

## Segurança de Medicamentos

### Novas restrições visam a diminuir os riscos de efeitos no ritmo cardíaco com medicamentos contendo hidroxizina.

Alessandra Russo de Freitas

Viviane Passos Otto

(Traduzido e adaptado de *European Medicines Agency*<sup>1</sup>)

O Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado de Produtos para Uso Humano (CMDh), órgão da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)<sup>b</sup> consensuou adoção de novas medidas para minimizar o risco de efeitos no ritmo cardíaco causados por medicamentos contendo o anti-histamínico hidroxizina. As medidas incluem restringir o uso de hidroxizina em pacientes com alto risco de problemas no ritmo cardíaco, utilizar dose efetiva mais baixa do medicamento e manter o tratamento pelo menor período de tempo possível<sup>1</sup>.

Os medicamentos que contêm hidroxizina estão disponíveis na maioria dos países da Europa. Porém, os usos (indicações) aprovados variam entre os países e podem incluir o tratamento de transtornos de ansiedade, o alívio de prurido (coceira), a pré-medicação cirúrgica e o tratamento dos distúrbios do sono<sup>1</sup>.

As novas medidas foram originalmente recomendadas pelo *Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância* (PRAC), que confirmou, além do já conhecido risco de prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes<sup>c</sup>, alterações na atividade elétrica do coração, as quais podem levar a

ritmos anormais no coração e parada cardíaca. Depois da avaliação das evidências disponíveis, incluindo estudos publicados e dados de monitoramento da segurança, o PRAC concluiu que esse risco não diferia entre as indicações terapêuticas e que tais acontecimentos são mais prováveis de ocorrer em pacientes que apresentem previamente fatores de risco cardíaco. Por esta razão, o PRAC recomendou que o manejo do risco incluía a restrição ao uso de hidroxizina nos pacientes com maior risco de problemas no ritmo cardíaco e a redução da exposição geral ao medicamento<sup>1</sup>.

Como o CMDh aceitou as recomendações do PRAC por consenso, estas serão adotadas diretamente pelos Estados membros, onde os medicamentos são autorizados, de acordo com um cronograma estabelecido. Em particular, a bula dos medicamentos que contêm hidroxizina será atualizada com novas recomendações, nas seções posologia e advertências, sobre o uso em pacientes que apresentem fatores de risco para distúrbios do ritmo do coração ou que estejam utilizando outros medicamentos que possam vir também a aumentar este risco<sup>1</sup>.

b CMDh é o departamento de regulação de medicamentos que representa os estados membros da União Europeia, além de Islândia, Liechtenstein e Noruega.

c O prolongamento do intervalo entre as ondas Q e T pode causar o aparecimento de um quadro de arritmia ventricular grave, o torsades de pointes, que inclusive pode ser fatal.

## Informações aos pacientes<sup>1</sup>

- Medicamentos contendo o anti-histamínico hidroxizina estão disponíveis em muitos países da Europa. As indicações aprovadas são diferentes entre os países, e podem incluir o tratamento de distúrbios de ansiedade, alívio de prurido, pré-medicação cirúrgica (como sedativo) ou no tratamento dos distúrbios do sono.
- Há um risco pequeno de alteração da atividade elétrica do coração quando esses medicamentos são utilizados. Este risco envolveria a condução a um ritmo cardíaco anormal ou até à parada cardíaca. Esse risco é principalmente observado em pacientes que já tenham problemas de ritmo cardíaco ou fatores de risco para esses problemas.
- Para reduzir o risco ao mínimo, novas medidas foram determinadas para esses medicamentos, a fim de garantir que eles sejam utilizados pelo menor tempo possível e na menor dose eficaz, e que seu uso seja evitado naqueles pacientes com maior risco.
- A dose em adultos não deve exceder o total de 100 mg por dia. Pacientes idosos não devem usar esses medicamentos, mas, se houver necessidade, a dose máxima deve ser de 50 mg por dia.
- Nos países em que este medicamento tenha o uso aprovado para crianças, a dose máxima depende do peso, e a dose diária total não deverá ser maior que 2 mg por kg de peso corporal em crianças pesando até 40 kg (em crianças acima de 40 kg, deve-se utilizar a dose recomendada para adultos).
- Hidroxizina não deve ser utilizada em pacientes que já tenham problemas

no ritmo cardíaco ou que estejam utilizando outros medicamentos que possam vir a causar efeitos similares no coração. Deve-se utilizar com cuidado em associação a outros medicamentos que retardem o ritmo cardíaco.

- A bula e outras informações relativas a este medicamento serão atualizadas, levando-se em consideração as novas medidas. Entretanto, os pacientes que tenham alguma dúvida devem consultar o médico ou o farmacêutico.

## Informações e recomendações aos profissionais da saúde<sup>1</sup>

- Hidroxizina tem o potencial de bloquear canais hERG<sup>d</sup> e outros tipos de canais cardíacos, resultando em um potencial risco de prolongamento do intervalo QT e de ocorrência de arritmias cardíacas. O risco de danos foi observado por meio de dados clínicos e monitoramento pós-registro. A maioria dos casos tinha outros fatores de risco, anormalidades eletrolíticas ou tratamento concomitante com outros medicamentos, os quais podem ter contribuído.
- O uso de hidroxizina é contraindicado em pacientes com conhecido prolongamento do intervalo QT adquirido ou congênito, ou com um conhecido fator de risco para prolongamento do intervalo QT, tais como doença cardiovascular, desequilíbrio significativo de eletrólitos (hipopotassemia, hipomagnesemia), história familiar de morte cardíaca súbita, bradicardia significativa, ou uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou que induzam torções de pointes.

<sup>d</sup> hERG significa Human Ether-à-go-go-Related Gene, e é um gene que codifica a proteína conhecida como Kv11.1, a subunidade alfa do canal de íons potássio.

- O uso não é recomendado em pacientes idosos, devido à redução da eliminação de hidroxizina nesses pacientes e por sua maior vulnerabilidade a efeitos anticolinérgicos e a outros efeitos adversos. Esse medicamento deve ser utilizado com cuidado em pacientes com bradicardia, ou que estejam em tratamento com medicamentos que ocasionem hipopotassemia, como diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas dos receptores de angiotensina (ARA II). Também são necessárias precauções quando a hidroxizina é coadministrada com fármacos que sejam potentes inibidores da álcool desidrogenase ou da isoenzima CYP3A4/5, pois aumentam a concentração plasmática de hidroxizina, pela diminuição de sua biotransformação.
- O potencial risco de prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes pode, portanto, ser adequadamente minimizado por meio da identificação dos fatores de risco e restrição do uso de hidroxizina à menor dose efetiva, pelo menor período de uso possível.
- A dose máxima diária em adultos deve ser de 100 mg; em idosos, se o uso não puder ser evitado, a dose máxima diária deve ser de 50 mg.
- A dose máxima diária em crianças acima de 40 kg de peso deve ser de 2 mg/kg. Em crianças acima de 40 kg, deve ser administrada a dose de adulto.

As medidas de minimização do risco acima foram tomadas com base na avaliação das evidências disponíveis, incluindo estudos publicados e dados de monitoramento de segurança pós-registro<sup>1</sup>.

As novas medidas serão agora aplicadas de acordo com cronogramas estabelecidos nos diferentes países da UE. Uma carta explicando as alterações será enviada

aos profissionais da saúde. O resumo das características do medicamento e o folheto informativo dos medicamentos afetados também serão alterados<sup>1</sup>.

### Mais sobre hidroxizina

Hidroxizina é um agente anti-histamínico que se liga a receptores H1 de células efe-toras nos tratos gastrointestinal e respira-tório, e nos vasos sanguíneos, bloqueando os efeitos da histamina. Tem propriedades anticolinérgica, anticinetósica e depressora do sistema nervoso central<sup>1</sup>.

Medicamentos contendo hidroxizina foram autorizados em 22 Estados-Membros da União Europeia (Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Eslováquia, Espanha, Suécia e Reino Unido), mais a Noruega e a Islândia<sup>1</sup>.

Eles são geralmente utilizados pela via oral ou, às vezes, por injeção. Os usos aprovados variam entre países, mas podem incluir o tratamento de distúrbios de ansiedade, o alívio do prurido devido à urticária, como pré-medicação cirúrgica, e no tratamento de distúrbios do sono<sup>1</sup>.

### Hidroxizina e informações da bula no Brasil

No Brasil, estas informações ainda não constam na bula do medicamento cloridrato de hidroxizina, genérico da indústria Medquímica Indústria Farmacêutica S/A, nem do Hixizine®, cloridrato de hidroxizina, fabricado pela indústria Theraskin<sup>2</sup>. Cabe então aos farmacêuticos a adoção de alguns cuidados no momento da dispensação deste medicamento, fazendo uma anamnese com o paciente, a fim de saber se o mesmo possui algum fator de risco que possa vir a desencadear o quadro de arritmia ou se utiliza algum medicamento que ocasione o prolongamento do intervalo QT.

**Quadro 1.** Causas do prolongamento do intervalo QT<sup>3</sup>

CONGÊNITAS
Síndrome Romano-Ward (autossômico dominante).
Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (anomalia autossômica dominante associada com surdez autossômica recessiva).
ADQUIRIDAS
Medicamentos.
Alterações cardíacas: insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica, miocardite.
Anomalias hidroeletrólíticas: hipopotassemia, hipomagnesemia.
Enfermidade cerebrovascular: hemorragia subaracnoidea, ictus isquêmico, encefalite, trauma cranial.
Bradicardia grave: especialmente bloqueio cardíaco completo.
Alterações endócrinas: hipertireoidismo/hipotireoidismo.
Alterações nutricionais: alcoolismo, anorexia nervosa, dieta líquida proteica, inanição.

No Quadro 2, é apresentada uma lista de fármacos que prolongam o intervalo QT, a qual foi publicada no Boletim Terapêutico Andaluz<sup>3</sup> :

**Quadro 2.** Medicamentos que prolongam o intervalo QT

FÁRMACOS	OBSERVAÇÕES
ANTIARRÍTMICOS	
amiodarona	
procainamida	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
sotalol	
ANTIDEPRESSIVOS	
amitriptilina	
fluoxetina	
imipramina	Risco pouco provável. Precaução em pacientes de alto risco.
paroxetina	
sertralina	
venlafaxina	Risco possível. Evitar em pacientes de alto risco.
ANTI-INFECCIOSOS	
azitromicina	Risco pouco provável. Precaução em pacientes de alto risco.
ciprofloxacino	Risco muito pouco provável.
claritromicina	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
clindamicina	Risco muito pouco provável.
cotrimoxazol (sulfametoxazol+trimetoprima)	Precaução em pacientes de alto risco.
eritromicina	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
gatifloxacino	
levofloxacino	Risco possível. Evitar em pacientes de alto risco.

**Quadro 2.** (continuação) Medicamentos que prolongam o intervalo QT

ANTIPSICÓTICOS	
clorpromazina	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
haloperidol	Precaução em pacientes de alto risco.
olanzapina	
pimozida	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
quetiapina	Risco possível. Evitar em pacientes de alto risco.
risperidona	
tioridazina	Risco provável. Evitar em pacientes de alto risco.
ziprasidona	
ENXAQUECA	
sumatriptana	Precaução em pacientes de alto risco.
zolmitriptana	
OUTROS	
droperidol	Precaução em pacientes de alto risco.
indapamida	Risco possível. Evitar em pacientes de alto risco.
metadona	Risco pouco provável. Precaução em pacientes de alto risco.
octreotida	Risco possível. Evitar em pacientes de alto risco.
ondansetrona	
tacrolimo	
tamoxifeno	

**Referências bibliográficas**

1. European Medicines Agency. New restrictions to minimise the risks of effects on heart rhythm with hydroxyzine-containing medicines. [acessado em 13 de junho de 2016] Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/03/WC500184902.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184902.pdf).
2. Monografia hidroxizina. [acessado em 13 de junho de 2016]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro\\_eletronico/Alergia.html](http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Alergia.html)
3. Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime). Boletín Terapéutico Andaluz 2003; 19(6): 21-4. [acessado em 05 de agosto de 2016]. Disponível em: [http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2003\\_19\\_6.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2003_19_6.pdf)