expor eles a riscos desproporcionais. Os medicamentos listados [às vezes somente uma formulação ou uma dose específica] devem ser evitados em todas as situações clínicas para as quais são autorizados na França ou na União Europeia.

Uma metodologia confiável, rigorosa e independente

Quais fontes de dados e metodologias usamos para analisar o equilíbrio de danos e benefícios de um medicamento?

Nossa revisão de 2024 dos medicamentos a serem evitados é baseada nos medicamentos e indicações analisados em nossa edição francesa de 2010 até 2023. Alguns foram examinados pela primeira vez, enquanto outros foram reavaliados à medida que novos dados sobre eficácia ou efeitos adversos ficaram disponíveis.

Um dos principais objetivos das nossas publicações é fornecer aos profissionais de saúde (e, portanto, aos seus pacientes) informações claras, independentes, confiáveis e atualizadas de que precisam, livres de conflitos de interesse e de pressões comerciais ou corporativas.

A Prescrire está estruturada de forma que garanta a qualidade das informações fornecidas aos nossos inscritos. A equipe editorial é composta por uma ampla variedade de profissionais de saúde que trabalham em diversos setores, sem conflitos de interesse. Também contamos com uma ampla rede de revisores externos (especialistas na área relevante, metodologistas e profissionais representativos de nossos leitores), e cada artigo passa por múltiplas verificações e controles de qualidade em cada etapa do processo editorial (veja em Sobre a Prescrire > Como trabalhamos em english. prescrire.org]. Nosso processo editorial é coletivo, como simbolizado pela indicação “©Prescrire”.

A Prescrire também é ferozmente independente. Somos financiados inteiramente por nossos leitores, não fazemos publicidade paga, não recebemos subvenções ou subsídios de qualquer natureza e não temos acionistas. Nenhuma empresa, organização profissional, seguradora, agência governamental ou autoridade de saúde tem qualquer influência financeira (ou alguma influência que seja) no conteúdo de nossas publicações.

Comparação com tratamentos padronizados. O equilíbrio entre danos e benefícios de um medicamento e a escolha das opções de tratamento precisam ser continuamente reavaliados à medida que novos dados sobre eficácia ou efeitos adversos e novos tratamentos se tornam disponíveis.

Alguns medicamentos são úteis em certas situações, oferecendo vantagens em relação a outras opções de tratamento disponíveis, enquanto outros medicamentos são mais perigosos do que benéficos e nunca devem ser utilizados [3].

As avaliações de medicamentos e indicações da Prescrite são baseadas em uma pesquisa sistemática e reproduzível da literatura e na análise coletiva dos dados resultantes por nossa Equipe Editorial, usando um procedimento estabelecido:

– os dados de eficácia são priorizados de forma onde a maior parte do peso seja dada a estudos que forneçam evidências de apoio robustas, como, ensaios duplo-cegos, ensaios randomizados e controlados;

– o medicamento é comparado com o tratamento padrão (que não tem que ser necessariamente um medicamento), quando existir, após a determinação cuidadosa do melhor comparador;

– os resultados analisados são aqueles baseados nos indicadores clínicos de resultado mais relevantes para os pacientes em questão, em vez de critérios substitutos, como marcadores laboratoriais, que não tem se mostrado relacionados com melhorias na qualidade de vida dos pacientes [4,5].

Análise cuidadosa de eventos adversos. Análise cuidadosa dos efeitos adversos. Os efeitos adversos de um medicamento podem ser mais difíceis de analisar, pois geralmente são menos profundamente documentados do que sua eficácia. Essa discrepância tem que ser levada em conta quando é determinado o equilíbrio entre os danos e os benefícios do medicamento.

O perfil de efeitos adversos de cada medicamento é avaliado por meio do exame dos vários sinais de segurança que surgiram durante ensaios clínicos e estudos de farmacotoxicologia em animais, além de considerar sua afiliação farmacológica.

Quando um novo medicamento é aprovado, muitas incertezas persistem. Alguns efeitos adversos raros, mas graves, podem ter sido ignorados durante os ensaios clínicos e podem surgir somente após vários anos de uso rotineiro por um maior número de pacientes [3].

Dados empíricos e experiência pessoal: risco de viés significativo. A avaliação empírica da relação entre danos e benefícios de um medicamento, com base na experiência individual, pode ajudar a direcionar pesquisas futuras, mas está sujeita a um grande viés que reduz consideravelmente o nível de evidência das descobertas [3,4]. Por exemplo, pode ser difícil atribuir um resultado específico a um determinado medicamento, pois outros fatores devem ser levados em conta, inclusive a história natural da doença, o efeito placebo, o efeito de outro tratamento que o paciente pode não ter mencionado, ou uma mudança na dieta ou no estilo de vida. Similarmente, um médico que observa uma melhora em determinados pacientes não tem

como saber quantos pacientes tiveram suas condições pioradas quando receberam o mesmo tratamento [3].

A melhor maneira de minimizar o viés subjetivo causado por avaliações não comparativas obtidas pela simples observação de um pequeno número de pacientes é priorizar os dados experimentais obtidos em pacientes que concordaram em participar de ensaios clínicos, especialmente ensaios duplo-cegos randomizados comparados com tratamentos padronizados [3,4].

Condições sérias sem tratamentos eficazes: os pacientes devem ser informados sobre as consequências das intervenções. Quando confrontados com uma doença grave para qual não existe tratamento eficaz, alguns pacientes optam por dispensar tratamento, enquanto outros estão dispostos a experimentar qualquer medicamento se ele oferecer a menor chance de alívio, seja temporário, apesar do risco de efeitos adversos graves.

Porém, os pacientes nessa situação não devem ser tratados como cobaias. “Ensaios” de medicamentos pertencem à área de pesquisa clínica formal e adequadamente conduzida, e não aos cuidados médicos. É claro que é útil inscrever pacientes em ensaios clínicos, desde que eles estejam cientes dos danos conhecidos ou previsíveis e da natureza incerta dos possíveis benefícios. E os resultados desses ensaios devem ser publicados detalhadamente (sejam eles positivos, negativos ou inconclusivos) para avançar o conhecimento médico.

Contudo, os pacientes devem estar sempre cientes de que eles têm a opção de recusar a participar de um ensaio clínico ou de recusar um tratamento de “última chance” com uma proporção incerta de danos e benefícios. Eles devem ser assegurados de que essas são opções genuínas e que, se recusarem, não serão abandonados, mas continuarão a receber o melhor tratamento disponível. Mesmo que o apoio, a atenção e os tratamentos sintomáticos não tenham o objetivo de curar ou retardar a progressão da doença subjacente, eles são elementos úteis no atendimento ao paciente.

Embora haja muita incerteza em torno do equilíbrio entre danos e benefícios dos medicamentos que estão sendo avaliados em ensaios clínicos, os medicamentos usados nos tratamentos rotineiros devem ter uma relação favorável de danos e benefícios. É de interesse comum que a autorização de comercialização dos medicamentos seja concedida apenas com base na eficácia comprovada em relação ao tratamento padrão, com um perfil de efeitos adversos aceitável na situação em questão, pois, em geral, pouca ou nenhuma informação adicional sobre a eficácia é coletada uma vez concedida a autorização de comercialização [3].

105 medicamentos autorizados que são mais perigosos que benéficos

No início de 2024, 105 dos medicamentos examinados pela Prescrite entre 2010 e 2023, autorizados na França ou na União Europeia, são mais perigosos do que benéficos em todas as suas indicações autorizadas [a].

Eles estão listados, baseados primeiramente na área terapêutica em que são usados, e depois, em ordem alfabética, de acordo com seus nomes internacionais não patenteados [INNs].

Esses 105 medicamentos incluem:

- substâncias ativas com efeitos adversos que, dadas as situações clínicas em que são usados, são desproporcionais aos benefícios que oferecem;
- medicamentos mais antigos que foram superados por medicamentos mais novos com um melhor relação entre danos e benefícios;
- medicamentos recentes que têm uma relação entre danos e benefícios menos favorável do que as opções existentes;
- medicamentos que não têm eficácia alguma comprovada além da de um placebo, mas que apresentam um risco de efeitos adversos particularmente graves.

Para cada medicamento, apresentamos os principais motivos pelos quais ele é considerado a ter uma relação desfavorável entre danos e benefícios, com uma ou mais referências da *Prescrire*, onde os assinantes encontrarão mais detalhes, e as referências externas nas quais nossa análise foi baseada. Quando disponíveis, melhores opções são brevemente mencionadas, assim como as situações (graves ou não graves) em que não existe tratamento adequado.

As diferenças entre a versão deste ano e a versão do ano passado estão detalhadas em “Principais alterações na atualização de 2024 dos medicamentos a serem evitados da *Prescrire*”, na página 50-3.

Cardiologia

- O *aliscireno*, um inibidor da renina redutor da pressão arterial, não demonstrou prevenir eventos cardiovasculares. Ademais, um ensaio em pacientes diabéticos mostrou que o *aliscireno* estava associado a um aumento de eventos cardiovasculares e insuficiência renal (*Prescrire Int* n° 106, 129, 166, 184; *Rev Prescrire* n° 349). É melhor escolher um dos vários medicamentos conhecidos que reduzem a pressão arterial, como um diurético tiazídico ou um inibidor da enzima conversora de angiotensina (angiotensin converting enzyme, ACE).
- O *bezafibrato*, o *ciprofibrato* e o *fenofibrato* são medicamentos redutores de colesterol que não tem eficácia comprovada na prevenção de eventos cardiovasculares. Além disso, todos eles têm inúmeros efeitos adversos, incluindo distúrbios cutâneos, hematológicos e renais (*Prescrire Int* n° 85, 117, 174). Quando o uso de um fibrato é justificado, o *gemfibrozil* é o único com um grau de eficácia comprovado contra as complicações cardiovasculares da hipercolesterolemia, desde que a função renal e os níveis séricos de creatina fosfoquinase sejam monitorados com atenção.
- A *dronedarona*, um antiarrítmico quimicamente relacionado à amiodarona, ele é menos eficaz do que a *amiodarona* na prevenção da recorrência da fibrilação atrial. Além disso, ela tem pelo menos o mesmo número de efeitos adversos graves, em particular distúrbios hepáticos, pulmonares e cardíacos (*Prescrire Int* n° 108, 120, 122; *Rev Prescrire* n° 339). A *amiodarona* é uma opção melhor.
- A *ivabradina*, um inibidor da corrente If cardíaca, pode causar distúrbios visuais, distúrbios cardiovasculares (incluindo o infarto do miocárdio), bradicardia potencialmente severa e outras arritmias cardíacas. Ele não tem vantagens sobre outras opções

disponíveis na angina ou na insuficiência cardíaca (*Prescrire Int* n° 88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n° 403, 413). Os tratamentos estabelecidos que se mostraram eficazes na angina incluem os betabloqueadores ou, como alternativa, os bloqueadores dos canais de cálcio, como a *amlodipina* e o *verapamil*. Existem também opções melhores para a insuficiência cardíaca: uma é abster-se de adicionar outro medicamento a um regime de tratamento otimizado; outra é usar um betabloqueador com impacto comprovado na mortalidade.

- O *nicorandil*, um vasodilatador com eficácia somente sintomática na prevenção da angina de esforço, pode causar ulceração mucocutânea severa [*Prescrire Int* n° 81, 95, 110, 131, 132, 163, 175, 241; *Rev Prescrire* n° 336, 419]. Um nitrato é uma opção melhor para a prevenção de ataques de angina.

- O *olmesartan*, um bloqueador do receptor da angiotensina II (angiotensin II receptor blocker, ARB ou sartan) comercializado isoladamente ou em combinação com *hidroclorotiazida* ou *amlodipina*, não é mais eficaz do que outros ARBs contra as complicações da hipertensão. Assim sendo, pode causar enteropatia do tipo Espru, levando a diarreia crônica (potencialmente severa) e perda de peso, hepatite autoimune e possivelmente um aumento na mortalidade cardiovascular (*Prescrire Int* n° 148, 171, 242; *Rev Prescrire* n° 324, 374). Entre os muitos outros ARBs disponíveis, é melhor escolher *losartana* ou *valsartana*, que não aparentam ter esses efeitos adversos.

- O *ranolazina*, um agente antianginoso com um mecanismo pouco conhecido, provoca efeitos adversos desproporcionais à sua eficácia mínima na redução da frequência dos ataques de angina, incluindo: distúrbios gastrointestinais, distúrbios neuropsiquiátricos, palpitações, bradicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e edema periférico (*Prescrire Int* n° 102; *Rev Prescrire* n° 350; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

- A *trimetazidina*, um medicamento com propriedades incertas, é usada na angina apesar de seu efeito modesto sobre os sintomas (mostrado principalmente em testes de estresse). Além disso, ela pode causar parkinsonismo, alucinações e trombocitopenia (*Prescrire Int* n° 84, 100, 106; *Rev Prescrire* n° 342, 357, 404, 457). É melhor escolher tratamentos para angina com uma relação de dano-benefício mais bem definida: certos betabloqueadores ou, como uma alternativa, bloqueadores dos canais de cálcio, como a *amlodipina* e o *verapamil*.

- O *vernakalante*, um antiarrítmico injetável usado na fibrilação atrial, não tem demonstrado a redução da mortalidade nem da incidência de eventos tromboembólicos e nem cardiovasculares. Seus efeitos adversos incluem várias arritmias (*Prescrire Int* n° 127). A *Amiodarona* é uma escolha mais prudente para a cardioversão farmacológica.

Dermatologia

Alergia

- A *finasterida* 1 mg, um inibidor da 5-alfa reductase, tem eficácia bem modesta contra a calvície de padrão masculino em homens, aumentando ligeiramente a densidade do cabelo na coroa da cabeça (por cerca de 10%), mas somente enquanto o tratamento é mantido. Efeitos adversos notáveis incluem

disfunção sexual (disfunção erétil, distúrbios ejaculatórios, diminuição da libido), depressão, ideação suicida e câncer de mama (*Prescrire Int* n° 175, 196, 248; *Rev Prescrire* n° 335). Quando se opta por uma abordagem farmacológica, o *minoxidil* tópico é menos perigoso, apesar de certas precauções terem que ser tomadas [b].

- A *mequitazina*, um anti-histamínico sedativo com atividade antimuscarínica, autorizado para alergias, tem eficácia somente modesta. No entanto, ela apresenta um risco maior de arritmias cardíacas por prolongamento do intervalo QT do que outros anti-histamínicos, especialmente em pacientes em que a isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 metaboliza o medicamento lentamente (uma característica que os pacientes e os médicos geralmente desconhecem) ou quando coadministrada com medicamentos que inibem a CYP2D6 (*Rev Prescrire* n° 337). Um anti-histamínico “não sedativo” sem atividade antimuscarínica, como a *cetirizina* ou a *loratadina*, é uma opção melhor nessa situação.

- O *pimecrolimus* tópico e o *tacrolimus* tópico, dois imunossuppressores usados no eczema atópico, podem causar câncer de pele e linfoma. Esses efeitos adversos são desproporcionais, já que sua eficácia é pouco diferente da dos corticosteróides tópicos de alta potência (*Prescrire Int* n° 71, 101, 110, 118, 131, 224; *Rev Prescrire* n° 311, 331, 343, 367, 428) [c]. O uso criterioso de um corticosteróide tópico para tratar os sintomas é a melhor opção nessa situação. Não existe quase nenhum outro dado de avaliação para comparação disponível sobre *pimecrolimus* ou *tacrolimus* em pacientes nos quais o corticosteróide tópico falhou.

- A *prometazina* injetável, um anti-histamínico usado para tratar urticária severa, pode causar trombose, necrose da pele e gangrena após extravasamento ou injeção acidental em uma artéria (*Prescrire Int* n° 109). A dexclorfeniramina injetável, que não aparenta ter esses riscos, é uma opção melhor.

- A semente de amendoim em pó, contendo *proteína de amendoim*, tomada por via oral para dessensibilizar pacientes com alergia a amendoim, reduziu a incidência e a intensidade das reações alérgicas ao amendoim em um teste realizado em um hospital. Porém, aumenta a incidência de reações alérgicas na vida cotidiana dos pacientes, incluindo reações que requerem a administração de *adrenalina* (*Prescrire Int* n° 238). Na ausência de uma alternativa melhor, as medidas de primeira escolha ainda são uma dieta que evite o amendoim, acesso a canetas injetoras de *adrenalina* e que os pacientes e seus cuidadores aprendam a usar essas canetas injetoras corretamente.

Diabetes - Nutrição

Diabetes. Vários medicamentos que reduzem a glicose têm uma equidade desfavorável de dano-benefício. Eles reduzem um pouco a glicose no sangue, mas não têm eficácia comprovada contra as complicações do diabetes (eventos cardiovasculares, insuficiência renal, transtornos neurológicos) e têm muitos efeitos adversos. A primeira opção para redução da glicose no diabetes tipo 2 é a *metformina*. Se a *metformina* isoladamente não for suficientemente eficaz, as outras opções a serem consideradas são: continuar usando a *metformina*, em combinação com um agonista do receptor de GLP-1, como *liraglutide* ou *semaglutide* (por injeção subcutânea); ou a adição

de uma gliflozina, como a *dapagliflozina*, para pacientes com insuficiência cardíaca ou comprometimento renal moderado com proteinúria; ou a adição de uma insulina se evitar o ganho de peso não for uma prioridade; ou, alternativamente, aumentar ligeiramente o objetivo de HbA1c.

- As gliptinas (inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)), como *alogliptina*, *linagliptina*, *saxagliptina*, *sitagliptina* e *vildagliptina*, têm um perfil problemático de efeitos adversos que inclui reações graves de hipersensibilidade (anafilaxia e reações cutâneas, como a síndrome de Stevens-Johnson), infecções (do trato urinário e do trato respiratório superior, em particular), pancreatite, penfigoide bolhoso e obstrução intestinal (*Prescrire Int* n° 121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216; *Rev Prescrire* n° 349, 352, 354, 362, 365, 379, 473, 478).

- A *pioglitazona* também tem um perfil problemático de efeitos adversos, incluindo insuficiência cardíaca, câncer de bexiga e fraturas ósseas [*Prescrire Int* n° 129, 160].

Perda de Peso. Atualmente, no início de 2024, nenhum medicamento é capaz de induzir uma perda de peso duradoura sem dano. É melhor focar em mudanças na dieta e na atividade física, com apoio psicológico se for necessário.

- A combinação de *bupropiona* + *naltrexona* contém uma substância quimicamente relacionada a certas anfetaminas [*bupropiona*] e um antagonista dos receptores opioides [veja também *bupropiona* na seção do abandono do tabagismo deste artigo] [*Prescrire Int* n° 164].

- *Orlistat* tem um efeito somente modesto e transitório sobre o peso: os pacientes perderam cerca de 3,5 kg em comparação com o placebo ao longo de 12 a 24 meses, sem evidência de eficácia em longo prazo. Os distúrbios gastrointestinais são muito comuns, enquanto outros efeitos adversos incluem danos ao fígado, hiperoxalúria e fraturas ósseas em adolescentes. *Orlistat* altera a absorção gastrointestinal de muitos nutrientes [vitaminas lipossolúveis A, D, E e K], levando a um risco de deficiência, e também reduz a eficácia de certos medicamentos [hormônios da tireóide, alguns antiepilépticos]. A diarreia severa causada pelo *orlistat* pode reduzir a eficácia dos anticoncepcionais de via oral [*Prescrire Int* n° 57, 71, 107, 110; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*].

Gastroenterologia

- *O ácido obeticólico*, um derivado de ácido biliar autorizado para colangite biliar primária, não melhora a condição de saúde dos pacientes quando usado isoladamente ou em combinação com o *ácido ursodeoxicólico*. Muitas vezes, ele piora os principais sintomas da doença [prurido e fadiga] e parece provocar efeitos adversos hepáticos severos e, às vezes, fatais. Mesmo após o a falha de outros tratamentos, o *ácido obeticólico* é um medicamento a ser evitado [*Prescrire Int* n° 197].

- As argilas medicinais, como *montmorilonita beidelítica*, *diosmectita*, *hidrotalcita* e *caulim*, usadas isoladamente ou em produtos de vários ingredientes para tratar vários distúrbios intestinais, incluindo diarreia, azia e doença do refluxo gastroesofágico, devem ser evitadas porque são naturalmente contaminadas com chumbo. O chumbo tem toxicidade neurológica, hematológica, renal, cardiovascular e reprodutiva, e

a severidade da maioria desses efeitos tóxicos aumenta com a dose à qual os pacientes são administrados [Prescrire Int n° 203; Rev Prescrire n° 429, 430]. Na diarreia, as argilas alteram a aparência das fezes sem reduzir a perda de fluidos ou o consequente risco de desidratação. Na doença do refluxo gastroesofágico não complicada, o tratamento farmacológico parece ajudar e outros medicamentos têm um equilíbrio positivo de dano-benefício, como, por exemplo o uso curto de doses moderadas de um antiácido sem argila, por exemplo, *bicarbonato de sódio + alginato de sódio*.

- Os neurolépticos *domperidona*, *droperidol* e *metopimazina* podem provocar arritmias e morte súbita, e a *domperidona* e a *metopimazina*, no melhor caso, somente aumentam o risco de acidente vascular cerebral isquêmico. Esses efeitos adversos são inaceitáveis, considerando que os sintomas que são usados para tratar [náuseas e vômitos e refluxo gastroesofágico no caso da *domperidona*] e sua fraca eficácia [Prescrire Int n° 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243; Rev Prescrire n° 403, 404]. Outros medicamentos têm uma relação favorável de dano-benefício na doença do refluxo gastroesofágico, como antiácidos sem argila ou, quando os sintomas são severos ou persistentes, *omeprazol* durante algumas semanas no máximo, desde que sua descontinuação seja planejada desde o primeiro momento, explicando ao paciente a importância de mudar para um tratamento diferente se ocorrerem sintomas de abstinência. Nas raras situações em que o tratamento com um neuroléptico antiemético parece ter justificativa, a *metoclopramida* tem uma melhor relação de dano-benefício. A *metoclopramida* também provoca eventos cardíacos graves, mas tem eficácia comprovada contra náuseas e vômitos. Assim sendo, é essencial manter a exposição ao mínimo [usando doses diárias modestas e evitando o uso contínuo], monitorar atentamente os pacientes e levar em conta as interações medicamentosas.

- A *prucaloprida*, uma droga quimicamente relacionada aos neurolépticos, é autorizada para constipação crônica, mas tem eficácia modesta, somente em aproximadamente um em cada seis pacientes. Seu perfil de efeitos adversos é pouco documentado e inclui particularmente transtornos cardiovasculares [palpitações, eventos cardiovasculares isquêmicos, possível prolongamento do intervalo QT], depressão, ideação suicida e teratogenicidade [Prescrire Int n° 116, 137, 175]. Não tem justificativa para expor os pacientes com constipação simples a esses riscos. Se as medidas dietéticas não forem suficientemente eficazes, os laxantes formadores de volume, os laxantes osmóticos ou, muito ocasionalmente, outros laxantes [lubrificantes, estimulantes ou preparações retais], usados com cuidado e com paciência, são opções mais seguras do que a *prucaloprida*.

- A *tintura de ópio*, uma “sopa” que contém uma variedade de constituintes da flor papoula *Papaver somniferum* L., é autorizada para diarreia severa. Como complemento à reidratação, o opioide *loperamida* isolado é uma escolha mais prudente nessa situação do que uma grande variedade de substâncias derivadas da papoula [Rev Prescrire n° 466].

- A pomada de *trinitrato de glicerila* 0,4%, um nitrato autorizado para fissuras anais, não tem eficácia comprovada além de um placebo na cura de fissuras anais crônicas ou no alívio da dor que causada. A dor de cabeça é um efeito adverso muito comum e pode ser severo [Prescrire Int n° 94]. O tratamento da dor

associada à fissura anal é baseado em um analgésico oral como o *paracetamol* e, às vezes, *lidocaína* tópica.

Ginecologia

Endocrinologia

- A *tibolona*, um hormônio sintético esteroide autorizado na terapia de reposição hormonal pós-menopausa, tem propriedades androgênicas, estrogênicas e progestogênicas. Ela apresenta risco de transtornos cardiovasculares, de câncer de mama e de câncer endometrial [Prescrire Int n° 83, 111, 137; Rev Prescrire n° 427]. Quando a terapia hormonal é preferida, apesar de seus efeitos adversos, a opção mais razoável é uma combinação de estrogênio com progestagênio, usada na menor dose possível e pela menor duração de tempo possível.

- O *ulipristal* 5 mg, um antagonista e agonista parcial dos receptores de progesterona, autorizado para miomas uterinos, tem um equilíbrio desfavorável de dano-benefício porque pode causar lesões hepáticas graves, às vezes requerendo transplante de fígado [d]. Quando o tratamento com medicamento parece ser necessário enquanto se aguarda a menopausa ou quando a cirurgia não é uma opção, outras opções menos arriscadas estão disponíveis: a inserção de um dispositivo intrauterino (DIU) *de levonorgestrel* é a primeira escolha; uma alternativa é um progestógeno oral, tomado por um período limitado devido à incerta relação dano-benefício de um tratamento que dure mais do que poucos meses [Prescrire Int n° 198, 225, 231; Rev Prescrire n° 418].

Doenças Infecciosas

- A *moxifloxacina*, um antibiótico fluoroquinolona que é da mesma eficácia do que outros antibióticos de sua classe, pode causar necrólise epidérmica tóxica e hepatite fulminante, e também foi associada a um risco maior de transtornos cardíacos [Prescrire Int n° 62, 103, 117; Rev Prescrire n° 371]. Outra fluoroquinolona, como a *ciprofloxacina* ou a *ofloxacina*, é uma melhor opção.

Neurologia

Doença de Alzheimer. Os medicamentos disponíveis no início de 2024 para a doença de Alzheimer têm somente uma eficácia mínima e transitória. Eles também são difíceis de gerir devido aos seus efeitos adversos desproporcionais e às múltiplas interações com outros medicamentos. Nenhum dos medicamentos disponíveis demonstrou retardar a progressão em direção da dependência, mas todos apresentam risco de efeitos adversos ameaçadores da vida e interações medicamentosas perigosas [Prescrire Int n° 128, 150; Rev Prescrire n° 363]. As prioridades na gestão da doença de Alzheimer são ajudar a organizar a vida diária do paciente, manter o paciente ativo e oferecer apoio e ajuda aos cuidadores e membros da família. Na França, quando o sistema nacional de seguro de saúde parou de reembolsar os medicamentos para a doença de Alzheimer, nenhum aumento no número de consultas ou nas taxas de exposição a medicamentos psicotrópicos foi observado entre os pacientes que já haviam sido expostos regularmente a pelo menos um desses medicamentos removidos da lista [Prescrire Int n° 228].

- Os inibidores da colinesterase *donepezil*, *galantamina* e *rivastigmina* podem provocar transtornos gastrointestinais, incluindo vômitos às vezes severos, transtornos

neuropsiquiátricos e transtornos cardíacos, incluindo transtornos do ritmo e da condutância, bradicardia, desmaio e síncope. *O donepezil* também pode causar comportamento sexual compulsivo [Prescrire Int n° 162, 166, 192, 204, 243; Rev Prescrire n° 337, 340, 344, 349, 398, 416].

- *A memantina*, um antagonista do receptor de glutamato NMDA, pode causar transtornos neuropsiquiátricos (alucinações, confusão, tontura ou dor de cabeça), às vezes levando a comportamento violento, convulsões, transtornos psicóticos, assim como insuficiência cardíaca ou bradiarritmia [Prescrire Int n° 204, 225, 227; Rev Prescrire n° 359, 398].

Esclerose múltipla. O tratamento padrão “modificador de doença” para a esclerose múltipla é o *interferon beta*, apesar de suas limitações e de muitos efeitos adversos. O equilíbrio entre danos e benefícios dos outros tratamentos “modificadores de doença” não é melhor e, às vezes, é claramente desfavorável. Isso se aplica particularmente a três imunossupressores que têm efeitos adversos desproporcionais e devem ser evitados.

- *O alemtuzumabe*, um anticorpo monoclonal anti-linfócito, tem eficácia incerta e não tem nenhuma vantagem demonstrada comparado ao *interferon beta-1a*. Ele tem muitos efeitos adversos graves e às vezes fatais, em particular: reações relacionadas à infusão (incluindo fibrilação atrial e hipotensão), infecções, transtornos autoimunes frequentes (incluindo transtornos autoimunes da tireoide, púrpura trombocitopênica imune, citopenia, nefropatia e hepatite), infarto do miocárdio, hemorragia pulmonar, acidente vascular cerebral e dissecação arterial cervicocéfálica [Prescrire Int n° 158, 218; Rev Prescrire n° 384, 428].

- *O natalizumabe*, outro anticorpo monoclonal, pode levar a infecções oportunistas potencialmente fatais, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva, reações de hipersensibilidade potencialmente graves e dano ao fígado [Prescrire Int n° 122, 158, 182; 183; Rev Prescrire n° 330, 464].

- *A teriflunomida*, um imunossupressor, tem eficácia incerta e não tem vantagens demonstradas sobre o *interferon beta-1a*. Ele apresenta efeitos adversos graves e potencialmente fatais, incluindo dano ao fígado, leucopenia e infecções. Também apresenta risco de neuropatia periférica [Prescrire Int n° 158, 253; Rev Prescrire n° 482].

Outros. Alguns outros medicamentos usados particularmente em uma forma severa de epilepsia, enxaqueca, comprometimento cognitivo, vertigem, claudicação intermitente e doença de Parkinson também devem ser evitados.

- *A flunarizina* e a *oxetorona*, dois neurolépticos usados para prevenir ataques de enxaqueca, têm, no melhor dos casos, uma eficácia somente modesta [a *flunarizina* previne cerca de um ataque a cada dois meses], mas podem causar transtornos extrapiramidais, transtornos cardíacos e aumento de peso [Rev Prescrire n° 321, 359]. *A oxetorona* também causa diarreia crônica [Prescrire Int n° 193]. Outras opções, como o *propranolol*, são preferíveis.

- *O Ginkgo biloba*, usado no comprometimento cognitivo em adultos mais velhos, não tem eficácia comprovada além de

placebo, mas pode causar hemorragia, transtornos gastrointestinais, transtornos cutâneos, convulsões, reações de hipersensibilidade e, possivelmente, arritmias [Prescrire Int n° 205, 224; Rev Prescrire n° 365]. *O Ginkgo biloba* também é utilizado para insuficiência venosa, como parte de uma combinação de dose fixa com *heptaminol* e *troxerrutina*, mas sua eficácia nessa indicação, não é melhor [Rev Prescrire n° 413]. Não existem medicamentos com um equilíbrio favorável de dano-benefício nessas situações.

- *O naftidrofuryl*, um “vasodilatador” autorizado para claudicação intermitente associada à doença arterial periférica, aumenta a distância do caminhar em poucas dezenas de metros, mas pode causar dor de cabeça, esofagite, ulceração na boca, transtornos de pele, pedras nos rins e transtornos hepáticos potencialmente severos [Prescrire Int n° 192; Rev Prescrire n° 427, 459]. Um programa físico de caminhada é um tratamento eficaz e menos arriscado.

- *O piracetam*, um “psicoestimulante”, é autorizado para uso em várias situações clínicas, incluindo vertigem, comprometimento cognitivo ou neurosensorial em adultos de maior idade, dislexia em crianças e mioclonia de origem cortical. A eficácia do *piracetam* nessas situações não é estabelecida, mas ele pode provocar hemorragia, nervosismo, agitação e aumento de peso [Rev Prescrire n° 294, 342, 443]. Nenhum medicamento é conhecido por ter uma relação de dano-benefício favorável para vertigem, comprometimento cognitivo ou neurosensorial ou dislexia. Os medicamentos antiepilépticos *ácido valproico* e *clonazepam* são opções para mioclonia cortical.

- *O tolcapone*, um inibidor antiparkinsoniano de COMT, pode causar dano ao fígado com risco de morte [Prescrire Int n° 82; Rev Prescrire n° 330]. Quando estiverem esgotadas outras opções de tratamento, o *entacapone* é melhor opção.

Oncologia- Transplantes

Hematologia

- *O defibrotide*, um antitrombótico autorizado para doença veno-oclusiva hepática severa após transplante de células-tronco hematopoéticas, não teve maior eficácia na redução da mortalidade ou na indução de remissão completa da doença do que o tratamento sintomático em um ensaio não cego, porém provoca hemorragias às vezes fatais [Prescrire Int n° 164]. Uma opção mais prudente seria concentrar-se em medidas preventivas e tratamentos sintomáticos.

Antineoplásicos. Vários medicamentos antineoplásicos têm uma relação claramente desfavorável de dano-benefício. Eles são frequentemente autorizados para situações em que outros tratamentos parecem ser ineficazes. Quando a exposição a medicamentos altamente tóxicos não é justificada por benefícios comprovados, focar no tratamento sintomático adequado e na preservação da qualidade de vida, é uma opção prudente.

- *A mifamurtida* é autorizada em combinação com outros medicamentos quimioterápicos para osteossarcoma, mas não é demonstrado que ela prolongue a sobrevivência e pode provocar reações graves de hipersensibilidade, derrames pleurais e pericárdicos, efeitos adversos neurológicos e perda de audição [Prescrire Int n° 115; Rev Prescrire n° 341]. É mais prudente propor quimioterapia sem a *mifamurtida*.

- *O nintedanibe*, um inibidor da tirosina quinase com atividade antiangiogênica, autorizado em combinação com *docetaxel* para certos tipos de câncer de pulmão de células não pequenas, não demonstrou prolongar a sobrevivência. Pode provocar lesão hepática e muitos efeitos adversos severos devido ao seu efeito inibitório sobre a angiogênese, incluindo tromboembolismo venoso, sangramento, hipertensão, perfurações gastrointestinais e dificuldade na cicatrização de feridas [*Prescrire Int* n° 173].

- Não foi demonstrado que *o panobinostat* prolongue a sobrevivência no mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Ele provoca muitos efeitos adversos, frequentemente graves, que afetam as funções vitais, precipitando a morte de muitos pacientes [*Prescrire Int* n° 176].

- *O roxadustat*, autorizado para uso em anemia associada à doença renal crônica, não tem maior eficácia na correção da anemia do que as epoetinas, em geral, mas parece aumentar a mortalidade, especialmente em pacientes em diálise. Seu perfil de efeitos adversos aparenta ser semelhante ao das epoetinas, mas vários efeitos potencialmente graves parecem mais frequentes, particularmente: trombose do acesso vascular (essencial para a realização de diálise), sepse e transtornos hepáticos [*Prescrire Int* n° 425; *Rev Prescrire* n° 475]. A epoetina permanece como a melhor opção.

- *A trabectedina* não mostrou eficácia tangível em ensaios comparativos em câncer de ovário ou sarcoma de tecidos moles, mas tem efeitos adversos gastrintestinais, hematológicos, hepáticos e musculares muito frequentes e severos [*Prescrire Int* n° 102, 115, 229; *Rev Prescrire* n° 360, 426]. Não é sensato combinar a *trabectedina* com a quimioterapia à base de platina para o câncer de ovário. Quando a quimioterapia é ineficaz em pacientes com sarcoma de tecidos moles, é melhor se concentrar em tratamentos sintomáticos para limitar as consequências clínicas da doença.

- Não foi demonstrado que *o vandetanibe* prolongue a sobrevivência em pacientes com câncer medular de tireoide metastático ou inoperável. Pacientes em número além do aceitável foram perdidos no acompanhamento em ensaios controlados por placebo para mostrar um aumento na sobrevivência livre de progressão. Efeitos adversos graves (diarreia, pneumonia, hipertensão) ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. Existe também um risco de doença pulmonar intersticial, torsade de pointes e morte súbita [*Prescrire Int* n° 131; *Rev Prescrire* n° 408].

- *A vinflunina* tem eficácia incerta no câncer de bexiga avançado ou metastático. Um ensaio clínico demonstrou evidências fracas de que *a vinflunina* prolongue a sobrevivência mediana em dois meses, no melhor dos casos, quando comparado com o tratamento sintomático. Existe um alto risco de efeitos adversos hematológicos (incluindo anemia aplástica) e um risco de infecções graves e transtornos cardiovasculares (torsade de pointes, infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica), às vezes resultando em morte [*Prescrire Int* n° 112; *Rev Prescrire* n° 360].

Dor- Reumatologia

Certos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides.

Embora os anti-inflamatórios não esteróides (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs,) tenham um perfil de efeitos adversos semelhante, alguns expõem os pacientes a menos riscos do que outros. Quando *o paracetamol* se mostra inadequado, as opções menos arriscadas são *o ibuprofeno* e *o naproxeno*, desde que a exposição dos pacientes seja limitada (seja usando doses diárias modestas e evitando o uso contínuo).

- *O aceclofenaco* e *o diclofenaco* de via oral causam mais efeitos adversos cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca) e mais mortes cardiovasculares do que outros NSAIDs de igual eficácia [*Prescrire Int* n° 167, 210; *Rev Prescrire* n° 362, 374].

- Os inibidores da Cox-2 [coxibs], ou seja, *celecoxibe*, *etoricoxibe* e *parecoxibe*, foram associados a um excesso de eventos cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio e trombose) e a reações cutâneas quando comparados com outros NSAIDs de igual eficácia [*Prescrire Int* n° 167; *Rev Prescrire* n° 344, 361, 374, 409].

- *O gel cetoprofeno* causa mais reações de fotossensibilidade (eczema, erupção bolhosa) do que outros NSAIDs tópicos de igual eficácia [*Prescrire Int* n° 109, 137, 193].

- *O meloxicam*, *o piroxicam* e *o tenoxicam*, quando usados sistemicamente, expõem os pacientes a um risco maior de transtornos gastrintestinais e cutâneos (incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica), mas não tem maior eficácia do que outros NSAIDs [*Prescrire Int* n° 212; *Rev Prescrire* n° 321].

“**Relaxantes musculares**”. Vários medicamentos usados como relaxantes musculares não têm eficácia comprovada além do efeito placebo, mas expõem os pacientes ao risco de efeitos adversos às vezes severos. Um analgésico eficaz é uma melhor opção, sendo *o paracetamol* a primeira escolha, tomado na dosagem apropriada, ou *o ibuprofeno* ou *o naproxeno* como alternativas.

- *A mefenesina de via oral* pode causar sonolência, náusea, vômito, reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea e choque anafilático), abuso e dependência; *a mefenesina* pomada pode provocar reações adversas cutâneas severas, incluindo eritema multiforme e pustulose exantemática generalizada aguda [*Prescrire Int* n° 125, 138; *Rev Prescrire* n° 414, 430].

- *O metocarbamol* tem muitos efeitos adversos, em particular transtornos gastrintestinais e cutâneos (incluindo angioedema) [*Rev Prescrire* n° 282, 338, 468, 480].

- *O tiocolchicosídeo*, que é relacionado à *colchicina*, pode causar diarreia, dor no estômago, fotodermatose e possivelmente convulsões, e é genotóxico e teratogênico [*Prescrire Int* n° 168; *Rev Prescrire* n° 282, 313, 321, 367, 400, 412].

Osteoartrite. Alguns medicamentos autorizados por seus supostos efeitos no processo que resulta na osteoartrite devem ser evitados porque têm efeitos adversos significativos, mas

nenhuma eficácia comprovada além do efeito placebo. Até o início de 2024, não há nenhum medicamento conhecido por ter uma eficácia contra a degeneração das articulações que também tenham uma relação favorável de dano-benefício.

- A *diacereína* pode causar transtornos gastrointestinais (incluindo sangramento gastrointestinal e melanose coli), angioedema e hepatite [Prescrire Int n° 159; Rev Prescrire n° 282, 321].

- A *glucosamina* pode provocar reações alérgicas (angioedema, nefrite intersticial aguda) e hepatite [Prescrire Int n° 84, 137; Rev Prescrire n° 380].

Osteoporose. Dois medicamentos usados na osteoporose têm uma relação desfavorável de dano-benefício. Quando os tratamentos não medicamentosos com a suplementação de *cálcio* e *vitamina D* são insuficientemente eficazes, o *ácido alendrônico* ou o *raxoxifeno*, como alternativa, têm uma melhor relação dano-benefício na redução da incidência de fraturas clínicas, embora tenham limitações consideráveis. Não existe nenhum tratamento medicamentoso satisfatório conhecido para a “perda óssea”.

- O *denosumabe* 60 mg tem eficácia muito modesta na prevenção de fraturas osteoporóticas e não tem nenhuma eficácia para “perda óssea” no câncer de próstata [e]. Esse anticorpo monoclonal apresenta um risco desproporcional de efeitos adversos, incluindo dores nas costas, dores nos músculos e dores nos ossos, múltiplas fraturas após a descontinuação do medicamento, osteonecrose, disfunção imunológica e infecções graves (incluindo endocardite) devido a seus efeitos imunossupressores [Prescrire Int n° 117, 130, 168, 198].

- O *romosozumabe* é autorizado para osteoporose severa em mulheres na pós-menopausa, baseado em um ensaio em alguns milhares de mulheres que mostrou um risco um pouco menor de fraturas clínicas do que com o *ácido alendrônico*. Esse pequeno ganho deve ser pesado contra um possível aumento no risco de eventos cardiovasculares, com maior mortalidade entre pacientes com 75 anos ou mais [Prescrire Int n° 223].

Outros. Alguns outros medicamentos usados para tipos específicos de dor ou em reumatologia devem ser evitados.

- A *capsaicina*, um extrato de pimenta vermelha autorizado em forma de adesivo (Qutenza®) para dor neuropática, têm eficácia pouco melhor do que o placebo, mas pode provocar irritação, dor severa e queimaduras de segundo grau [Prescrire Int n° 108, 180; Rev Prescrire n° 425, 455]. A *capsaicina* permanece como uma escolha irracional mesmo quando os medicamentos sistêmicos para dor ou locais, como os emplastos medicados com *lidocaína*, falham em proporcionar um alívio adequado.

- A combinação de *colchicina* + *pó de ópio* + *tiemônio* tem uma relação desfavorável de dano-benefício, notadamente em ataques de gota e pericardite aguda, porque a ação do *pó de ópio* e do *tiemônio* pode mascarar o início da diarreia, que é um sinal precoce de overdose potencialmente fatal de *colchicina* [Prescrire Int n° 147, 211]. Um anti-inflamatório não esteróide ou um corticosteróide como alternativa é uma melhor opção para ataques de gota.

- A *quinina*, autorizada para câibras, pode ter efeitos adversos que ameaçam a vida, incluindo reações anafiláticas, efeitos hematológicos (incluindo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose e pancitopenia) e arritmia cardíaca. Esses efeitos adversos são desproporcionais tendo em vista sua eficácia baixa [Prescrire Int n° 188; Rev Prescrire n° 337, 344]. Não existem medicamentos com uma relação favorável de dano-benefício para pacientes com câibras. O alongamento regular pode ser benéfico [Rev Prescrire n° 362] [f].

Psiquiatria -Dependência

Medicamentos para a depressão. Vários medicamentos autorizados para depressão apresentam um risco maior de efeitos adversos severos do que outros, sem oferecerem uma maior eficácia. Em geral, os antidepressivos têm uma eficácia somente modesta e geralmente demoram para fazer efeito. É melhor escolher um dos antidepressivos com um histórico de uso mais longo e um perfil de efeitos adversos adequadamente documentado.

- A *agomelatina* não tem eficácia comprovada além do efeito placebo, mas pode causar hepatite e pancreatite, suicídio e comportamento agressivo, rabdomiólise e severas reações adversas cutâneas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson [Prescrire Int n° 104, 136; Rev Prescrire n° 397, 419, 432].

- O *citalopram* e o *escitalopram* são os chamados antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina [SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors] que expõem os pacientes a uma maior incidência de prolongamento de QT, de torsade de pointe e de morte súbita do que outros SSRIs, assim como a piores resultados em casos de overdose [Prescrire Int n° 170, 174, 221; Rev Prescrire n° 369].

- A *duloxetina*, o *milnaciprano* e a *venlafaxina* são inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (norepinefrina) que, além de provocarem os efeitos adversos dos antidepressivos SSRIs, apresentam risco de transtornos cardíacos devido à sua atividade noradrenérgica, incluindo hipertensão, taquicardia, arritmia e prolongamento de QT. Além disso, a overdose de *venlafaxina* está associada a um alto risco de parada cardíaca [Prescrire Int n° 131, 170, 206, 250; Rev Prescrire n° 338; Interactions Médicamenteuses Prescrire]. A *duloxetina* também pode causar hepatite e reações de hipersensibilidade com efeitos cutâneos severos, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson [Prescrire Int n° 85, 100, 111, 142; Rev Prescrire n° 384].

- A *esketamina* em forma de spray nasal é autorizada para uso em depressão “resistente ao tratamento” e depressão com alto risco de suicídio, mas sua eficácia é bastante incerta. Seus efeitos adversos neuropsiquiátricos são comuns e incluem sintomas dissociativos. Um aumento no risco de suicídio foi relatado nas semanas seguintes ao tratamento. É provável que haja dependência e uso impróprio [Prescrire Int n° 222, 238]. Nestas duas difíceis situações clínicas, é mais prudente considerar outras opções menos perigosas, mesmo que a eficácia seja incerta, por exemplo: psicoterapia, às vezes com internação; aumentar a dose do antidepressivo; ou mudança para um antidepressivo de uma classe farmacológica diferente.

- A *tianeptina*, um medicamento sem eficácia comprovada além do placebo, pode causar hepatite, reações cutâneas que ameaçam

a vida (incluindo erupção cutânea com bolhas) e dependência [Prescrire Int n° 127, 132; Rev Prescrire n° 349].

Outros medicamentos psicotrópicos. Alguns outros medicamentos psicotrópicos têm efeitos adversos inaceitáveis:

- A *dapoxetine*, denominada um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), é usada para insatisfação sexual relacionada à ejaculação precoce. Seus efeitos adversos são desproporcionais à sua eficácia bem modesta e incluem comportamento agressivo, síndrome da serotonina e síncope [Prescrire Int n° 105; Rev Prescrire n° 355]. Uma abordagem psicológica e comportamental, ou a aplicação da combinação anestésica *lidocaína + prilocaína* na glândula do pênis são melhores opções nessa situação [Prescrire Int n° 197].

- A *etifoxina* não tem eficácia comprovada contra a ansiedade além do efeito placebo, mas pode causar hepatite e reações de hipersensibilidade severas, incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos [drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS], síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica [Prescrire Int n° 136, 242; Rev Prescrire n° 349, 376, 445, 458]. Quando um medicamento ansiolítico tem justificativa, um benzodiazepínico, usado pela menor duração possível, é a melhor escolha. É aconselhável discutir com o paciente quando e como o medicamento será descontinuado na hora de prescrever, para reduzir os riscos associados ao uso prolongado.

Pneumologia - ORL (otorrinolaringologia)

Tosse. Vários medicamentos usados para aliviar a tosse, uma patologia às vezes incômoda, porém de menos importância, têm efeitos adversos desproporcionais. Quando a terapia medicamentosa para a tosse parece ter justificativa, o opioide *dextrometorfano* é uma opção, apesar de suas limitações [Rev Prescrire n° 358, 391].

- O *ambroxol* e a *bromexina*, mucolíticos autorizados para tosse e dor de garganta, não têm eficácia comprovada além do efeito placebo. Porém, eles apresentam risco de reações anafiláticas e reações cutâneas graves, às vezes fatais, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica [Prescrire Int n° 159, 184, 192; Rev Prescrire n° 462].

- A *oxomemazina* é um anti-histamínico sedativo da classe das fenotiazinas com atividade antimuscarínica e propriedades neurolépticas. Seus efeitos adversos são desproporcionais para um medicamento usado para aliviar os sintomas de tosse [Rev Prescrire n° 334, 386, 462; Interactions Médicamenteuses Prescrire].

- A *pentoxiverina*, um supressor de tosse de ação central, pode causar transtornos cardíacos, incluindo prolongamento de QT, e reações alérgicas sérias [Prescrire Int n° 208; Rev Prescrire n° 462].

Dor de garganta. Quando um medicamento parece ser necessário para aliviar a dor de garganta, em combinação com medidas não medicamentosas, como beber água ou chupar bala, a melhor opção é o *paracetamol*, tomado na dosagem apropriada.

- A *alfa-amilase*, uma enzima que não tem eficácia comprovada contra a dor de garganta além do efeito placebo, pode causar transtornos cutâneos ou alérgicos às vezes severos, incluindo urticária, prurido, angioedema, erupção maculopapular e eritema [Rev Prescrire n° 426].

Outros. Vários outros medicamentos usados em transtornos pulmonares ou transtornos de ENT devem ser evitados.

- Os descongestionantes orais ou nasais *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *pseudoefedrina* e *tuaminoheptano*, assim como a *fenilefrina* e a *xilometazolina*, são vasoconstritores simpaticomiméticos [g]. Eles podem causar transtornos cardiovasculares graves e até mesmo fatais (crise hipertensiva, acidente vascular cerebral e arritmias, incluindo fibrilação atrial), assim como colite isquêmica e neuropatia óptica isquêmica. Esses efeitos adversos são inaceitáveis para medicamentos indicados para sintomas menores e que se resolvem rapidamente com o passar do tempo, como os associados ao resfriado comum [Prescrire Int n° 136, 172, 178, 183, 208, 231; Rev Prescrire n° 312, 342, 345, 348, 361, 424].

- O manitol em pó para inalação, autorizado como mucolítico para pacientes com fibrose cística, apesar da falta de evidências convincentes de eficácia, pode causar broncoespasmo e hemoptise [Prescrire Int n° 148]. É melhor escolher outros mucolíticos, como a *dornase alfa*, na ausência de uma alternativa que seja melhor.

- O *nintedanibe*, um inibidor da tirosina quinase com atividade antiangiogênica, não demonstrou melhorar os resultados clínicos em nenhuma de suas indicações autorizadas: vários tipos de fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica. Pode provocar lesão hepática e muitos efeitos adversos severos devido ao seu efeito inibitório sobre a angiogênese, incluindo tromboembolismo venoso, sangramento, hipertensão, perfuração gastrointestinal e cicatrização de feridas debilitada [Prescrire Int n° 173, 231, 237]. É melhor se concentrar em tratamentos sintomáticos, apesar de suas limitações.

- O *roflumilast*, um inibidor da fosfodiesterase tipo 4 com efeitos anti-inflamatórios, não demonstrou reduzir a mortalidade ou melhorar a qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica severa (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Além disso, ele pode provocar efeitos adversos gastrointestinais, perda de peso, transtornos psiquiátricos (incluindo depressão e suicídio) e, possivelmente, câncer [Prescrire Int n° 134, 176]. Apesar de suas limitações, o tratamento desses pacientes é baseado principalmente em broncodilatadores inalatórios, às vezes com um corticosteroide inalatório e, possivelmente, terapia com oxigênio.

Abandono do Tabagismo

- A *bupropiona*, uma anfetamina autorizada para o abandono do tabagismo, tem a mesma eficácia que a *nicotina*, mas pode causar transtornos neuropsiquiátricos (incluindo agressividade, depressão e ideação suicida), reações alérgicas potencialmente severas (incluindo angioedema e síndrome de Stevens-Johnson), dependência e defeitos cardíacos congênitos em crianças expostas à droga no útero [Prescrire Int n° 126, 131; Rev Prescrire n° 221, 377]. Quando é necessário um medicamento

para ajudar a parar de fumar, a nicotina é a melhor escolha, apesar de suas limitações.

Urologia

• *O polissulfato de pentosana* de via oral, um derivado da heparina autorizado para a síndrome da dor na bexiga (cistite intersticial), tem eficácia incerta no alívio dos sintomas dessa condição e apresenta efeitos adversos graves, incluindo maculopatia pigmentar com alterações visuais e trombocitopenia imunomediada com um risco consequente de trombose arterial [Prescrire Int n° 204; Rev Prescrire n° 443, 477]. Na ausência de uma alternativa melhor, é mais prudente oferecer a esses pacientes medicação analgésica e medidas não medicamentosas com baixo risco de efeitos adversos, como aplicar calor ou frio na bexiga ou no períneo e evitar alimentos ou atividades que exacerbam os sintomas.

Colocando os pacientes em primeiro lugar

Nossa análise mostra que a relação dano-benefício dos medicamentos listados acima é desfavorável em todas as suas indicações autorizadas (salvo algumas exceções, explicadas na nota ao final). Mesmo assim, alguns são comercializados há muitos anos e são de uso comum. Da perspectiva dos pacientes, qual é a justificativa possível para expô-los a medicamentos que têm mais efeitos adversos do que outros medicamentos pertencentes à mesma classe farmacológica ou outros medicamentos igualmente eficazes? E como pode ser justificada a exposição dos pacientes a um medicamento com efeitos adversos severos, quando não foi demonstrado que ele é mais eficaz do que um placebo ou que o medicamento traz resultados clínicos relevantes para o paciente?

Os profissionais de saúde precisam remover de sua lista de tratamentos úteis esses medicamentos, que as empresas farmacêuticas persistem em promover. Mas os órgãos reguladores e as autoridades de saúde também devem tomar medidas concretas para proteger os pacientes e promover o uso de tratamentos que tenham um equilíbrio aceitável de dano-benefício. Não há nenhuma razão válida para que esses medicamentos, que são mais perigosos que benéficos, continuem com suas autorizações de comercialização.

Notas

a- *O nintedanibe* foi mencionado duas vezes nesta revisão, no câncer de pulmão [Vargetef^o] e na fibrose pulmonar idiopática [Ofev^o], mas foi contado somente como um dos 105 medicamentos a serem evitados.

b- *A finasterida 5 mg* às vezes é uma opção na hiperplasia prostática benigna, quando os bloqueadores dos receptores alfa-1-adrenérgicos proporcionam alívio insuficiente dos sintomas da urina, são inadequados ou provocam efeitos adversos inaceitáveis [Prescrire Int n° 248].

c- *O tacrolimus* de via oral ou injetável é um imunossupressor de padrão para receptores de transplante e, nessa situação, sua relação de dano-benefício é claramente favorável.

d- *Na anticoncepção pós-coital*, o ulipristal é tomado em uma dose única de 30 mg [EllaOne^o]. Embora não haja evidência de risco de hepatite quando usado dessa forma, o levonorgestrel seria uma escolha mais cuidadosa nessa situação, especialmente porque as interações entre o ulipristal e os anticoncepcionais hormonais podem reduzir a eficácia do ulipristal ou do anticoncepcional [Prescrire Int n° 198, 212].

e- *Uma apresentação de denosumabe* com dose de 120 mg é autorizada em várias situações, inclusive em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos. Nessa situação, o denosumabe é somente uma de várias opções, mas seus danos não excedem claramente seus benefícios [Prescrire Int n° 130].

f- *O quinino* às vezes é útil para certos pacientes com malária [Prescrire Int n° 145].

g- *A fenilefrina para uso ocular* é às vezes uma opção se usado como midriático [Rev Prescrire n° 387].

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2023” *Prescrire Int* 2023; 32 [245]: 50-53 [full version: 11 pages], free to download at english.prescrire.org.
2. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid” *Prescrire Int* 2013; 22 [137]: 108-111.
3. Prescrire Rédaction “Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?” *Rev Prescrire* 2013; 33 [360]: 792-795.
4. Prescrire Editorial Staff “Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient” *Prescrire Int* 2014; 23 [154]: 274-277.
- 5- Prescrire Editorial Staff “Treatment goals: discuss them with the patient” *Prescrire Int* 2012; 21 [132]: 276-278.

Principais mudanças na atualização de 2024 dos medicamentos a evitar da Prescrire

A Prescrire atualiza sua revisão de medicamentos a serem evitados todos os anos, no interesse de melhorar o atendimento ao paciente.

Nenhum novo medicamento a ser evitado foi adicionado à nossa revisão de 2024. Porém, ela ainda inclui um grande número de medicamentos que são mais perigosos do que benéficos, indicando que as autoridades de saúde não estão fazendo o suficiente para proteger pacientes. Diante dessa situação, esta revisão tem o objetivo fornecer informações cruciais para ajudar os profissionais de saúde a evitarem administrar aos pacientes medicamentos que carregam riscos desproporcionais. Ela também sugere opções terapêuticas mais seguras, quando elas existirem.

A revisão da Prescrire sobre os medicamentos a serem evitados para fornecer um atendimento de melhor qualidade também serve como uma base sólida para determinadas análises. Por exemplo, acadêmicos australianos usaram os medicamentos a serem evitados da Prescrire para analisar os medicamentos autorizados no mercado australiano em 2019 [Prescrire Int n° 254]. Nossa revisão também tornou possível a fácil identificação de medicamentos que não justificavam seu lugar na lista de medicamentos “essenciais”, publicada pelo Ministério da Saúde da França em meados de 2023 [Rev Prescrire n° 478].

As principais diferenças entre 2023 e 2024 estão destacadas abaixo. (Main changes in the 2024 update of Prescrire’s drugs to avoid) *Prescrire International*, 2024; 33 (256): 50(3)

A teriflunomida de volta entre os medicamentos a serem evitados pela Prescrire. A *teriflunomida* é um imunossupressor autorizado para uso na esclerose múltipla. Ela foi removida dos medicamentos a serem evitados pela Prescrire enquanto avaliamos sua relação de dano-benefício em uma nova indicação: crianças com 10 anos ou mais. A análise dos dados da avaliação

clínica demonstrou que o equilíbrio de dano-benefício da *teriflunomida* também é desfavorável em crianças. Assim sendo, ela está novamente entre os medicamentos a serem evitados da Prescrire, a fim de proporcionar um atendimento de melhor qualidade.

Três medicamentos não estão mais entre os medicamentos a serem evitados pela Prescrire: a fenfluramina, a folcodina e o tixocortol em forma de spray bucal. A *fenfluramina* é uma anfetamina que não está mais entre os medicamentos a serem evitados pela Prescrire, enquanto avaliamos sua relação dano-benefício em uma nova indicação autorizada, a síndrome de Lennox-Gastaut em crianças. Ela ainda deve ser evitada como adição à terapia antiepiléptica na síndrome de Dravet, uma forma rara e grave de epilepsia infantil [Prescrire Int n° 233].

Dois medicamentos não são mais marcados como medicamentos a serem evitados porque não são mais comercializados na França (nem na Bélgica nem na Suíça) e não receberam autorização de comercialização em nenhuma outra parte da Europa por meio do

Pregabalina: evite seu uso para convulsões focais e transtorno de ansiedade generalizada, assim como para dor neuropática

(*Pregabalin: avoid its use for focal seizures and generalised anxiety disorder, just as for neuropathic pain*)

Prescrire International 2024; 33 [257]: 73

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

- Com base nos dados disponíveis em 2023, existem opções melhores do que a *pregabalina* para convulsões focais e transtorno de ansiedade generalizada, assim como para a dor neuropática.

Quando foi comercializada pela primeira vez nos anos 2000, a *pregabalina* parecia ser essencialmente uma resposta da Pfizer para enfrentar a chegada iminente de versões genéricas da *gabapentina*, que tem uma estrutura química semelhante [1].

Até 2023, a *pregabalina* não parece ser mais eficaz do que a *gabapentina* para o alívio da dor neurogênica (neuropática), mas seu perfil de efeitos adversos parece ser mais grave. Portanto, seu uso deve ser evitado nessa situação [2]. Na França, desde 2021, a *pregabalina* é classificada como um narcótico, principalmente devido ao risco de abuso e dependência [3]. Na União Europeia, a *pregabalina* também é autorizada para transtorno de ansiedade generalizada em adultos e, em combinação com outros medicamentos, para convulsões focais [4]. A partir de 2023, quais dados estão disponíveis para avaliar a eficácia da *pregabalina* em comparação com a *gabapentina* em convulsões focais, ou em comparação com medicamentos bem estabelecidos no transtorno de ansiedade generalizada?

Convulsões focais: não foi demonstrada superioridade sobre a gabapentina. A *gabapentina* é um tratamento de segunda linha para pacientes com convulsões focais, seja como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos [5]. Nossa pesquisa bibliográfica somente identificou um único ensaio randomizado duplo-cego de *pregabalina* versus *gabapentina*, usado em adição ao tratamento medicamentoso vigente. O ensaio incluiu 484 pacientes que continuavam a sofrer convulsões focais apesar de pelo menos um medicamento antiepiléptico de primeira linha. Após cerca de 6 meses de tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia entre os grupos [6].

procedimento centralizado: a *folcodina*, um opióide usado como supressor da tosse; e o spray bucal de *tixocortol*, um corticosteróide usado em combinação com *clorexidina* para dor de garganta.

A remoção da idebenona foi mantida após reavaliação em 2023. A *idebenona*, uma análoga da coenzima Q10, que alega agir como antioxidante, já não constava mais entre os medicamentos a serem evitados pela Prescrire em 2023, porque estávamos reavaliando sua relação de dano-benefício na neuropatia óptica hereditária de Leber diante dos novos dados que tinham se tornado disponíveis. Após essa reavaliação em 2023, a Prescrire concluiu que sua relação de dano-benefício era mais incerta do que desfavorável. Esses novos dados de baixa qualidade sugerem que a *idebenona* aumenta ligeiramente o número de pacientes cuja acuidade visual melhora ou se estabiliza, a um custo do risco de efeitos adversos hepáticos graves [Prescrire Int n° 251]. A remoção da *idebenona* é, portanto, mantida.

Transtorno de ansiedade generalizada: nenhuma superioridade demonstrada em relação a um benzodiazepínico ou em relação a um antidepressivo. O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada é baseado, primeiramente, na psicoterapia [7]. Até o início de 2024, os tratamentos medicamentosos conhecidos têm pouca eficácia nessa situação. Porém, se um medicamento parecer necessário, as opções incluem certos antidepressivos ou tratamentos de curto prazo com um benzodiazepínico [7-10].

Uma revisão sistemática, publicada em 2019, identificou ensaios randomizados que avaliaram o uso de vários medicamentos psicotrópicos no transtorno de ansiedade generalizada. Foram selecionados cinco ensaios de *pregabalina* versus um benzodiazepínico, incluindo um total de 1587 pacientes, e 3 ensaios de *pregabalina* versus um antidepressivo, incluindo um total de 673 pacientes [10]. Esses ensaios, a maioria duplo-cegos, não mostraram a *pregabalina* como tendo maior eficácia clínica nessa situação. Nossa pesquisa atualizada da literatura não identificou nenhum ensaio versus um benzodiazepínico ou antidepressivo publicado desde essa revisão.

Em 2017, a Autoridade Nacional de Saúde da França (HAS) enfatizou que a Pfizer nunca havia pedido que a *pregabalina* fosse reembolsável para transtorno de ansiedade generalizada. O HAS considerou o valor terapêutico da *pregabalina* baixo nessa indicação [7].

Na Prática. A partir de 2023, a *pregabalina* não parece ter maior eficácia do que a *gabapentina* no tratamento de convulsões focais ou em dor neuropática. No transtorno de ansiedade generalizada, nas situações em que o tratamento medicamentoso parece ter justificativa, apesar de sua previsível baixa eficácia, a *pregabalina* parece não ser mais eficaz do que um benzodiazepínico ou do que um antidepressivo. Em todas essas situações, dado o seu perfil grave de efeitos adversos, é

preferível evitar o uso da *pregabalina*, pois existem opções melhores disponíveis para os pacientes (consulte também: “Pregabalina e gabapentina: overdose às vezes fatal” pp. 72-74).

Revisão da literatura até o 20 de setembro de 2023

1. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin: very similar to gabapentin” *Prescrire Int* 2005; **14** [80]: 203-206.
2. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline dans les douleurs neuro gènes. La gabapentine en alternative aux antidépresseurs imipraminiques” *Rev Prescrire* 2023; **43** [472]: 131-133.
3. Prescrire Rédaction “Prégabaline: assimilée stupéfiant” *Rev Prescrire* 2021; **41** [451]: 348.
4. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
5. Prescrire Rédaction “Patients épileptiques” Interactions médicamenteuses Prescrire 2023.
6. French J et al. “Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures. Interpretation of comparative outcomes” *Neurology* 2016; **87** [12]: 1242-1249.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lyrica” 3 May 2017: 21 pages.
8. Craske M et al. “Generalized anxiety disorder in adults: Management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 September 2023: 25 pages.
9. Prescrire Rédaction “Prégabaline: une place limitée dans les douleurs neuro pathiques” *Rev Prescrire* 2016; **36** [387]: 17.
10. Slee A et al. “Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis” *Lancet* 2019; **393** [10173]: 768-777 + supplementary appendix 43 pages.

Solicitações e Retiradas do Mercado

Crizanlizumabe (ADAKVEO®): revogação de uma autorização de comercialização concedida com demasiada pressa

(*Crizanlizumab [ADAKVEO®]: revocation of a marketing authorisation granted too hastily*)

Prescrire International 2024; 33 [257]: 70

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

● O ensaio clínico da Stand, da qual dependia a autorização contínua do *crizanlizumabe* para a prevenção de crises vaso-oclusivas recorrentes na anemia falciforme, mostrou que esse anticorpo monoclonal não tem mais eficácia do que um placebo, mas expõe os pacientes a um risco de efeitos adversos graves.

Em agosto de 2023, a Comissão Europeia revogou a autorização de comercialização anteriormente concedida para o anticorpo monoclonal *crizanlizumabe* (Adakveo®) para a prevenção de crises vaso-oclusivas recorrentes em pacientes com anemia falciforme com 16 anos ou mais [a][1].

O *crizanlizumabe* foi concedido a autorização condicional de comercialização na União Europeia em 2020, com base em um único ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, chamado de ensaio “Sustain”. De acordo com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o *crizanlizumabe* mostrou “benefício clínico” nesse ensaio na prevenção de crises vaso-oclusivas recorrentes na anemia coliforme. Mas os dados estavam incompletos, com “alguma incerteza sobre o tamanho do efeito do Adakveo”. De acordo com nossa própria análise, os resultados desse ensaio não foram convincentes devido a suas falhas metodológicas e não conseguiram mostrar que o *crizanlizumabe* tem eficácia tangível nessa situação clínica [2,3].

A autorização de comercialização do *crizanlizumabe* foi, portanto, concedida com a condição de que outro ensaio controlado por placebo fosse realizado (o ensaio “Stand”) [2,3]. Os resultados desse ensaio foram publicados em 2023. Nesse ensaio duplo-cego randomizado em 252 pacientes, o *crizanlizumabe* não foi mais eficaz do que o placebo na redução do número de crises vaso-oclusivas que levaram a consulta médica, com cerca de 2,5 crises por ano relatadas em ambos os grupos. Uma proporção maior de pacientes apresentou eventos adversos graves no grupo do *crizanlizumabe* (42%) do que no grupo do placebo (31%). Essa diferença entre os grupos foi mais acentuada do que no primeiro ensaio. Diante desses resultados, o Comitê Europeu de Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

concluiu que o *crizanlizumabe* tem um equilíbrio desfavorável de dano-benefício [1,2].

Até 2023, na falta de uma alternativa melhor, os tratamentos de escolha para pacientes que apresentam crises vaso-oclusivas frequentes devido à anemia falciforme continuam sendo a *hidroxicarbamida* (também conhecida como *hidroxiureia*) e, como alternativa, transfusões de sangue repetidas ou transfusões de troca [3].

Em Resumo As autorizações condicionais de introdução no mercado expõem os pacientes a medicamentos com uma relação de dano-benefício especialmente incerta, com um alto risco de subsequentemente se mostrarem mais perigosos do que benéficos, como foi o caso do *crizanlizumabe*. A decisão de conceder a autorização condicional de introdução no mercado para esse medicamento em particular foi ainda mais questionável do que a maioria, porque existiam opções de tratamento com uma relação favorável entre danos e benefícios disponíveis.

a- A França reagiu retirando todos os lotes deste produto do mercado [ref. 4].

Referências

1. European Commission “Decision [...] revoking [...] the conditional marketing authorisation [...] for “Adakveo - crizanlizumab”, an orphan medicinal product for human use” + “Annex 1” 3 August 2023: 7 pages.
2. ANSM “Adakveo [crizanlizumab]: Phase III study [...] shows no superiority of crizanlizumab over placebo. Direct-healthcare-professional-communication” February 2023: 2 pages + “Adakveo [crizanlizumab]: revocation of EU marketing authorisation due to lack of therapeutic efficacy - Direct-healthcare professional-communication” June 2023: 2 pages.
3. “Crizanlizumab [Adakveo®] to prevent vaso-occlusive crises in sickle-cell disease. No proven clinical advantages, either as an adjunct to or instead of hydroxycarbamide” *Prescrire Int* 2022; 31 [233]: 5-8.

4. ANSM “Rappel de produit - médicaments. Adakveo 10 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion - Novartis Pharma S.A.S” 8 August 2023: 1 page.

Melfalan flufenamide A FDA emite a decisão final de retirar a aprovação do Pepaxto (melfalan flufenamide)
(*Melfalan flufenamide FDA issues final decision to withdraw approval of Pepaxto [melfalan flufenamide]*)
FDA, 23 de febrero de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-final-decision-withdraw-approval-pepaxto-melfalan-flufenamide>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

Atualização da Pepaxto (23/02/2024) Hoje, a FDA anunciou sua decisão final de retirar a aprovação do Pepaxto (melfalan flufenamida), que foi aprovado para uso em combinação com dexametasona para tratar certos pacientes com mieloma múltiplo.

A agência determinou que os seguintes critérios para retratação foram atendidos: [1] o estudo confirmatório conduzido como condição para a aprovação acelerada não confirmou o benefício clínico do Pepaxto, e [2] as evidências disponíveis demonstram que o Pepaxto não se demonstrou seguro e nem eficaz em suas condições de uso.

A decisão final foi emitida pelo diretor do Center for Biologics Evaluation and Research da FDA, Peter Marks, M.D., Ph.D., como representante do Comissário. A decisão entra em vigor imediatamente. A FDA planeja publicar um comunicado no

Registro Federal anunciando a existência da decisão de hoje e remover o Pepaxto do *Orange Book*. A FDA entende que a Oncopeptides não comercializa atualmente o Pepaxto nos EUA.

Esta é a primeira vez que a FDA utiliza os procedimentos alterados para a retirada da aprovação acelerada que foram promulgados em 2023, como parte do Ato de Relatório Omnibus de Alimentos e Medicamentos de 2022 (Food and Drug Omnibus Report Act of 2022, FDORA). De acordo com os novos procedimentos, a FDA forneceu à Oncopeptides um aviso de proposta de retirada da aprovação, uma explicação para a proposta de retirada e uma oportunidade para uma reunião e uma apelação por escrito ao Comissário (ou designado). A Oncopeptides apresentou uma apelação por escrito e se reuniu com o designado do Comissário. Esta decisão é a resposta da FDA. Consulte o registro público para mais informações.

Solicitações e Mudanças de Rotulagem/ Ficha técnica

Ezetrol (ezetimiba) e os Riscos de Lesões Hepáticas Induzidas por Medicamentos e Reações Adversas Cutâneas Severas
(*Ezetrol (ezetimibe) and the Risks of Drug-Induced Liver Injury and Severe Cutaneous Adverse Reactions*)
Health Canada, 27 de março de 2024

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

Produtos afetados

Ezetrol (ezetimiba) comprimidos de 10mg.

Outros produtos afetados por essa informação de risco incluem todos comprimidos de ezetimiba genéricos de 10mg

Questão

Ezetrol [ezetimiba] pode causar reações adversas severas, incluindo lesão hepática induzida por medicamentos (drug-induced liver injury, DILI) e reações adversas cutâneas severas (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), como síndrome de Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), necrólise epidérmica tóxica (toxic epidermal necrolysis, TEN) e reação medicamentosa com sintomas eosinofílicos e sistêmicos (drug reaction with eosinophilic and systemic symptoms, DRESS).

Público

Profissionais de saúde, incluindo clínicos gerais, médicos de família, cardiologistas, dermatologistas, pediatras, médicos de emergência, gastroenterologistas, internistas, endocrinologistas, enfermeiros e farmacêuticos.

Mensagens-chave

O ezetrol (ezetimiba) pode causar lesão hepática induzida por medicamento (DILI) e reações adversas cutâneas severas

(SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson [SJS], necrólise epidérmica tóxica [TEN] e reação medicamentosa com sintomas eosinofílicos e sistêmicos [DRESS].

Aconselha-se aos profissionais de saúde que:

Considerem a possibilidade de realizar testes de função hepática no início do uso do Ezetrol e subsequentemente, como requerido, seja ele administrado como monoterapia ou em combinação com uma estatina ou fenofibrato.

Instruam os pacientes a entrarem em contato imediatamente com um profissional de saúde caso apresentem sintomas de lesão hepática. A função hepática deve ser avaliada se existir suspeita de lesão hepática.

Instruam os pacientes a parar de tomar o Ezetrol e a procurar ajuda médica imediata se apresentarem sintomas de SCARs.

A Monografia de Produto Canadense [Canadian Product Monograph, CPM] para o Ezetrol foi atualizada para incluir advertências sobre essas reações adversas graves. O Health Canada trabalhará com os fabricantes de versões genéricas da ezetimiba para atualizar seus respectivos CPMs.

Antecedentes

O Ezetrol é indicado, como complemento a mudanças na dieta e no estilo de vida quando a resposta a essas e outras medidas não farmacológicas isoladas for inadequada, para o tratamento da hipercolesterolemia primária (administrado isoladamente, com um inibidor da HMG-CoA redutase (estatina) ou em combinação com fenofibrato, dependendo do objetivo clínico), hipercolesterolemia familiar homozigótica (administrado com uma estatina) e sitosterolemia homozigótica (fitoesterolemia). O Ezetrol está autorizado para uso em adultos e crianças com 10 anos de idade e mais. O tratamento com Ezetrol em crianças com menos de 10 anos de idade não é recomendado.

O detentor da Autorização de Introdução no Mercado realizou uma revisão dos dados de segurança internacionais e da literatura científica e identificou 42 casos pós-comercialização de DILI em pacientes que tomavam Ezetrol, incluindo um caso canadense de lesão hepática associada à monoterapia com ezetimiba. Houve evidências suficientes para sugerir uma relação causal entre a monoterapia com ezetimiba e a DILI. Assim sendo, a recomendação atual de considerar a realização de testes de função hepática no início ou durante o tratamento com Ezetrol em combinação com uma estatina ou fenofibrato foi expandida para incluir a monoterapia com Ezetrol.

A revisão também identificou casos raros de SCARs em pacientes que tomam Ezetrol. Houve evidências suficientes para sugerir pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal com alguns casos de SJS, TEN e DRESS.

Informação para os consumidores

O Ezetrol é usado junto com uma mudança na dieta e no estilo de vida para reduzir o nível de colesterol e outras gorduras (como triglicerídeos) no sangue de crianças (a partir de 10 anos de idade) e adultos. Nessas crianças e adultos, a dieta e outras mudanças no estilo de vida por si só não foram eficazes na redução do colesterol. O uso do Ezetrol em crianças com menos de 10 anos de idade não é recomendado. O Ezetrol pode ser usado sozinho ou em combinação com outros medicamentos para redução do colesterol chamados estatinas ou fenofibrato.

O Ezetrol pode causar efeitos colaterais graves, incluindo lesão hepática induzida pelo medicamento e reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação medicamentosa com sintomas eosinofílicos e sistêmicos.

Pacientes que tomam Ezetrol isoladamente ou combinação com uma estatina ou fenofibrato podem precisar fazer exames de sangue antes e durante o tratamento para verificar e monitorar a saúde do fígado.

Pacientes devem entrar em contato com o profissional de saúde imediatamente se apresentarem sintomas de lesão hepática, como dor abdominal severa (especialmente se sentida no lado superior direito, abaixo das costelas), urina escura, coceira generalizada, náusea ou vômito severos, fezes claras ou amarelamento da pele ou dos olhos.

Os pacientes devem deixar de tomar o Ezetrol e procurar ajuda médica imediata se apresentarem sintomas de reações cutâneas graves, incluindo descamação e inchaço grave da pele, formação de bolhas na pele, boca, olhos ou genitais e febre; erupção cutânea com manchas rosas e vermelhas, principalmente nas palmas das mãos ou nas solas dos pés, que podem formar bolhas; acompanhados de sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios ou dores musculares.

Pacientes/pais/cuidadores devem discutir qualquer dúvida ou preocupação sobre essas informações com seu profissional de saúde.

Informação para profissionais de saúde

Os profissionais de saúde são aconselhados a:

Consultar as informações de segurança no CPM do Ezetrol. Considerar os benefícios e riscos para os pacientes antes de iniciar ou continuar o tratamento com Ezetrol.

Considerar a realização de testes de função hepática no início do e subsequentemente ao uso do Ezetrol, conforme requerido quer seja administrado como monoterapia ou em combinação com uma estatina ou fenofibrato.

Instruir os pacientes a entrarem em contato imediatamente com um profissional de saúde caso apresentem sintomas de lesão hepática. A função hepática deve ser avaliada se existir suspeita de lesão hepática.

Instruir os pacientes a pararem de tomar o Ezetrol e a procurar ajuda médica imediata se apresentarem sintomas de SCARs.

A FDA Exige Advertência no Rotulo para Malignidades de Células T Após Tratamento com Imunoterapias de Células T de Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) Dirigidas por BCMA ou CD19

(FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies)

FDA, 18 de abril de 2024

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

Resumo da Questão

Em novembro de 2023, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) publicou um comunicado de segurança para fornecer informações sobre relatos de malignidades de células T, incluindo linfoma positivo para receptor de antígeno quimérico CAR em pacientes que receberam tratamento com

imunoterapias de células T CAR autólogas direcionadas para BCMA ou para CD19. Os relatórios foram recebidos de estudos clínicos e/ou de fontes de dados de eventos adversos pós-comercialização.

Os produtos atualmente aprovados dessa classe (listados em ordem alfabética por nome comercial) incluem os seguintes:

- Abecma [idecabtagene vicleucel]
- Breyanzi [lisocabtagene maraleucel]
- Carvykti [ciltacabtagene autoleucel]
- Kymriah [tisagenlecleucel]
- Tecartus [brexucabtagene autoleucel]
- Yescarta [axicabtagene ciloleucel]
- Abecma [idecabtagene vicleucel]
- Breyanzi [lisocabtagene maraleucel]
- Carvykti [ciltacabtagene autoleucel]
- Kymriah [tisagenlecleucel]
- Tecartus [brexucabtagene autoleucel]
- Yescarta [axicabtagene ciloleucel]

A FDA também listou a malignidade de células T pós-tratamento como um sinal potencial de risco grave/nova informação de segurança para essa classe de produto, identificada pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) no relatório trimestral de julho até setembro de 2023. A FDA concluiu, com base em uma avaliação de dados de eventos adversos pós-comercialização e relatórios de ensaios clínicos, que as malignidades de células T maduras, incluindo tumores CAR-positivos, podem se apresentar logo nas semanas seguintes à infusão e podem incluir resultados fatais. A FDA determinou que o risco grave de malignidades de células T se aplica a todas as imunoterapias de células T CAR

autólogas geneticamente modificadas dirigidas por BCMA e CD19 atualmente aprovadas. Assim sendo, em janeiro de 2024, a FDA iniciou mudanças no rótulo de segurança da classe (Comunicações de Segurança e de Disponibilidade de 2024). A FDA concluiu que as alterações na Advertência na embalagem são necessárias para destacar o grave risco de malignidades de células T. Além disso, a FDA requereu atualizações relacionadas a outras seções do rótulo.

(Advertências e Precauções, Experiência Pós-comercialização, Informações de Orientação ao Paciente e Guia do Medicamento).

Os pacientes e participantes de ensaios clínicos que recebem tratamento com esses produtos devem ser monitorados durante o resto de suas vidas para detectar malignidades secundárias. No evento em que ocorra uma nova malignidade após o tratamento com esses produtos, entrar em contato com o fabricante para relatar o evento e obter instruções sobre a coleta de amostras de pacientes para testes de presença do transgene CAR. Para relatar suspeitas de eventos adversos, incluindo malignidades de células T, contatar a FDA pelo telefone 1-800-FDA-1088 ou pelo www.fda.gov/medwatch.

Os prestadores de serviços de saúde, pesquisadores clínicos, pacientes e cuidadores que tiverem dúvidas podem entrar em contato com o Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica da FDA (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) em ocod@fda.hhs.gov.

A MHRA introduz novas restrições para os antibióticos fluoroquinolonas

(MHRA introduces new restrictions for fluoroquinolone antibiotics)

MHRA, 22 de enero de 2024

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-introduces-new-restrictions-for-fluoroquinolone-antibiotics>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

De hoje em diante, os antibióticos fluoroquinolônicos administrados por via sistêmica (por boca, injeção ou inalação) devem ser administrados somente quando nenhum outro antibiótico for próprio para uso, anunciou a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA). Isso quer dizer que as fluoroquinolonas devem ser prescritas somente quando outros antibióticos recomendados falharem, não funcionarem devido à resistência ou não forem seguros para uso em um certo paciente.

Esse é um reforço das regulamentações anteriores que afirmavam que as fluoroquinolonas não deveriam ser prescritas para infecções leves a moderadas ou autolimitadas, ou para condições não bacterianas.

A MHRA conduziu uma revisão aprofundada sobre a eficácia das medidas atuais para reduzir o risco de reações adversas potencialmente de longo prazo aos antibióticos fluoroquinolonas e buscou orientação da Comissão de Medicamentos Humanos [Commission on Human Medicines, CHM]. O processo de revisão considerou as evidências disponíveis, incluindo relatórios do Yellow Card apresentados por pacientes e profissionais de saúde, e as experiências de pessoas afetadas por esses efeitos colaterais.

As restrições foram introduzidas após os relatórios do Yellow Card de pacientes que sofreram reações duradouras ou incapacitantes após o uso de fluoroquinolonas, em alguns casos prescritas para infecções leves a moderadas ou autolimitadas, ou condições não bacterianas.

A MHRA tem o compromisso de ouvir as vozes dos pacientes e de revisar continuamente os dados para melhorar a segurança dos pacientes.

Dra. Alison Cave, Diretora de Segurança da MHRA, disse:

"A segurança do paciente é nossa maior prioridade. Ouvimos a experiência dos pacientes em relação a reações adversas duradouras e potencialmente irreversíveis após o uso de antibióticos fluoroquinolonas, em alguns casos prescritos para infecções leves a moderadas. Reconhecemos totalmente a importância de limitar o uso desses medicamentos."

"Por isso que, de hoje em diante, as fluoroquinolonas devem ser prescritas somente quando o uso de outros antibióticos for impróprio. O uso de fluoroquinolonas deve ser interrompido aos primeiros sinais de uma reação adversa grave.

"Pacientes que estejam usando antibióticos fluoroquinolonas devem ler atentamente as orientações contidas na bula de informações ao paciente sobre possíveis reações adversas e

procurar orientação médica imediata se apresentarem quaisquer efeitos colaterais que envolvem sintomas relacionados à tendões, músculos, articulações, nervos ou saúde mental em qualquer altura do tratamento. Por favor, continuem relatando qualquer suspeita de reações adversas às fluoroquinolonas por meio do esquema Yellow Card."

Notas aos Editores de MHRA

- Por favor, veja a recente Atualização de Segurança de Medicamentos da MHRA para mais informações.
- Os profissionais de saúde são lembrados de que devem permanecer em alerta quanto ao risco de pensamentos e comportamentos suicidas com o uso de antibióticos fluoroquinolonas. Um lembrete sobre esses riscos foi publicado em setembro de 2023.
- As novas restrições afirmam que os antibióticos fluoroquinolonas devem ser prescritos somente quando outros antibióticos comumente recomendados para a infecção forem impróprios. Isso se aplica a todas as indicações listadas a seguir. As situações em que outros antibióticos são considerados impróprios são quando:
 - houver resistência a outros antibióticos de primeira linha recomendados para a infecção;
 - outros antibióticos de primeira linha forem contraindicados para um certo paciente;
 - outros antibióticos de primeira linha causarem efeitos colaterais que requeiram a interrupção do tratamento;
 - o tratamento com outros antibióticos de primeira linha falhar.
- As reações adversas graves aos antibióticos fluoroquinolonas incluem tendinite ou ruptura de tendão, dor muscular, fraqueza muscular, dor nas articulações, inchaço nas articulações, neuropatia periférica e efeitos no sistema nervoso central. Uma lista dos potenciais efeitos colaterais é disponibilizada no resumo das características do produto [summary of product characteristics, SmPC] e no folheto informativo do paciente [patient information leaflet, PIL] destes medicamentos.
- Quando informando ao esquema Yellow Card, forneça o máximo de informações possível, incluindo informações sobre números de lote, históricos médicos, quaisquer medicamentos concomitantes, tempo de início, datas de tratamento e nomes de marca dos produtos.

Reações Adversas

Medicamentos Associados à Osteoporose e Fraturas Relacionadas

(Drugs Associated with Osteoporosis and Related Fractures)

Worst Pills, Best Pills. Janeiro 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

A osteoporose ocorre quando há uma diminuição da densidade mineral óssea e da qualidade dos ossos, o que pode enfraquecê-los, tornando-os facilmente suscetíveis a fraturas. É uma condição silenciosa porque as pessoas com ossos com osteoporose podem não observar nenhuma alteração em sua saúde óssea até que quebrem um osso, geralmente no quadril, na coluna ou no pulso.[1]

Muitas pessoas sabem que determinados fatores — como envelhecimento, baixos níveis de estrogênio em mulheres (principalmente pós-menopausa) e uma dieta carente de cálcio, proteína ou vitamina D — aumentam o risco de osteoporose e fraturas.

Poucas pessoas, todavia, sabem que certos medicamentos — especialmente quando tomados em doses altas ou por um período prolongado — também estão associados à osteoporose e a fraturas. O aumento do risco pode ou não desaparecer após a descontinuação desses medicamentos. Portanto, é importante aprender sobre os vários medicamentos associados a esses riscos para proteger a si mesmo e aos seus entes queridos.

Corticosteróides

Os corticosteróides sintéticos (também chamados de glicocorticóides) são uma família de medicamentos esteróides adrenais usados para tratar muitas condições, incluindo doenças autoimunes e certas condições alérgicas ou inflamatórias. Os corticosteróides também são usados como terapia imunossupressora após o transplante de medula óssea e do

transplante de órgãos sólidos. As formulações orais desses medicamentos incluem dexametasona (HEMADY e genéricos), hidrocortisona (ALKINDI SPRINKLE, CORTEF e genéricos), metilprednisolona (MEDROL e genéricos) e prednisona (RAYOS e genéricos).

Já que induzem a osteoporose dependendo de sua dose e tempo de uso, os corticosteróides são a causa mais comum de osteoporose relacionada a medicamentos.[2] Sem tratamento, a densidade mineral óssea diminui nos primeiros três meses após o início do uso de corticosteróides de via oral, com esse efeito adverso atingindo o pico após seis meses de uso.[3] Subsequentemente, a densidade mineral óssea pode continuar a diminuir em até 3% ao ano com o uso contínuo desses medicamentos.

É importante ressaltar que os corticosteróides inalados — que são usados para tratar asma e doença pulmonar obstrutiva crônica — têm um risco menor de osteoporose porque tendem a agir localmente, nas vias aéreas respiratórias.

Medicamentos para Diabetes

Duas classes de droga usadas para tratar o diabetes tipo 2 estão associadas à osteoporose ou a fraturas. A primeira classe, a das tiazolidinedionas — principalmente a pioglitazona (ACTOS e genéricos) — diminui a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fratura.[4] O aumento do risco de fratura associado ao uso desses medicamentos ocorreu em mulheres jovens mesmo sem outros fatores de risco para osteoporose.

Adicionalmente, o uso de inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2 — geralmente chamados de "flozinas" ou "gliflozinas", incluindo canagliflozina (INVOKANA) e dapagliflozina (FARXIGA) — aumenta o risco de fraturas. [5] Por exemplo, em um importante ensaio clínico, o uso da canagliflozina resultou em um aumento do risco de fraturas a partir de 26 semanas de terapia, até o final do ensaio (aproximadamente 6 anos).[6] Nesse ensaio, as fraturas foram mais prováveis de ocorrer após um trauma pequeno (como uma queda de uma altura não maior do que a altura de quem está em pé) e afetaram as partes distais das extremidades superiores e inferiores.

Medicamentos para Epilepsia

A epilepsia pode causar fraturas devido a quedas causadas por convulsões ou pela perda de consciência. Ademais, o uso de todos os medicamentos antiepilépticos — incluindo carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril e genéricos), fenobarbital (Sezaby) e fenitoína (Dilantin, Phenytek e genéricos) — está associado à osteoporose e ao aumento do risco de fraturas em crianças e adultos.[7, 8]

O risco de fratura devido a medicamentos antiepilépticos depende da dose cumulativa e da duração da terapia. Assim sendo, os pacientes que tomam esses medicamentos em longo prazo devem ser examinados quanto à osteoporose antes e durante o seu tratamento.

Heparin

A heparina não fracionada (somente genérico) é um anticoagulante injetável usado para prevenir e tratar a trombose venosa profunda (coágulos sanguíneos em uma veia calibrosa) e a embolia pulmonar (coágulos no pulmão). O uso prolongado de doses altas de heparina está associado à osteoporose e a fraturas.[9] Especificamente, existem evidências de que até um terço dos usuários de heparina a longo prazo apresentam uma redução na densidade mineral óssea. Adicionalmente, fraturas vertebrais sintomáticas ocorreram em 2% das mulheres que tomam heparina para prevenir coágulos sanguíneos.

É importante destacar que o uso de heparinas de baixo peso molecular — como a dalteparina (FRAGMIN) e a enoxaparina (Lovenox e genéricos) — não foi associado a uma diminuição da densidade mineral óssea e nem a um aumento do risco de fratura [10].

Tratamento hormonal para tratar certos tipos de câncer

Usados para tratar o câncer de mama com receptor de estrogênio positivo, os inibidores da aromatase — como o anastrozol (Arimidex e genéricos) e o exemestano (Aromasin e genéricos) — diminuem a densidade mineral óssea e a qualidade dos ossos.

De maneira semelhante, o uso de medicamentos injetáveis agonistas do hormônio liberador de gonadotropina — como leuprolide (Eligard, Lupron Depot, outras marcas e genéricos) e triptorelina (Trelstar, Triptodur) — que são comumente usados para tratar cânceres de mama e de próstata dependentes de hormônio, podem causar perda óssea [11]. Especificamente, o uso desses medicamentos foi associado a uma redução de aproximadamente 6% por ano na densidade mineral óssea.

Medroxyprogesterona

De todos os anticoncepcionais hormonais, somente o medicamento injetável medroxyprogesterona (Depo-Provera, Depo-Subq Provera e genéricos) está associado à osteoporose. Esse medicamento pode causar até 8% de perda de densidade mineral, especialmente nos dois primeiros anos de tratamento [12].

Assim sendo, o rótulo da medroxyprogesterona traz uma advertência de tarja preta — a advertência mais proeminente requerida pelo Food and Drug Administration — indicando que as mulheres que usam esse medicamento podem perder densidade mineral óssea significativa e que a perda óssea é maior com o aumento da duração do uso desse medicamento [13]. A advertência também adverte que o uso de medroxyprogesterona durante a adolescência ou no início da idade adulta diminui o pico de massa óssea, aumentando o risco de fraturas mais tarde na vida.

Inibidores de bomba de prótons

O uso de inibidores da bomba de prótons bloqueadores da acidez estomacal — como o dexlansoprazol (Dexilant e genéricos), o esomeprazol (Nexium e genéricos) e o omeprazol (Prilosec e genéricos) — está associado à diminuição da densidade mineral óssea na coluna lombar e no quadril, assim como ao aumento do risco de fraturas por fragilidade vertebral e não vertebral [14].

O risco de fratura com o uso desses medicamentos é maior em pacientes que recebem múltiplas doses diárias desses medicamentos ao longo de pelo menos um ano [15].

Terapia hormonal para tireoide

Quando usados em dosagens adequadas, os medicamentos que tratam o hipotireoidismo (tireoide hipoativa) — como a levotiroxina (Levo-T, Synthroid, Tirosint, outras marcas e genéricos) — não estão associados a uma diminuição da densidade mineral óssea [16].

Porém, o uso de doses mais altas do que o necessário de hormônios da tireoide pode causar perda óssea [17]. Assim sendo, os testes laboratoriais dos hormônios da tireoide devem ser feitos duas vezes por ano para todos os usuários de longo prazo desses medicamentos hormonais e suas dosagens devem ser ajustadas em conformidade com isso.

Outros medicamentos

Uma série de outros medicamentos podem causar perda óssea e fraturas. Entre eles está o medicamento imunossupressor contra o câncer de metotrexato (Trexall, Xatmep e genéricos), quando usado em doses altas[18]. Outros exemplos incluem imunossupressores para transplante de órgãos, como a ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune e genéricos) e o tacrolimus (AstagraF XL, Envarsus XR, Prograf e genéricos).

Adicionalmente, alguns medicamentos quimioterápicos, como a ciclofosfamida (CYTOXAN e genéricos), estão associados com a osteoporose.

O que Você Pode Fazer

Se estiver tomando um medicamento que possa causar perda óssea ou causar fraturas, consulte seu médico sobre a possibilidade de mudar para outra alternativa medicamentosa

segura. Se isso não for possível, trabalhe com seu médico para usar a menor dose possível desse medicamento pelo menor tempo possível.

Quando tomando esses medicamentos, é essencial maximizar a saúde óssea consumindo uma dieta equilibrada com altas quantidades de cálcio e vitamina D, realizar exercícios diários de carregamento de peso — como jardinagem, subir escadas e caminhar — e tomar suplementos de cálcio ou vitamina D, quando necessário.[19] Também é importante evitar o uso de álcool e fumar.

Consulte seu médico para saber se é necessário fazer um exame de osteoporose antes e durante o tratamento de longo prazo com medicamentos que causam perda óssea, como antiepilépticos e corticosteroides.

Referências

- National Institute on Aging. Osteoporosis. November 15, 2022. <https://www.nia.nih.gov/health/osteoporosis>. Accessed October 31, 2023.
- Wang LT, Chen LR, Chen KH. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: A cellular and molecular overview. *Int J Mol Sci*. 2023;24[6]:5814.
- Hant FN, Bolster MB. Drugs that may harm bone: Mitigating the risk. *Cleve Clin J Med*. 2016;83[4]:281-288.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6[5]:185-202.
- Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14[8]:473-474.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Label: canagliflozin [INVOKANA]. July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204353s042.205879s0191bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17[10]:1005-1014.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6[5]:185-202.
- Tannirandom P, Epstein S. Drug-Induced Bone Loss. *Osteoporos Int*. 2000;11[8]:637-659.
- Vestergaard P. Drugs causing bone loss. In: Stern PH, ed. *Bone Regulators and Osteoporosis Therapy [Handbook of Experimental Pharmacology, 262]*. Springer; 2020:475-497.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17[10]:1005-1014.
- Ibid.*
- Pfizer Inc. Label: medroxyprogesterone [DEPO-PROVERA]. December 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/20246s060s0621bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17[10]:1005-1014.
- Covis Pharma. Label: omeprazole [PRILOSEC]. July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s0261bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Vestergaard P. Drugs causing bone loss. In: Stern PH, ed. *Bone Regulators and Osteoporosis Therapy [Handbook of Experimental Pharmacology, 262]*. Springer; 2020:475-497.
- Pizzorno J, Pizzorno L. Commonly prescribed and over-the-counter drugs as secondary causes of osteoporosis—part two. *Integr Med*. 2021;20[3]:8-14.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6[5]:185-202.
- Lewiecki EM. Prevention of osteoporosis. *UpToDate*. September 2023.

Medicamentos que interferem com a placenta e afetam o feto

(Drugs that interfere with the placenta and affect the fetus)

Prescrire International, 2024; 33 [256]: 47

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

- As consequências do uso de drogas na placenta permanecem pouco estudadas até 2023. O conhecimento farmacológico sobre a substância em questão ajuda a estimar o seu impacto no desenvolvimento e na função da placenta, em todos os estágios da gravidez.

A Placenta é o órgão essencial para a manutenção da gravidez e para o crescimento intrauterino da criança. Ela proporciona a troca metabólica entre a mãe e o feto, secreta hormônios e protege a criança. Qualquer coisa que altere seu desenvolvimento ou função pode ter consequências clínicas para o feto e para a mãe, algumas das quais são graves: restrição do crescimento fetal, parto prematuro ou morte fetal, aborto espontâneo ou complicações obstétricas. Muitos medicamentos interferem na placenta através de uma variedade de mecanismos. Porém, em geral, poucas pesquisas foram realizadas sobre as consequências clínicas dos efeitos dos medicamentos na placenta. Este artigo se concentra nos efeitos dos medicamentos sobre o desenvolvimento e a função da placenta, mas não discute outros efeitos, como teratogenicidade ou fetotoxicidade.

Anti-inflamatórios não esteróides (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), como *ibuprofeno*, *naproxeno* e *diclofenaco*, inibem a síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas são substâncias vasodilatadoras que exercem um papel na implantação do embrião no útero. No início da gravidez, esses medicamentos apresentam risco de aborto espontâneo por placentação defeituosa.

Vários medicamentos diminuem a perfusão placentária, particularmente: os vasoconstritores, incluindo medicamentos para enxaqueca, como triptanos, derivados da ergotamina e inibidores de CGRP, como o *erenumabe*; simpaticomiméticos usados como descongestionantes nasais, como *efedrina*, *nafazolina*, *fenilefrina*, *pseudoefedrina*, *oximetazolina* e *tuaminoeptano*; e anfetaminas, como o *metilfenidato*. Assim sendo, eles apresentam risco de restrição do crescimento fetal, infarto placentário, hipertensão gestacional ou até mesmo morte fetal. De acordo com um estudo realizado nos EUA, as prescrições repetidas de *metilfenidato* entre as semanas 8 e 18 de gestação foram associadas a um risco ainda maior de pré-

eclâmpsia e parto prematuro em comparação com a não exposição a esse medicamento.

Diuréticos e alguns medicamentos que reduzem a pressão arterial, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (angiotensin-converting enzyme, ACE) ou os inibidores dos receptores da angiotensina II (angiotensin II receptor blockers, ARBs), bem como o inibidor da renina *aliskiren*, diminuem o volume sanguíneo materno e a perfusão placentária, portanto, a troca materno-fetal. Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, essa perfusão reduzida pode comprometer o crescimento do bebê e gerar hipotensão fetal.

Alguns medicamentos carregam um risco de trombose, que pode prejudicar o equilíbrio materno-fetal se ocorrer na placenta ou no cordão umbilical. Os medicamentos incluem neurolépticos usados como antipsicóticos ou como antieméticos, inibidores da Janus quinase, como o *tofacitinibe*, autorizados para várias aplicações, entre elas a artrite reumatoide e a colite ulcerativa, e o anticorpo anti-IgE *omalizumabe*, autorizado particularmente para uso na asma.

Alguns medicamentos aumentam a pressão arterial, como a *venlafaxina*, um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, anfetaminas, como o *metilfenidato* e a *bupropiona*, e corticosteróides. O aumento da pressão arterial materna é um fator de risco para a pré-eclâmpsia, um transtorno com uma relação aparente com anormalidades placentárias e distúrbios vasculares maternos.

Alguns anticoagulantes, como os antagonistas da vitamina K e os antiplaquetários, como o *clopidogrel*, assim como os

trombolíticos e alguns antibióticos, trazem o risco de hemorragia, às vezes severa, envolvendo os vasos sanguíneos da placenta na conexão útero-placentária. O hematoma retroplacentário decorrente pode levar ao descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*), com consequências graves e, eventualmente, fatais para a criança e para a mãe [a,b].

Os análogos da prostaglandina E1, *misoprostol* e *gemeprost*, e os análogos da prostaglandina E2, *dinoprostona* e *sulprostona*, autorizados particularmente para a indução do parto, provocam contrações uterinas e apresentam risco de descolamento da placenta.

Os inibidores de EGFR, como o *gefitinibe*, os inibidores de VEGF, como o *bevacizumabe*, os desreguladores endócrinos, os indutores ou inibidores de enzimas e os imunossupressores também podem afetar a placenta e alterar a sua função.

Notas

a- As heparinas, incluindo a heparina não fracionada, não aumentam o risco de sangramento neonatal porque não atravessam a placenta, mas elas carregam um risco de hemorragia uteroplacentária.

b- Para as mulheres com risco de pré-eclâmpsia, a aspirina diária de dose baixa tem uma relação favorável de danos-benefício: ela reduz o risco de pré-eclâmpsia e morte fetal ou neonatal, sem apresentar um risco desproporcional de sangramento.

A lista completa das referências citadas no artigo original da *Prescrire* está disponível se solicitada da contact@prescrire.org.

Baricitinibe ou tofacitinibe: aumento do risco de trombose venosa ou arterial (continuação)

(Baricitinib or tofacitinib: increased risk of venous or arterial thrombosis (continued))

Prescrire International 2024; 33 [258]: 105

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

O *baricitinibe* (Olumiant[®]) e o *tofacitinibe* (Xeljanz[®]) são inibidores da Janus quinase administrados por via oral para várias doenças inflamatórias crônicas reumatológicas, intestinais ou cutâneas. Eles submetem os pacientes aos efeitos adversos comuns a todos os imunossupressores. Em comparação com os inibidores de TNF-alfa, eles trazem um risco maior de transtornos tromboembólicos e câncer, portanto, devem ser usados somente como último recurso [1].

Um estudo epidemiológico, baseado em dados do plano de saúde francês, avaliou o risco de tromboembolismo arterial e venoso em pacientes tratados com *baricitinibe* ou com *tofacitinibe*. Esse estudo abordou 5870 pacientes que receberam reembolsos para *baricitinibe* ou *tofacitinibe* entre novembro de 2017 e junho de 2019, quase todos com artrite reumatoide. Durante esse período, 92 desses pacientes (idade média de 65,7 anos) apresentaram episódios tromboembólicos venosos ou arteriais: 61 haviam recebido *baricitinibe* e 31 *tofacitinibe*. 59% tiveram trombose arterial e 41% trombose venosa ou embolia pulmonar. A média de tempo após o início da exposição ao *baricitinibe* ou *tofacitinibe* foi de 6,1 meses para episódios tromboembólicos arteriais e 4,6 meses para episódios tromboembólicos venosos [2].

Nesse estudo, os pacientes atuaram como seus próprios controles. A frequência de eventos tromboembólicos durante os períodos de exposição a um desses dois inibidores da Janus quinase foi comparada à frequência durante os períodos que precederam a exposição em pelo menos uma semana [2].

Em comparação com um período sem exposição, o risco relativo de sofrer um episódio tromboembólico arterial, conforme expresso pela taxa de incidência (incident rate ratio, IRR), foi de 9,3 (intervalo de confiança de 95% (95CI) 3,7-23,3). Esse risco maior persistiu durante os 30 dias seguintes à exposição. Resultados semelhantes foram obtidos para tromboembolismo venoso (IRR 8,3; 95CI 3,4-20), novamente com o aumento do risco persistindo durante os 30 dias após a exposição [2].

Na Prática Os pacientes tomando um inibidor da Janus kinase, como o *baricitinibe* ou o *tofacitinibe*, estão sujeitos a um risco maior de trombose venosa e arterial e de embolia pulmonar. Na maioria das situações, os tratamentos alternativos apresentam uma relação mais equilibrada de dano-benefício.

Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF-alpha inhibitors” *Prescrire Int* 2023; 32 [248]: 131.

2. Gouverneur A et al. “JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thromboembolism: a self-controlled case series study” *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78: 1981-1990.

Clomifeno: graves, e às vezes irreversíveis transtornos visuais

(*Clomifene: serious, sometimes irreversible, vision disorders*)

Prescrire International, 2024; 33 [256]: 48

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Em 2023, uma equipe dos EUA publicou um relato de caso de uma mulher de 39 anos de idade que havia tomado 100 mg por dia de *clomifeno* (Clomid^o ou outras marcas) durante 3 dias, um agonista/antagonista de estrogênio utilizado para tratar a infertilidade por meio da indução da ovulação. A mulher descreveu distúrbios visuais caracterizados por um rastro borrado de múltiplas imagens que permaneciam atrás de sua mão enquanto ela a movia pelo campo de visão, ou seja, palinopsia (persistência de uma imagem na retina depois que o objeto não está mais no campo de visão). O *clomifeno* foi suspenso e a palinopsia regrediu lentamente, desaparecendo completamente em 10 dias [1]. Outros relatos de casos de palinopsia associada ao *clomifeno* foram publicados; em alguns casos, a palinopsia persistiu durante meses ou até anos após a suspensão da exposição ao medicamento [1].

Em 2023, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) alertou sobre o risco de distúrbios visuais graves relacionados ao *clomifeno* [2,3].

Esses transtornos visuais geralmente são reversíveis sua incidência aumenta com doses altas ou exposição prolongada. O mecanismo que está por trás disso é desconhecido [2,3].

As anormalidades observadas incluem visão embaçada, sensação de pontos de luz brilhantes ou intermitentes, palinopsia, aumento da sensibilidade à luz (fotofobia), dor ocular, acomodação anormal e escotomatismo [2,3]. Também foram descritas perdas parciais ou totais de visão, reversíveis ou permanentes.

Adicionalmente, foram relatados casos de neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica, oclusão da veia central da retina, descolamento da retina e descolamento do vítreo [2].

Na Prática É importante informar as pacientes tratadas com *clomifeno* sobre o risco de transtornos visuais, inclusive por algum tempo depois que o tratamento for interrompido, e aconselhá-las a procurar ajuda médica imediatamente se surgirem distúrbios visuais incomuns.

Referências

- McMillan-Castaneres N et al. “Short term palinopsia after three doses of clomiphene: A case report” *Case Rep Womens Health* 2023; 37 [online]: 3 pages.
- ANSM “Lettre aux professionnels de santé. Clomid 50 mg, comprimé: risque de troubles visuels graves [cécité]” 7 June 2023: 3 pages.
- US FDA “Full prescribing information-Clomid” July 2017.

Riscos de longo prazo do uso de inibidores da bomba de prótons

(*Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors*)

Worst Pills, Best Pills. Fevereiro 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

O ácido estomacal tem muitas funções importantes, por exemplo, ajudar a quebrar os alimentos no estômago ou matar as bactérias malélicas que foram engolidas. Porém, o excesso de ácido estomacal ou o ácido no local errado pode ser muito doloroso e causar vários problemas de saúde, inclusive refluxo ácido (azia) e úlceras[1].

Os inibidores da bomba de prótons (Proton pump inhibitors, PPIs) são uma classe de medicamentos usados para reduzir a quantidade de ácido que o seu estômago produz. Os PPIs são um dos medicamentos mais comumente prescritos nos EUA e seu uso tem aumentado nos anos recentes.

Quando usados uma vez ao dia durante alguns dias, os PPIs podem reduzir a quantidade de ácido estomacal em aproximadamente dois terços,[2] o que os torna mais potentes do que outras classes de medicamentos que neutralizam o ácido estomacal, como antiácidos (Tums, Pepto-Bismol e outros) ou medicamentos que são menos eficazes na prevenção da produção de ácido estomacal, como os bloqueadores do receptor de

histamina-2 (bloqueadores H2), incluindo cimetidina (Tagamet HB e genéricos) e famotidina (Pepcid AC e genéricos). (Diferente dos antiácidos e dos bloqueadores H2, os PPIs levam até alguns dias para que seu efeito seja notado, o que significa que eles podem não ser uma boa opção para pacientes que precisam de um alívio rápido, por exemplo, da azia.

Os PPIs apresentam um risco maior de eventos adversos graves do que os medicamentos alternativos. Portanto, eles devem ser reservados para o tratamento de pacientes com doenças graves, como doença de úlcera péptica, e aqueles que tomam determinados medicamentos considerados prejudiciais ao revestimento do estômago (por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides ou NSAIDs).

Inibidores de bomba de prótons disponíveis

Em 1989, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) aprovou o omeprazol (PRILOSEC e genéricos), o primeiro medicamento de sua classe nos Estados Unidos. As formulações de venda sem prescrição de PPIs estão disponíveis desde 2003

[4]. A FDA aprovou os PPIs em várias formulações. Um PPI, o omeprazol, também é comercializado em combinação com o antiácido bicarbonato de sódio (veja a tabela abaixo). Todos os PPIs têm versões genéricas [5].

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen há muito tempo alerta sobre os graves riscos a longo prazo dos PPIs, todos eles dos quais nós designamos como medicamentos de uso limitado. Em 2011, fizemos uma petição à FDA e obtivemos sucesso parcial em fazer com que a agência reforçasse as advertências nos rótulos desses medicamentos [6]. Por exemplo, na resposta da FDA à nossa petição, a agência reconheceu que a maioria dos riscos identificados na petição eram, de fato, efeitos colaterais provavelmente devidos ao uso de PPIs. A FDA concordou em incluir uma linguagem de advertência para alguns desses riscos nos rótulos de todos os PPIs. Porém, a agência recusou nosso pedido de requerer advertências de tarja preta [7].

| Nome Genérico | Nome(s) de Marca† |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Dexlansoprazol | Dexilant |
| Esomeprazol | Nexium, Nexium 24hr** |
| Lansoprazol | Prevacid, Prevacid 24hr** |
| Omeprazol | Prilosec, Prilosec Otc** |
| Omeprazol e bicarbonato de sódio | Konvomep, Zegerid, Zegerid OTC** |
| Pantoprazol | Protonix |
| Rabeprazol | Aciphex |

*O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen classificou todos os PPIs como de uso limitado.

**Nomes de marcas de PPI de venda sem prescrição.

A FDA aprovou os PPIs de venda sem prescrição para um máximo de 14 dias de tratamento para azia que ocorre pelo menos dois dias por semana.[8] A FDA aprovou a prescrição de PPIs por períodos mais longos para tratar a azia associada à doença do refluxo gastroesofágico (gastroesophageal reflux disease, GERD) [9, 10]. Alguns PPIs também são aprovados para tratar outras condições, incluindo certos tipos de esofagite erosiva (inflamação e erosão do esôfago), úlceras pépticas (do estômago ou duodeno), incluindo aquelas causadas por NSAIDs, síndrome de Zollinger-Ellison (uma condição rara que causa produção excessiva de ácido estomacal) e infecção estomacal causada por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* (tomado em combinação com certos antibióticos).

Os PPIs são geralmente seguros para uso a curto prazo. Durante o uso de curto prazo, os PPIs estão associados a eventos adversos leves, como faringite (dor de garganta) e transtornos gastrointestinais, como dor abdominal, constipação, diarreia e vômito [11].

Questões de Segurança importantes no rótulo do medicamento

O uso prolongado de PPIs, porém, está associado a vários eventos adversos graves [12]. Isso é preocupante particularmente porque esses medicamentos são frequentemente tomados por períodos mais longos do que o necessário. Além disso, os PPIs são amplamente e impropriamente prescritos além das indicações do rótulo para condições que não requerem tratamentos com

medicamentos potentes, como dispepsia (indigestão) e transtornos digestivos em geral [13].

Deficiências de Micronutrientes. O uso a longo prazo de um PPI pode causar baixos níveis de magnésio no sangue, o que pode levar a uma deficiência de magnésio grave e com ameaça à vida (hipomagnesemia), que pode causar ritmos cardíacos anormais e espasmos ou tremores musculares [14, 15]. Os PPIs também foram associados a uma absorção reduzida de vitamina B12, de ferro e de cálcio.

Fraturas Ósseas. Possivelmente por causa da diminuição dos níveis de cálcio associados ao tratamento de longo prazo, o uso de PPIs também pode aumentar o risco de osteoporose (afinamento dos ossos), levando a um risco maior de fraturas no quadril, na coluna e no punho [16].

Pólipos da glândula fúndica. Principalmente quando tomados durante mais de um ano, os PPIs têm sido associados a um risco maior de pólipos da glândula fúndica (massas de células no fundo do estômago).

Infecções por *Clostridioides difficile*. Já que uso de PPIs reduz a produção de ácido estomacal, um número maior de bactérias perigosas podem ser capazes de sobreviver à passagem do estômago para o intestino e, como resultado, causar infecções graves [17]. A advertência no rótulo dos PPIs inclui um risco aumentado de infecção grave e, muitas vezes, com ameaça a vida, pela bactéria *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), produtora de toxinas, mesmo na ausência do uso de antibióticos; a infecção por *C. difficile* está associada ao uso de antibióticos. As infecções por *C. difficile* podem causar dor abdominal, diarreia severa e colite (uma inflamação do cólon). Embora não estejam incluídas no rótulo do medicamento, algumas evidências também sugerem que o uso prolongado de PPIs aumenta os riscos de outras infecções, como pneumonia e crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado [18].

Lesão Renal. Existem evidências de que o tratamento com PPIs por períodos mais longos pode aumentar o risco de dano aos rins, incluindo doença renal crônica, e pode facilitar a progressão para doença renal em fase final [19]. Porém, a advertência na embalagem do medicamento atualmente inclui somente o maior risco de nefrite intersticial aguda, um tipo específico de doença renal.

Interações medicamentosas. Os PPIs podem ter várias interações perigosas quando tomados concomitantemente (ao mesmo tempo) com outros medicamentos. Por esse motivo, os PPIs não devem ser tomados em combinação com os anticoagulantes orais clopidogrel (Plavix e genéricos), com varfarina (Jantoven e genéricos), com o medicamento para insuficiência cardíaca digoxina (Lanoxin e genéricos), com os medicamentos imunossupressores metotrexato (Jylamvo, Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep e genéricos), com micofenolato de mofetila (Cellcept e genéricos), e nem com tratamentos para HIV contendo rilpivirina (Edurant e outros).

Questões de segurança adicionais que não estão no rótulo do medicamento

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen levantou repetidamente as preocupações de segurança discutidas abaixo

em artigos anteriores da *Worst Pills, Best Pills News* [20, 21] e em nossa petição de 2011 à FDA [22] porém, atualmente elas não estão incluídas como advertências no rótulo do medicamento.

Demência. Embora tenha havido evidências inconsistentes no passado [23], vários estudos recentes encontraram uma associação entre o tratamento de longo prazo com PPI e a demência. Um estudo publicado em 2023 encontrou uma associação entre um aumento da taxa de demência com o uso de PPIs de longo prazo, independentemente da idade do paciente no início do uso de PPIs [24].

Maior risco de morte. Uma revisão sistemática de vários estudos, publicada em 2020, sugeriu que o uso prolongado de PPIs pode estar associado a uma maior taxa de morte por qualquer causa em adultos mais velhos, porém os dados disponíveis para fazer essa associação são insuficientes [25].

Dependência a longo prazo. Uma razão para o uso prolongado de PPIs ser comum é por que esses medicamentos podem causar dependência a longo prazo [26]. Quando os pacientes interrompem os PPIs depois de tomá-los por mais de um mês, os sintomas de refluxo ácido podem retornar com intensidade ainda maior. O motivo é que os pacientes podem produzir mais ácido estomacal do que produziam antes de iniciar o tratamento [27]. Esse fenômeno, conhecido como “hipersecreção ácida de rebote”, muitas vezes leva os pacientes a continuar a tomar PPI ou a reiniciar o tratamento, levando a uma dependência de longo prazo.

O Que Você Pode Fazer

Já que os PPIs estão associados a eventos adversos graves, principalmente quando tomados por períodos mais longos, esses medicamentos devem ser tomados somente para condições graves (como doença de úlcera péptica e doenças raras em que a secreção de ácido estomacal esteja muito aumentada) e para proteger contra os efeitos prejudiciais dos NSAIDs no revestimento do estômago. Além disso, vale lembrar que, como os PPIs levam vários dias para fazer efeito, eles não são uma boa opção para o alívio rápido da azia. Se você tiver uma condição ou doença para a qual os PPIs sejam o tratamento adequado, converse com seu médico sobre como garantir o uso desses medicamentos na menor dose eficaz e pelo menor tempo necessário. Adicionalmente, solicite uma “estratégia de saída” que diminua sua dose de PPI gradualmente para evitar a hipersecreção ácida de rebote [28].

Referências

1. Cleveland Clinic. Proton Pump Inhibitors. Reviewed September 28, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/proton-pump-inhibitors>. Accessed November 22, 2023.
2. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
3. Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
4. Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2[11]:e1916184.
5. Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, et al. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. *J Am Pharm Assoc*. 2021;61[October 22]:87-94.
6. Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
7. New warnings on common heartburn drugs: Too little — and, for some, too late. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/945>. Accessed November 30, 2023.
8. Procter & Gamble. Label: omeprazole magnesium [PRILOSEC OTC]. August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=35a79458-79f6-44d6-b74c-b4f4aaf0dde0&type=display>. Accessed November 22, 2023.
9. Corvis Pharma. Label: omeprazole [PRILOSEC]. March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
10. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
11. Eisei. Label: rabeprazole sodium [ACIPHEX]. November 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5d103551-978f-472a-9c62-51e6e4dea068&type=display>. Accessed November 22, 2023.
12. Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2[11]:e1916184.
13. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9[January 8]:1142.
14. Corvis Pharma. Label: omeprazole [PRILOSEC]. March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
15. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10[November 19]:2042098618809927.
16. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
17. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10[November 19]:2042098618809927.
18. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9[January 8]:1142.
19. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
20. Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
21. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed November 30, 2023.
22. Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
23. *Ibid*.
24. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2023. doi: 10.1002/alz.13477.

25. Ben-Eltriki M, Green CJ, Maclure M, et al. Do proton pump inhibitors increase mortality? A systematic review and in-depth analysis of the evidence. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8[5]:e00651.
26. Proton pump inhibitors: Dangerous and habit-forming heartburn drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2011. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/772>. Accessed November 22, 2023.
27. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology*. 2022;162[4]:1334-1342.
28. Corvis Pharma. Label: omeprazole [PRILOSEC]. March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.

Mianserin, mirtazapina: hipersexualidade (*Mianserin, mirtazapine: hypersexuality*)

Prescrire International 2024; 33 [258]: 106

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Na Conferência Anual de 2023 da Sociedade Francesa de Farmacologia e Terapêutica, um Centro Regional de Farmacovigilância da França comunicou uma série de 7 casos de desinibição sexual em pacientes que tomavam o antidepressivo *mianserin* [1]. A idade média dos pacientes era de 83 anos, o que é compatível com a faixa etária dos pacientes expostos à *mianserin* na França [1].

Os sintomas relatados foram orgasmo espontâneo, comentários sexuais impróprios, aumento da libido, aumento da masturbação, exibicionismo, uma tentativa de estupro e uma tentativa de beijo [1].

Os transtornos ocorreram de 2 dias a 7 meses após o início do uso da *mianserina* ou depois do aumento da dose diária. Cinco pacientes também tomavam outros medicamentos capazes de induzir a hipersexualidade ou tinham um transtorno como a demência. Em todos os sete casos, os transtornos regrediram após a interrupção da *mianserina* ou após a redução da dose [1].

A *mianserina* tem atividade noradrenérgica e serotoninérgica. Ela também é um potente anti-histamínico H1, o que justifica seu efeito sedativo. Os mecanismos por trás da desinibição sexual não são conhecidos [2-5]. As informações de prescrição dos EUA para o Norset^o, que contém *mirtazapina*, um medicamento estreitamente relacionado à *mianserina*, menciona o aumento da libido entre seus efeitos adversos. Foi publicado um relato de

aumento da libido e orgasmos espontâneos em uma mulher de 51 anos de idade, com aumento dos problemas após o aumento da dose de *mirtazapina* e diminuição após sua interrupção [6,7].

Na Prática Quando a desinibição sexual problemática é observada em um paciente que está tomando *mianserina*, pode ser aconselhável observar o efeito da retirada do medicamento e, se necessário, escolher um tratamento alternativo. Isso também se aplica à *mirtazapina*, apesar de o risco não ser mencionado no SmPC francês até março de 2023 [3].

Referências

- Richard H et al. “Mianserin-induced sexual behaviour disorders: A case series, Poster PM1-027” *Fundam Clin Pharmacol* 2023; 37 [suppl.1]: 63 + complete version 1 page.
- ANSM “data.ansm; Chlorhydrate de miansérine” accessed 20 July 2023.
- ANSM “RCP-Miansérine Sandoz” 29 August 2023 + “Norset” 30 March 2023.
- Prescrire Rédaction “Miansérine et mirtazapine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- Dolberg OT et al. “Relief of serotonin selective reuptake inhibitor induced sexual dysfunction with low-dose mianserin in patients with traumatic brain injury” *Psychopharmacology* 2002; 161: 404-407.
- US FDA “Full prescribing information-Remeron” November 2021.
- Shalev H et al. “A case of mirtazapine-induced spontaneous orgasms in a female patient” *J Psychopharmacol* 2009; 23 [1]: 109-110.

Lições de Segurança do Paciente sobre o Medicamento para Asma e Alergia Montelukast

(*SINGULAIR e genéricos*) (*Patient Safety Lessons From the Asthma and Allergy Drug Montelukast (SINGULAIR and generics)*)
Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Comunicar eficientemente informações importantes sobre segurança de medicamentos é desafiador. Mesmo quando a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) exige uma advertência no rótulo — a advertência mais proeminente da agência — nas informações de prescrição de um medicamento, os pacientes e os médicos podem não estar cientes ou não mudar o seu uso do medicamento.

Os graves efeitos adversos à saúde mental do medicamento para asma e alergia montelukast (*SINGULAIR* e genéricos), conforme destacado recentemente no *New York Times*, é um exemplo notável desse desafio.[1]

Inicialmente aprovado pela FDA em 1998, o montelukast foi logo depois classificado como um medicamento **Do Not Use** (não utilizar) pelo Grupo de Pesquisa de Saúde Public Citizen. O montelukast tem vantagens limitadas, nenhuma das quais é única; ele tem riscos únicos, como eventos adversos neuropsiquiátricos. Porém, a cada ano, mais de 12 milhões de pessoas nos Estados Unidos, em sua maioria adultos, mas também cerca de 1,5 milhão de crianças, recebem pelo menos uma prescrição de montelukast.[2] Ao contrário dos medicamentos inalatórios para asma ou rinite alérgica, que normalmente são tomados várias vezes ao dia, o montelukast é um comprimido tomado uma vez ao dia.

Em março de 2020, a FDA exigiu uma advertência no rótulo

sobre os graves efeitos adversos à saúde mental do montelukast e recomendou o uso restrito para a rinite alérgica.[3] A advertência no rótulo informa que os "eventos neuropsiquiátricos graves" são "altamente variáveis" e incluem, entre outros, "agitação, agressão, depressão, distúrbios do sono e pensamentos e comportamentos suicidas (incluindo suicídio)". Os pacientes que continuaram tomando o medicamento e seus médicos foram alertados para ficarem "atentos a mudanças de comportamento ou novos sintomas (neuropsiquiátricos)". Se os sintomas se desenvolvessem, os pacientes eram aconselhados a "interromper (o montelukast) e entrar em contato com um profissional de saúde imediatamente".[4]

Apesar da advertência em caixa de 2020, entre 2018 e 2022, o número de pessoas que obtiveram pelo menos uma prescrição por ano de montelukast permaneceu relativamente constante. "A prescrição do medicamento se manteve em níveis altos", de acordo com o *New York Times*, "levantando dúvidas sobre se o alerta chegou a um número suficiente de médicos e pacientes, que muitas vezes não leem as letras miúdas no rótulo bem dobrado do medicamento, enfiado em uma sacola na farmácia".[5]

Embora as razões para os eventos neuropsiquiátricos adversos e sua frequência não sejam bem compreendidas, os efeitos em crianças são especialmente preocupantes. O artigo do jornal destacou o suicídio de uma criança de 14 anos que tomava montelukast desde os 7 anos. Em 2019, a FDA havia registrado 82 suicídios de pacientes que tomavam montelukast.[6]

Quando a FDA exige um novo aviso em rótulo para um medicamento, ela deve monitorar proativamente as tendências de

prescrição usando informações de bancos de dados com representação nacional ou financiar pesquisadores independentes para fazer isso. A FDA também deveria explorar novas maneiras e formas criativas de comunicar informações sobre efeitos adversos graves de medicamentos a médicos e pacientes, de modo que eles percebam e prestem atenção. Abordagens tão diversas quanto comunicações por meio de redes sociais e maior uso de programas formais de avaliação de risco e estratégia de gestão devem ser consideradas. Uma advertência no rótulo para um medicamento é o primeiro passo para uma comunicação eficiente, não o último.

Referências

- Jewitt C, Mueller B. The F.D.A. warned an asthma drug could induce despair. Many were never told. *New York Times*. January 9, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/09/health/fda-singulair-asthma-drug-warning.html>. Accessed January 29, 2024.
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. Drug Safety Communication. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast [Singulair]; advises restricting use for allergic rhinitis. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Accessed January 29, 2024.
- Montelukast sodium. Prescribing information. Revised March 2022. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set_id=152e553c-4b81-4638-901e-dc44fa533a86&type=display. Accessed January 29, 2024.
- Jewitt C, Mueller B. The F.D.A. warned an asthma drug could induce despair. Many were never told. *New York Times*. January 9, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/09/health/fda-singulair-asthma-drug-warning.html>. Accessed January 29, 2024.
- Ibid.*

Nitrofurantoína: hepatite aguda e insuficiência respiratória aguda

(Nitrofurantoin: acute hepatitis and acute respiratory failure)

Prescrire International 2024; 33 [255]:18

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Em abril de 2023, em um contexto de uso crescente de *nitrofurantoína* para infecções do trato urinário, como resultado da resistência bacteriana aos outros antibióticos, a agência reguladora de medicamentos britânica (MHRA) emitiu um lembrete aos profissionais de saúde sobre os riscos dos efeitos adversos pulmonares e hepáticos com esse antibiótico [1].

Danos hepáticos e pulmonares, ligados a um mecanismo imunomediado e ocasionalmente fatais, são efeitos adversos conhecidos da *nitrofurantoína*, principalmente com o tratamento prolongado. O surgimento desses transtornos geralmente é gradual [2].

Formas agudas de lesão pulmonar ou hepática também foram relatadas com apenas alguns dias de tratamento com *nitrofurantoína* [1].

As formas agudas de lesão pulmonar se manifestam como febre, calafrios, tosse, dor torácica, dispneia, infiltração pulmonar ou derrame pleural na radiografia do tórax e eosinofilia. Um paciente morreu de insuficiência respiratória aguda que ocorreu após 10 dias de exposição à *nitrofurantoína* [1]. As

manifestações de dano hepático agudo incluem pele e olhos amarelados (icterícia), dor no hipocôndrio direito, urina escura, fezes pálidas e prurido indicativo de colestase [1,2].

Em 2023, uma equipe dos EUA publicou um relatório de caso descrevendo uma mulher de 24 anos que foi internada com dor epigástrica e vômito no terceiro dia de tratamento com *nitrofurantoína* com uma dose de 50 mg a cada 6 horas. Foram encontrados hiperbilirrubinemia e altos níveis de transaminase hepática. Outras causas de lesão hepática foram descartadas: álcool, outras drogas hepatotóxicas, hepatite viral e hepatite autoimune. Os testes de função hepática estavam normais uma semana antes do início dos transtornos. As manifestações clínicas e laboratoriais regrediram poucos dias após a suspensão da *nitrofurantoína* [3].

A doença pulmonar intersticial e a lesão hepática não são os únicos transtornos imunomediados causados pela *nitrofurantoína*. Também foram registradas reações cutâneas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, trombocitopenia e nefrite intersticial [2].

Na Prática Mesmo com o tratamento de curto prazo com *nitrofurantoína*, é fundamental aconselhar os pacientes a procurarem um médico caso apresentem sintomas respiratórios novos ou agravados, ou sintomas sugestivos de lesão hepática.

Pregabalina e Gabapentina: Overdoses às vezes fatais (*Pregabalin and gabapentin: sometimes fatal overdoses*)

Prescrire International 2024; 33 [257]: 72-74

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

- Vários estudos confirmaram que a overdose de *pregabalina*, mesmo que acidental, carrega risco de coma e de depressão respiratória. O risco de overdose é maior em pacientes com insuficiência renal. A gravidade dessas overdoses aumenta quando a *pregabalina* é combinada com um depressor do sistema nervoso central, como um opióide, ou um medicamento com risco de prolongamento do intervalo QT eletrocardiográfico.
- A *gabapentina* também carrega um risco de overdose na presença de insuficiência renal, com um risco significativo de depressão respiratória quando usado em combinação com um opióide.

A *pregabalina* é uma droga psicotrópica, semelhante à *gabapentina*, autorizada para o tratamento de convulsões focais, dor neuropática e transtorno de ansiedade generalizada (consulte o quadro: "Pregabalina: evite seu uso para convulsões focais e transtorno de ansiedade generalizada, assim como para dor neuropática" p. 73). [1,2]. O Centro de Controle de Envenenamento de Marselha publicou um relatório compacto das 84 ligações que recebeu sobre a *pregabalina*, entre o início de 2020 e o final de 2021 [3]. Os dois principais motivos das chamadas foram overdose ocorrida em um contexto de tentativa de suicídio ou erro de medicação (não foram fornecidos mais detalhes). Foram relatados sintomas em metade dos pacientes, que eram graves em alguns casos, incluindo até mesmo coma. As tentativas de suicídio e os possíveis erros de medicação resultaram em envenenamentos de gravidade semelhante.

Uma análise do Centro Holandês de Informações sobre Venenos de cerca de vinte observações detalhadas coletadas entre abril de 2014 e outubro de 2016 demonstrou que os sintomas mais frequentes foram confusão, tontura, sonolência, apatia e náusea. Uma análise sistemática que o acompanha mostrou que tremores e taquicardia também são relatados ocasionalmente [4].

Esses dados são consistentes com o perfil de efeitos adversos da *pregabalina*, que inclui, em particular, pensamento e comportamento suicida, sonolência, confusão e perda de consciência [2]. A probabilidade de sua incidência aumenta quando combinada com outro medicamento que também tenha esses efeitos. A ação depressiva da *pregabalina* no sistema nervoso central é dependente da dose, com ampla variação interindividual de acordo com os dados disponíveis [4].

Quais são os principais fatores de risco para overdose de *pregabalina* e os fatores que determinam sua severidade?

Referências

1. MHRA "Nitrofurantoin: reminder of the risks of pulmonary and hepatic adverse drug reactions" *Drug Safety Update* 2023; 16 [9]: 5 pages.
2. ANSM "RCP-Furadantine" 8 February 2023.
3. Wonnacott S et al. "An unusual case of drug-induced liver injury secondary to nitrofurantoin use" *Cureus* 2022; 14 [7]: [online]: 4 pages.

Insuficiência renal: um fator de risco para a overdose. A *pregabalina* quase não é metabolizada e é eliminada praticamente sem alterações pelos rins [1]. Logo, a insuficiência renal é um fator que contribui para a overdose. O documento Resumo Europeu das Características do Medicamento (summary of product characteristics, SmPC) do Lyrica[®] recomenda iniciar o tratamento com uma dose diária menor quando a eliminação de creatinina for inferior a 60 ml/min [1].

Usando um banco de dados de planos de saúde, os autores canadenses observaram que, em pacientes idosos com doença crônica renal, mas não em diálise, parecia haver um risco maior de sofrer quedas ou encefalopatia ao longo do primeiro mês de tratamento com uma dose diária de mais de 75 mg de *pregabalina* (ou mais de 300 mg de *gabapentina*) [5].

Combinação com um opióide: um fator que contribui para a depressão respiratória e a morte. Os riscos de coma e depressão respiratória aumentam se a *pregabalina* estiver em combinação com outros medicamentos que deprimem o sistema nervoso central, como os opióides [2].

Na Finlândia, patologistas forenses identificaram arquivos de autópsia de pacientes nos quais a *pregabalina* havia sido detectada no sangue no período de 2016 a 2018 [6]. As concentrações sanguíneas foram medidas quando a análise urinária de rotina sugeriu a presença de *pregabalina* (ou de *gabapentina*), ou quando a questão do uso de *pregabalina* foi levantada. Foram identificados 594 casos. Em 210 casos, o envenenamento foi considerado como a causa da morte. Em 159 desses 210 casos (76%), um opióide tomado concomitantemente com a *pregabalina* também foi considerado [6]. Em 40 desses 210 casos (19%), a *pregabalina* foi considerada a principal causa de morte. Em 7 desses 40 casos, a *pregabalina* ou foi a única droga utilizada ou foi combinada com doses de drogas psicotrópicas que foram consideradas insignificantes [6]. Entre as 594 mortes com *pregabalina* encontrada no sangue, 15% foram suicídios e 43% foram envenenamentos acidentais.

Na Inglaterra, entre 2.322 mortes registradas no final de 2021, para as quais os documentos do inquérito mencionaram a presença de *pregabalina* no corpo, um opióide também esteve presente em 93% dos casos [7]. A *pregabalina* foi considerada um fator (primário ou não) na causa da morte em 55% dos casos. Adicione-se que 5% das mortes foram suicídios.

De acordo com uma revisão sistêmica baseada principalmente em 14 estudos de correlação e 3 estudos de caso-controle, o risco

de depressão respiratória associado ao uso concomitante de um opióide e *pregabalina* (ou *gabapentina*) foi maior no período perioperatório, durante o tratamento da dor crônica e durante o tratamento de substituição para dependência de opióides [8].

Possíveis efeitos adicionais que levam ao prolongamento do intervalo QT eletrocardiográfico? Os dados post mortem não incluem resultados de eletrocardiograma, mas como a *pregabalina* apresenta um risco de prolongamento do intervalo QT, é provável que algumas mortes estejam ligadas a arritmias cardíacas, especialmente quando a *pregabalina* é combinada com outro medicamento que tem esse efeito. Por exemplo, nas mortes do estudo inglês mencionado acima em que a *pregabalina* foi prescrita juntamente com um opióide, a *metadona* foi prescrita em 20% dos casos e o *tramadol* em 9% [2,7]. Em um estudo francês, das 17 mortes associadas à *pregabalina*, ela foi combinada com *metadona* em 4 casos e *tramadol* em 5 casos. Somente em um caso a morte foi associada à *pregabalina* isoladamente [9].

Em um grande estudo de coorte sueco de pacientes que receberam terapia de substituição para dependência de opióides, a *pregabalina* foi associada a maior mortalidade por todas as causas e mais mortes relacionadas à overdose em pacientes que receberam *metadona*. Isso não foi observado em pacientes que receberam *buprenorfina*, que não se sabe se prolonga o intervalo QT [8,10,11].

Na Prática Além do risco de overdose com a *pregabalina*, incluindo overdoses não intencionais, esse medicamento tem um perfil de efeitos adversos pesado que afeta negativamente sua relação dano-benefício. Esses efeitos incluem transtornos neuropsiquiátricos (incluindo abuso e dependência de drogas), transtornos cardíacos, edema, além de malformações e anormalidades no desenvolvimento após uma exposição intrauterina [2,12,13].

Dado esse risco de overdose, ao prescrever ou dispensar *pregabalina*, deve ser dada atenção especial à dosagem, aos fatores de risco para insuficiência renal, aos efeitos aditivos com depressores do sistema nervoso central (opióides, neurolépticos, benzodiazepínicos, etc.) ou medicamentos que causam ideação

suicida, bem como a fatores que predisõem os pacientes à prolongação do intervalo QT no eletrocardiograma (medicamentos, hipocalcemia, bradicardia, etc.).

A *gabapentina* também necessita atenção especial, pois apresenta os mesmos problemas de overdose que a *pregabalina* na presença de comprometimento renal e um risco significativo de depressão respiratória quando em combinação com um opióide.

Revisão da literatura até 27 de setembro de 2023

1. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
2. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline” Interactions médicamenteuses Prescrire 2023.
3. Torrents R et al. “Specificities of pregabalin drug poisonings: Experience of the Marseille Poison Center [2020-2021]” *Fundam Clin Pharmacol* 2022; **36** [suppl 1]: 118-119 [abstract PS-050].
4. Rietjens SJ et al. “Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship” *Br J Clin Pharmacol* 2022; **88**: 1288-1297.
5. Muanda FT et al. “Higher-dose gabapentinoids and the risk of adverse events in older adults with CKD: A population-based cohort study” *Am J Kidney Dis* 2022; **80** [1]: 98-107.
6. Kriikku P and Ojanperä I “Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths” *Forensic Sci Int* 2021; **324** [110830]: 6 pages.
7. Kalk NJ et al. “Fatalities associated with gabapentinoids in England [2004-2020]” *Br J Clin Pharmacol* 2022: 1-7.
8. Tambon M et al. “Non-opioid antinociceptive drugs: risk of respiratory depression and death related to concomitant use of gabapentinoids in addition to opioids” *Expert Opin Drug Saf* 2023; **22** [3]: 183-194.
9. Tambon M et al. “Gabapentinoid abuse in France: Evidence on health consequences and new points of vigilance” *Front Psychiatry* 2021; **12**: [639780]: 15 pages.
10. Abrahamsson T et al. “Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment - A nation-wide register-based open cohort study” *Drug Alcohol Depend* 2017; **174**: 58-64.
11. Prescrire Rédaction “E2d. Torsades de pointes médicamenteuses” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
12. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin or gabapentin during pregnancy: take their known dangers and uncertainties into account” *Prescrire Int* 2020; **29** [215]: 127-129.
13. Prescrire Rédaction “Prégabaline: assimilée stupéfiant” *Rev Prescrire* 2021; **41** [451]: 348.

Interações

Crizotinibe e sofosbuvir + velpatasvir: maior risco de insuficiência cardíaca e de bradicardia
(*Crizotinib and sofosbuvir + velpatasvir: increased risk of heart failure and bradycardia*) Komagamine, J
Prescrire International, 2024; 33 [256]: 48

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

Em 2023, uma equipe francesa publicou um relatório de caso de insuficiência cardíaca relacionada a uma interação farmacocinética entre o *crizotinibe* (Xalkori^o, um medicamento antineoplásico que inibe as tirosina quinases, incluindo a ALK) e a combinação antiviral de *sofosbuvir + velpatasvir* (Epclusa^o) [1].

Um homem de 75 anos, sem histórico de doença cardiovascular, recebeu *crizotinibe* para tratamento de câncer de pulmão metastático de células não-pequenas, na dose de 500 mg por dia, conforme recomendado no relatório de características do produto

(summary of product characteristics, SmPC). Após três meses desse tratamento, ele recebeu o diagnóstico de hepatite C crônica sem sinais no ultrassom de cirrose; portanto, foi iniciado em ele o tratamento com *sofosbuvir* de 400 mg por dia + *velpatasvir* de 100 mg por dia, com duração planejada de 12 semanas [1].

Uma semana após o início do tratamento antiviral, o paciente desenvolveu edema nos membros inferiores e dispneia ao fazer esforço físico. O eletrocardiograma mostrou bradicardia. A análise do *crizotinibe* no sangue revelou que as concentrações plasmáticas haviam aumentado 1,6 vezes após a inclusão do

tratamento antiviral. *O crizotinibe* foi interrompido e os sintomas foram revertidos em algumas semanas [1].

O crizotinibe foi reintroduzido em uma dose de 400 mg por dia, e nenhum efeito colateral cardíaco foi relatado por aproximadamente dois meses. Um mês após a retirada da combinação *sofosbuvir + velpatasvir*, a dose de *crizotinibe* foi aumentada para 500 mg por dia e, outra vez, nenhum efeito colateral cardíaco foi relatado, sustentando a hipótese de que esses efeitos estavam ligados a uma interação medicamentosa.

O crizotinibe carrega um risco de bradicardia e de insuficiência cardíaca. E, um acúmulo de *crizotinibe* no sangue pré-dispôs o paciente ao aparecimento desses efeitos colaterais [2,3].

A interação medicamentosa responsável é de natureza farmacocinética. *O crizotinibe* é um substrato para a glicoproteína-P, um transportador envolvido na eliminação do *crizotinibe*. Assim sendo, a administração de *velpatasvir*, um

inibidor da glicoproteína-P, reduziu a eliminação do *crizotinibe* [2].

Na Prática Os efeitos colaterais relacionados à overdose de um medicamento sendo tomado na dosagem recomendada às vezes se devem à inibição de um transportador que participa de sua eliminação. Muitos medicamentos antivirais usados na hepatite C são conhecidos por esse efeito inibitório [2]. Porém, desde o início de outubro de 2023, essa interação não está claramente indicada no SmPC europeu do Xalkori^o, que é baseado no *crizotinibe* [3].

Referências

1. Monribot A et al. “Cardiac toxicity associated with pharmacokinetic drug-drug interaction between crizotinib and sofosbuvir/velpatasvir: A case report” *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89 [4]: 1486- 1490.
2. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de l’ALK: crizotinib, etc.” and “Inhibiteurs de la protéine NS5A: lédipasvir, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
3. European Commission “SmPC Xalkori” 28 October 2022.

Interações medicamentosas importantes para o medicamento para diabetes tipo 2 Metformina

(*Important Drug Interactions for the Type 2 Diabetes Drug Metformin*)

Worst Pills, Best Pills. Março, 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

Pacientes tomando metformina (FORTAMET, GLUMETZA e genéricos) devem estar cientes de que ela tem interações clinicamente importantes e potencialmente perigosas com muitos outros medicamentos.

A metformina foi aprovada pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) em 1995 para uso em combinação com dieta e exercícios para controlar o açúcar no sangue em pacientes com diabetes tipo 2.[1] É recomendada como tratamento de primeira linha para pacientes com diabetes tipo 2 que não conseguem controlar o açúcar no sangue somente com dieta e exercício. A metformina é um dos medicamentos mais eficazes na redução do açúcar no sangue, com relativamente poucos efeitos adversos [2].

Porém, a metformina pode causar uma condição grave chamada acidose láctica. A acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no sangue) pode causar hipotermia (baixa temperatura corporal), hipotensão (pressão baixa), frequência cardíaca anormalmente lenta e até a morte. Por essa razão, a FDA exigiu um aviso de tarja preta (o aviso mais proeminente que a agência pode requerer) no rótulo do produto, e o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen classificou a metformina como um medicamento de Uso Limitado.[3]

Interações medicamentosas importantes

A maneira em que a metformina afeta o corpo depende de várias proteínas que transportam medicamentos. Esses transportadores desempenham papéis fundamentais em processos como a absorção, eliminação e distribuição de medicamentos no organismo.[4 -6]. Quando outros medicamentos tomados

concomitantemente (ao mesmo tempo) com a metformina bloqueiam ou usam os mesmos transportadores que a metformina, a segurança e a eficácia desses medicamentos podem ser alteradas ou levar ao acúmulo de metformina no organismo. Exemplos dessas interações incluem a dofetilida (TIKOSYN e genéricos), um medicamento para o ritmo cardíaco; a tafenoquina (ARAKODA, KRINTAFEL) para a prevenção ou tratamento da malária; e a trimetoprima (somente genéricos), um antibiótico.[7,8] Alguns medicamentos podem reduzir a eliminação da metformina ao ponto em que o aumento das concentrações sanguíneas do medicamento pode levar a um risco maior de acidose láctica.

Maior risco de acidose láctica

O surgimento da acidose láctica associada à metformina geralmente é sutil, com sintomas não específicos, como mal-estar (sensação geral de desconforto ou de doença), dor muscular, dificuldade na respiração, sonolência e dor abdominal [9]. Apesar de a acidose láctica ser rara, é uma reação adversa potencialmente fatal.

A metformina não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal grave, pois eles correm um risco maior de acidose láctica.[10] Outros fatores de risco incluem uma idade igual ou maior que os 65 anos, exposição a corantes injetados, às vezes usados para melhorar imagens médicas, cirurgia e outros procedimentos, incluindo cirurgia dentária, ingestão excessiva de álcool e uso concomitante de outros medicamentos.[11] Esses medicamentos incluem antiepilépticos, antirretrovirais e medicamentos supressores de ácido estomacal (veja a [tabela abaixo](#) para ver exemplos).

Tabela. Exemplos de Medicamentos de Via Oral Que Podem Apresentar um Maior Risco de Acidose Láctica Quando Tomados Concomitantemente com a Metformina [12]

| Nome Genérico | Nome(s) de Marca | Classe de Droga |
|------------------------|---|---|
| acetazolamida | Genérico somente | Medicamento para glaucoma |
| cimetidina | Tagamet Hb | Bloqueador de Receptor Histamina-2 |
| dichlorphenamide | Keveyis | Inibidor de anidrase carbônica |
| dolutegravir | Tivicay | Medicamento antirretroviral para tratamento do HIV/AIDS |
| ranolazina | Aspruzo Sprinkle | Medicamento para Angina |
| topiramato*[13],**[14] | Eprontia, Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR | Medicamento anticonvulsivo/ Medicamento de prevenção de enxaqueca |
| vandetanibe | Caprelsa | Medicamento de quimioterapia |
| zonisamida | Zonegran, Zonisade | Medicamento anticonvulsivo |

Classificado como Uso Limitado para epilepsia pela Worst Pills, Best Pills News

** Classificado como Não Usar para Prevenção de enxaqueca pela Worst Pills, Best Pills News

Maior Risco de Hiperglicemia ou Hipoglicemia

O uso concomitante de vários outros medicamentos com a metformina pode aumentar o risco de hiperglicemia (alto nível de açúcar no sangue) ou hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue) e pode levar à perda do controle glicêmico.[15] Esses medicamentos incluem alguns diuréticos (conhecidas como pílulas de água), medicamentos para doenças da tireoide, anticoncepcionais orais e bloqueadores dos canais de cálcio. Especificamente, o risco de hiperglicemia aumenta com o uso concomitante do medicamento anti-convulsivo fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK e genéricos) e do bloqueador dos canais de cálcio verapamil (VERELAN e genéricos). Exemplos de medicamentos que podem aumentar o risco de hipoglicemia incluem a abiraterona (YONSA, ZYTIGA e genéricos), um medicamento para câncer de próstata dependente de androgênio; o medicamento antimalárico cloroquina (somente genérico) [16]; o antibiótico isoniazida (somente genérico); e a sotagliflozina (INPEFA), um medicamento de diabetes [17].

É importante destacar que o uso concomitante de outros medicamentos para diabetes, como a insulina, também pode apresentar um risco maior de hipoglicemia.

O Que Você Pode Fazer

Se você precisar de tratamento com metformina, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico clínico para identificar interações medicamentosas potencialmente significativas. Se estiver tomando um medicamento que interage com a metformina, o médico pode recomendar descontinuar ou ajustar a dosagem do medicamento que interage com a metformina ou da metformina, ou pode aconselhar que você tome outro medicamento. Fique ciente de que medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com a metformina.

Referências

1. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride [FORTAMET]. November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed January 11, 2024.
2. Metformin: First choice drug for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1210>. Accessed January 11, 2024.
3. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride [FORTAMET]. November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed January 11, 2024.
4. Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull*. 2017;7[4]:501-505.
5. Shugarts S, Benet LZ. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res*. 2009;26:2039-2054.
6. Roberts AG. The structure and mechanism of drug transporters. *Methods Mol Biol*. 2021;2342:193-234.
7. Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A comprehensive review of drug–drug interactions with metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:811-824.
8. IBM Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “metformin.” Accessed December 13, 2023.
9. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride [FORTAMET]. November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed January 11, 2024.
10. Metformin: First choice drug for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1210>. Accessed January 11, 2024.
11. MedlinePlus. Metformin. March 15, 2020. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a696005.html>. Accessed January 11, 2024.
12. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride [FORTAMET]. November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed December 13, 2023.
13. Medications that cause taste disorders. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1258>. Accessed January 12, 2024.
14. Lifestyle treatments to prevent or reduce the frequency of migraine headaches. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1564>. Accessed January 12, 2024.
15. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride [FORTAMET]. November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed January 11, 2024.
16. Important drug interactions for the stomach-acid-suppressing drug cimetidine. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s017lbl.pdf. Accessed January 11, 2024.

2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1547>. Accessed January 12, 2024.

2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/981>. Accessed January 12, 2024.

17. Risks but no benefits to taking newest drugs for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August

Precauções

Agonistas de GLP-1: depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas?

(*GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour?*)

Prescrire International 2024; 33 [258]: 103-105

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(4)

- Em julho de 2023, o comitê europeu de farmacovigilância (European pharmacovigilance committee, PRAC) decidiu conduzir uma revisão dos agonistas do GLP-1, depois de relatos de pensamentos suicidas e pensamentos de autoflagelação.
- A maioria dos ensaios comparativos que avaliaram a *liraglutida* ou a *semaglutida* em pacientes obesos excluiu os pacientes com histórico de depressão ou comportamento suicida. Apesar dessas exclusões, ocorreu um aumento na incidência de pensamentos suicidas e tentativas de suicídio em pacientes nos grupos de *liraglutide* em comparação com aqueles nos grupos de placebo.
- As informações de prescrição dos EUA para produtos contendo *liraglutide* ou *semaglutide* destinados a pacientes obesos fazem menção a esse risco, desde 2014 no caso da *liraglutide*.
- Várias centenas de casos de tentativa de suicídio, de pensamento suicida ou de suicídio foram identificados na Europa e nos EUA. Um estudo baseado em relatórios sul-coreanos mostrou um sinal de segurança para suicídio e depressão com *liraglutide*.
- Dada sua função central nos receptores GLP-1 hipotalâmicos, que cria a sensação de saciedade, os efeitos sobre a saúde mental são plausíveis.
- Na prática, é recomendável considerar que todos os agonistas do GLP-1 são portadores desse risco. Os pacientes obesos provavelmente são mais afetados do que os pacientes diabéticos, já que a própria obesidade é um fator que predispõe os indivíduos a problemas de saúde mental.

Em julho de 2023, o comitê de farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos decidiu iniciar uma revisão dos agonistas do GLP-1, após relatos na União Europeia de pensamentos suicidas e de autoflagelação, atribuídos a dois agonistas do GLP-1 autorizados para perda de peso e diabetes tipo 2: *liraglutide* e *semaglutide* nas formas injetável e de via oral [1,2].

No final de 2023, os sumários europeus das características do produto (SmPCs) para produtos que contêm um agonista do GLP-1 não fazem menção a esse tipo de efeito adverso [2]. Porém, as informações de prescrição dos EUA para produtos contendo *liraglutide* ou *semaglutide* destinados ao uso em

pacientes obesos são mais informativas. Particularmente, as informações de prescrição da *liraglutida* mencionam, desde 2014, que os pensamentos suicidas e as tentativas de suicídio foram relatados nos grupos de *liraglutida* durante os ensaios clínicos, e que uma criança cometeu suicídio [3]. As informações de prescrição desses medicamentos recomendam o monitoramento dos pacientes expostos quanto a depressão ou pensamentos suicidas, e a descontinuação do medicamento se os sintomas se desenvolverem [3].

Até que ponto os agonistas do GLP-1 expõem os pacientes a um risco de depressão, de ideação suicida, de tentativa de suicídio ou de suicídio? Este artigo resume as principais conclusões de nossa pesquisa bibliográfica para obter respostas a essa pergunta, até o final de 2023.

Um risco que provavelmente é subestimado em ensaios clínicos. Durante os ensaios comparativos realizados antes da introdução no mercado do *liraglutide* em adultos obesos, a ideação suicida foi relatada com mais frequência em pacientes nos grupos de *liraglutide* do que naqueles nos grupos de placebo: 9 pacientes de 3.384 (0,3%) em comparação com 2 pacientes de 1.941 (0,1%), respectivamente, com uma tentativa de suicídio em comparação com nenhuma [3,4].

O ensaio realizado em adolescentes obesos, realizado entre 2016 e 2019, excluiu aqueles com risco de depressão ou suicídio, mas, mesmo assim, a depressão se mostrou mais frequente no grupo da *liraglutide*: 4% em comparação com 2,4% no grupo placebo [4,5]. Um adolescente cometeu suicídio cerca de 48 semanas após o início do tratamento com *liraglutide* [4].

Nossa pesquisa da literatura identificou ensaios randomizados de fase 3 ou 4 cujos resultados foram publicados e que avaliaram os agonistas do GLP-1 para as indicações “excesso de peso corporal” ou “diabetes”. A partir de 2008, alguns ensaios de fase 3 do *liraglutide* para perda de peso, independente do excesso de peso estar ou não associado a transtornos metabólicos, indicaram entre seus critérios de exclusão um histórico de depressão maior ou tentativa de suicídio [6].

Com o *semaglutide*, durante os ensaios de fase 2 ou fase 3 que apoiaram a autorização de comercialização para perda de peso, os pacientes eram excluídos se tivessem histórico de transtornos psiquiátricos graves, em específico aqueles com histórico de depressão maior nos últimos 2 anos e aqueles com histórico de tentativa de suicídio ou qualquer comportamento suicida nos últimos 30 dias [7].

Em resumo, a maioria dos ensaios que avaliaram os agonistas do GLP-1 para perda de peso excluíram pacientes com risco de depressão, portanto, esses ensaios clínicos subestimaram a incidência de depressão e pensamentos suicidas. Durante 2014, a agência reguladora de medicamentos dos EUA (FDA) requereu que as empresas monitorassem transtornos de humor e tendências suicidas durante os ensaios de todos os medicamentos de ação central voltados a perda de peso [8].

Várias centenas de casos de ideação suicida, de tentativas de suicídio ou de suicídio relatados na Europa e nos EUA. Em julho de 2023, o PRAC informou que o banco de dados de farmacovigilância europeu (EudraVigilance) continha 108 casos de ideação suicida ou pensamentos de autoflagelação atribuídos à *liraglutida* e 62 casos atribuídos à *semaglutida* [1]. Mais especificamente, em meados de outubro de 2023, a seção de acesso público desse banco de dados mencionava 29 casos de tentativa de suicídio e 123 casos de ideação suicida com *liraglutide*, 10 tentativas de suicídio e 127 casos de ideação suicida com *semaglutide*, 10 tentativas de suicídio e 36 casos de ideação suicida com *exenatide* e 16 tentativas de suicídio e 26 casos de ideação suicida com *dulaglutide* [9]. Além disso, o banco de dados registrou alguns casos de autoflagelação com *liraglutide* e *semaglutide* [9].

No Reino Unido, entre 2019 e outubro de 2023, o banco de dados de acesso público de farmacovigilância Britânico registrou 24 casos de comportamento suicida e autoflagelação associados à *semaglutida*, 20 à *liraglutida*, 4 à *dulaglutida* e 2 à *exenatida* [10].

Entre 2010 e o início de outubro de 2023, o banco de dados de farmacovigilância dos EUA (FAERS) registrou 265 casos de ideação ou comportamento suicida, incluindo 36 suicídios, em pacientes que tomavam um agonista do GLP-1 [11].

Sinais de segurança para tentativa de suicídio, depressão e outros transtornos de saúde mental com liraglutide, de acordo com dados de farmacovigilância da Coreia do Sul.

Uma equipe realizou uma análise do banco de dados de farmacovigilância da Coreia do Sul durante o período de 2017 a 2020, na qual as taxas de efeitos adversos associados ao *liraglutide* foram comparadas com as taxas associadas a outros agonistas de GLP-1 e gliptinas. Os efeitos adversos estudados foram aqueles não mencionados nos SMPCs (Resumo das Características do Produto). Os efeitos adversos em que a proporção pareceu maior foram, em particular, os transtornos de saúde mental: tentativa de suicídio, depressão, comportamento agressivo, instabilidade emocional, apatia e desrealização (um transtorno de percepção em que o ambiente ao redor é visto como irreal ou bizarro) [12].

A sensação de saciedade está ligada a uma ação central nos receptores GLP-1 hipotalâmicos. Os agonistas do receptor de GLP-1 são análogos do GLP-1, um hormônio derivado do intestino da família das incretinas [13]. O GLP-1 e seus agonistas se ligam a um receptor específico de GLP-1 expresso em vários tecidos e órgãos, em particular nas células beta pancreáticas (responsáveis pela estímulo pós-prandial da secreção de insulina pelos agonistas de GLP-1), nos ductos pancreáticos, na mucosa gástrica, nos rins, nos pulmões, no coração, na pele, nas células imunológicas e no hipotálamo [14]. Além de seu efeito sobre a

secreção de insulina, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico e induz uma sensação de saciedade por meio dos receptores de GLP-1 no hipotálamo [13-15].

Riscos à saúde mental reconhecidos com outros inibidores de apetite. Outros medicamentos usados atualmente ou no passado como inibidores de apetite também têm uma ação central. Esses são, em específico, anfetaminas e drogas semelhantes a anfetaminas, como *fentermina* (várias marcas, a maioria delas retiradas do mercado), que aumenta a sensação de saciedade e reduz a mobilidade intestinal, e traz um risco de depressão e de ideação suicida; *benfluorex* (Mediator^o, agora retirado); a combinação de *bupropiona* + *naltrexona* (Mysimba^o); e *sibutramina* (Sibutral^o, agora retirado de mercado), que traz um risco de depressão e de ideação suicida, entre outros [16-19].

O *Rimonabanto* (Acomplia^o, agora retirado de mercado), um antagonista do receptor canabinóide CB1, foi retirado do mercado pelo fato de apresentar efeitos adversos neuropsiquiátricos e de ideação suicida, que eram frequentes e às vezes fatais [20].

A *lorcaserina*, um agonista serotoninérgico dos receptores 5HT2C, cuja ativação aparenta estar ligada ao efeito supressor do apetite das anfetaminas, também apresenta risco de depressão e pensamentos suicidas [21].

Na Prática No final de 2023, com base nos dados disponíveis, não é possível descartar uma ligação entre o uso de agonistas do GLP-1 e do desenvolvimento de depressão, de ideação suicida, de tentativas de suicídio ou de suicídio.

Como precaução, deve-se considerar que esse risco se aplica a todos os agonistas do GLP-1, visto que eles têm a mesma ação central, e independente da situação clínica para a qual o medicamento foi prescrito.

Porém, é provável que os pacientes obesos sejam mais afetados que os pacientes diabéticos, já que a própria obesidade pode causar distúrbios psicológicos, inclusive a depressão e a ansiedade, resultantes do estigma associado à obesidade e à pressão (inclusive dos médicos) para perder peso [22-25].

Revisão da literatura até 13 de outubro de 2023

1. EMA “Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023” 15 September 2023. www.ema.europa.eu accessed 13 October 2023: 86 pages.
2. European Commission “SmPC-Bydureon” 29 June 2023 + “SmPC-Byetta” 17 July 2023 + “SmPC-Ozempic” 31 March 2023 + “SmPC-Rybelsus” 4 April 2023 + “SmPC Trulicity” 6 March 2023 + “SmPC-Saxenda” 16 December 2022 + “SmPC-Victoza” 24 September 2020 + “SmPC-Wegovy” 28 April 2023 + “SmPC-Xultophy” 22 September 2021 + “SmPC-Mounjaro” 19 September 2023.
3. US FDA “Full prescribing information-Trulicity” November 2022 + “Full prescribing information-Bydureon” December 2022 + “Full prescribing information-Byetta” December 2022 + “Full prescribing information-Rybelsus” January 2023 + “Full prescribing information-Saxenda” April 2023 and December 2014 + “Full prescribing information-Victoza” May 2023 + “Full prescribing information Xultophy” July 2023 + “Full prescribing information-Wegovy” July 2021 + “Full prescribing information-Ozempic” September 2023 + “Full prescribing information Adlyxin” September 2023 + “Full

- prescribing information-Soliqua” September 2023 + “Full prescribing information-Mounjaro” April 2023.
4. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide [Saxenda^o] in obesity in adolescents” *Prescrire Int* 2022; **31** [242]: 260-261.
 5. Kelly AS et al. “A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity” *N Engl J Med* 2020; **382**: 2117-2128.
 6. “Effect of liraglutide in obese subjects with moderate or severe obstructive sleep apnoea: SCALE - Sleep Apnoea. NCT01557166” + “Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes: SCALE - Diabetes. NCT01272232” + “Comparison of liraglutide versus placebo in weight loss maintenance in obese subjects: SCALE - maintenance” + “Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co morbidities: SCALE - Obesity and Pre-diabetes. NCT01272219”. clinicaltrials.gov accessed 16 October 2023: 40 pages.
 7. US FDA - CDER “Application number 215256Orig1s000 Clinical review” 4 June 2021: 392 pages.
 8. US FDA - CDER “Application number 206321Orig1s000 Statistical [ou Medical, ou autres] review[s]” June 2014: 336 pages.
 9. EMA-EudraVigilance “Suspected adverse drug reaction reports for substances liraglutide + semaglutide + dulaglutide + exenatide + lixisenatide”. www.adrreports.eu accessed 16 October 2023.
 10. Medicines Control Agency “Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - semaglutide” 31 August 2023 + “Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - lixisenatide” 31 August 2023 + agency “Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - liraglutide” 31 August 2023 + agency “Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - exenatide” 31 August 2023 + agency “Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - dulaglutide” 31 August 2023. www.mhra.gov.uk accessed 16 October 2023: 31 pages.
 11. Respaut R and Terhune C “Wegovy, other weight-loss drugs scrutinized over reports of suicidal thoughts” Reuters; 12 October 2023: 5 pages.
 12. Bae J et al. “Liraglutide and unexpected psychiatric adverse events in patients with obesity: A pharmacovigilance study with machine learning approach” 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management [ICPE], Copenhagen: 26-28 August 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022; **31** [S2]: 37-38 [abstract 104].
 13. Prescrire Rédaction “Incrétinomimétiques agonistes GLP-1: *liraglutide*, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
 14. Dungan K et al. “Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus” UpToDate. www.uptodate.com accessed 17 October 2023: 52 pages.
 15. Powers AC and D’Alessio D “Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia”. In: Brunton LL et al. “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics” McGrawHill Medical New York 14th Ed 2023: 1023-1047.
 16. Prescrire Rédaction “Sibutramine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
 17. Prescrire Editorial Staff “Topiramate + phentermine. An excessively dangerous appetite-suppressant combination” *Prescrire Int* 2013; **22** [136]: 61-64.
 18. Prescrire Rédaction “bupropione + naltrexone [Mysimba^o]. Trop de risques pour la perte de quelques kilos” *Rev Prescrire* 2015; **35** [380]: 406-412.
 19. Prescrire Editorial Staff “Sibutramine: withdrawn from the European market at last!” *Prescrire Int* July 2010; online: 1 page.
 20. Prescrire Editorial Staff “Rimonabant: marketing authorisation suspended... at last! Half-measures” *Prescrire Int* 2009; **18** [100]: 61.
 21. Prescrire Rédaction “Lorcaserine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
 22. Skelton JA et al. “Overview of the health consequences of obesity in children and adolescents” UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 October 2023: 55 pages.
 23. Perreault L et al. “Overweight and obesity in adults: Health consequences” UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 October 2023: 34 pages.
 24. Prescrire Rédaction “Commencez par perdre du poids!” *Rev Prescrire* 2023; **43** [477]: 538.
 25. Prescrire Rédaction “Obésité: maigrir sans médicament. Des interventions non médicamenteuses pour réduire la morbidité” *Rev Prescrire* 2007; **27** [281]: 197-201.

Alguns SSRIs Podem Aumentar o Risco de Arritmia em Pacientes Mais Velhos

(Some SSRIs May Increase Arrhythmia Risk for Older Patients)

Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(4)*

Os antidepressivos comuns escitalopram (LEXAPRO e genéricos) e citalopram (CELEXA e genéricos) podem aumentar o risco de arritmia cardíaca (batimentos cardíacos irregulares) em adultos mais velhos que tomam a dose recomendada, de acordo com um estudo publicado no *The Lancet* em setembro de 2023 [1].

Em 2011, a Administração de Alimentos e Medicamentos alertou que uma dose diária de 40 mg de citalopram pode causar prolongamento do intervalo QT — uma alteração na atividade elétrica do coração que pode provocar distúrbios do ritmo cardíaco com ameaça à vida, chamados torsade de pointes.[2],[3] Esse aviso foi subsequentemente adicionado às informações de receita do medicamento, que também recomendou o uso restrito para alguns pacientes e doses mais baixas para pacientes com 60 anos ou mais de idade.[4]

Os pacientes mais velhos correm maior risco porque, com a maior idade, a forma como o corpo metaboliza os medicamentos pode mudar. Isso normalmente significa que os medicamentos são eliminados do corpo mais lentamente, o que pode levar a uma concentração mais alta e possivelmente perigosa de medicamentos no sangue [5].

Escitalopram e citalopram

O escitalopram e o citalopram pertencem a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs). O escitalopram foi aprovado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, assim como do transtorno depressivo maior [6]. O medicamento é tomado por via oral uma vez ao dia, com uma dose máxima de 20 mg para o transtorno depressivo com maior intensidade e 10 mg para o transtorno de ansiedade generalizada. Porém, uma dose diária máxima de 10

mg é recomendada para certos pacientes, inclusive adultos mais velhos.

O citalopram é aprovado somente para o tratamento da depressão de maior intensidade e também é administrado por via oral uma vez ao dia, com uma dose máxima de 40 mg [7]. Recomenda-se uma dose máxima de 20 mg para alguns pacientes, incluindo os de 60 anos ou mais de idade.

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen definiu todos os SSRIs, incluindo o escitalopram e o citalopram, como de **Uso Limitado** [8] porque possuem uma advertência no rótulo devido ao aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e jovens adultos [9, 10].

Adicionalmente, os medicamentos dessa classe têm sido associados a vários efeitos colaterais, incluindo convulsões, sangramento anormal, disfunção sexual e uma condição rara, mas que ameaça à vida, chamada síndrome da serotonina (caracterizada por agitação, confusão, alucinações, batimentos cardíacos acelerados, pressão alta, febre alta, tremores, sudorese, náusea, vômito, diarreia e rigidez muscular).

Resultados do novo estudo da *Lancet*

No estudo de 2023, pesquisadores compararam os níveis de escitalopram e citalopram no sangue de 19.742 indivíduos com idades entre 12 e 105 anos [11]. Esses dados estavam à disposição por meio de um banco de dados de pacientes que haviam sido submetidos ao monitoramento terapêutico de medicamentos, que é realizado, por exemplo, para garantir que as doses prescritas sejam seguras [12].

Como esses resultados se referiam a níveis séricos de 12 a 24 horas após a dose recebida do medicamento, foram feitos cálculos (com base em outros trabalhos publicados) para calcular e determinar a dose máxima do medicamento utilizada por cada paciente. Por fim, com a estimativa do nível sanguíneo máximo para cada paciente, foram realizadas análises para considerar quantos e quais indivíduos tinham níveis de concentração de SSRI acima dos níveis que os colocavam em risco de arritmia. A idade foi uma das principais características usadas para dividir a população em subgrupos analíticos.

De fato, a proporção de pacientes que se calcula ter atingido níveis de concentração de medicamentos de alto risco aumentou conforme o aumento da idade. Mais especificamente, estimou-se que 6% das pessoas entre 18 e 64 anos de idade atingiram concentrações sanguíneas perigosamente altas, em comparação com 12% dos pacientes com idade entre 65 e 79 anos e 16% dos pacientes com 80 anos ou mais.[13] Por exemplo, com base nesses resultados, os pesquisadores estimaram que, para 20% dos pacientes com mais de 65 anos de idade, a concentração sanguínea poderia alcançar níveis perigosos mesmo depois de tomar a dose recomendada de 10 mg de escitalopram e para 60% desses pacientes depois de uma dose de 20 mg. Uma importante limitação deste estudo é que os resultados se baseiam nos níveis de medicação no sangue, e não no fato de os indivíduos com níveis elevados terem desenvolvido arritmia.

O que você pode fazer

Se você estiver tomando escitalopram ou citalopram e, especialmente, se estiver preocupado com a saúde do seu coração, pergunte ao seu médico se é seguro manter a medicação.

Não suspenda nenhum SSRI sem consultar seu médico. Se estiver planejando descontinuar esses medicamentos, faça isso gradualmente, reduzindo a dosagem sob supervisão médica para minimizar os sintomas de abstinência [14].

Se você estiver tomando qualquer um desses medicamentos e apresentar qualquer um dos sintomas de arritmia, incluindo batimentos cardíacos irregulares, tontura ou falta de ar, procure atendimento médico imediatamente [15].

Referências

- Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa [citalopram hydrobromide]. August 24, 2011. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>. Accessed February 6, 2024.
- Important drug interactions for the antidepressant citalopram [CELEXA]. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1494>. Accessed February 6, 2024.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Revised recommendations for Celexa [citalopram hydrobromide] related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. March 28, 2012. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>. Accessed February 6, 2024.
- Rochon, PA. Drug prescribing for older adults. *UpToDate*. Updates September 12, 2023.
- Allergan. Label: escitalopram oxalate [LEXAPRO]. August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s057.021365s0401bl.pdf. Accessed February 6, 2024.
- Allergan. Label: citalopram [CELEXA]. August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s0541bl.pdf. Accessed February 6, 2024.
- Drug profile. *Worst Pills, Best Pills News*. Last reviewed July 31, 2023. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed February 2, 2024.
- Allergan. Label: escitalopram oxalate [LEXAPRO August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s057.021365s0401bl.pdf. Accessed February 2, 2024.
- Allergan. Label: citalopram [CELEXA]. August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s0541bl.pdf. Accessed February 2, 2024.
- Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
- MedlinePlus. Therapeutic drug monitoring. Updated September 16, 2021. <https://medlineplus.gov/lab-tests/therapeutic-drug-monitoring/>. Accessed February 2, 2024.
- Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
- Allergan. Label: citalopram [CELEXA]. August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s0541bl.pdf. Accessed February 7, 2024.

15. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa [citalopram hydrobromide]. August 24, 2011. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>. Accessed February 7, 2024.