

## Artigos

# Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar

### Resumo

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

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

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

Nossa lista de “fármacos a evitar” divulgada na edição francesa [*La revue Prescrire*] de fevereiro de 2013 teve grande interesse, tanto de pessoas preocupadas com isso quanto da mídia, refletindo o valor que profissionais da saúde e pacientes dão a este tipo de informação<sup>1</sup>. A lista foi intensamente obtida da página *Prescrire* (<http://english.prescrire.org/en/>).

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

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

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

mero 360 da edição francesa (outubro de 2013)<sup>2</sup>.

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

### Um método independente, rigoroso e confiável

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

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

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

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

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

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

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

Nem todos os fármacos são produzidos para ter resultados equivalentes. Alguns oferecem uma vantagem terapêutica, enquanto outros são mais prejudiciais que benéficos, e assim é melhor evitá-los<sup>2</sup>.

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

- Dados de eficacidade têm prioridade, com o maior peso dado a estudos que forneçam apoio com provas de alta qualidade: ou seja, ensaios bem estruturados, controlados ao acaso, com controle duplo-cego;
- Comparação com fármacos padrão ou tratamentos não farmacológicos, claramente identificados;
- Foco em desfechos clínicos os mais relevantes para os pacientes. Frequentemente, é preciso deixar de lado desfechos substitutivos, tais como simples marcadores de laboratório sem prova de eficacidade quanto à qualidade de vida<sup>3</sup>.

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

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

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

Muito resta a ser descoberto quando um fármaco é recentemente registrado. Por exemplo, raros, mas graves, eventos adversos podem surgir depois de vários anos de uso rotineiro<sup>2</sup>.

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

Ensaio clínico, e particularmente ensaios controlados ao acaso, duplo-cegos, *versus* um tratamento padrão, são menos afetados por este viés subjetivo<sup>2</sup>.

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

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

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

Em razão de sua real natureza, ensaios clínicos envolvem grau elevado de incerteza. Em contraste, fármacos usados no cuidado rotineiro devem ter balanço risco-benefício aceitável. O registro para o mercado deve somente ser concedido com base em eficácia provada em relação a um tratamento padrão e um perfil de eventos adversos compatível com a situação do paciente. Em geral, pouca informação adicional sobre a eficácia é coletada depois da concessão do registro<sup>2</sup>.

### **Os 68 fármacos mais perigosos que benéficos**

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

Os fármacos envolvidos podem ser:

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

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

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

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

### Oncologia

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

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

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

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

### Cardiologia

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

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

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

### Dermatologia - Alergia

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

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

- *Prometazina* injetável, anti-histamínico utilizado para tratar urticária grave, pode causar trombose, necrose cutânea e gangrena subsequente ao extravasamento ou injeção inadvertida em uma artéria (Rev Prescrire nº 327). É mais ponderado usar *dexclorfeniramina* injetável, que não parece levar a estes riscos<sup>4</sup>.

### Diabetes - Nutrição

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

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

### Dor - Reumatologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Gastroenterologia

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

### Ginecologia - Endocrinologia

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

### Hematologia

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

### Antibióticos

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

### Neurologia

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

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

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

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

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

### **Pneumologia - Afecções do ouvido, nariz e garganta**

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

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

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

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

### Psiquiatria - Dependência

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

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

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

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

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

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

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

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

### Em primeiro lugar, o paciente

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

### Referências bibliográficas

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

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

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