

Artigo principal

Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar (revisão e avaliação 2017)

Tradução e adaptação de Alessandra Russo de Freitas^a
Revisado por Tatiane Lopes Pereira^b

Introdução

Anualmente, o boletim francês com informação independente sobre medicamentos, *La Revue Prescrire*^c, compila as avaliações elaboradas por sua equipe editorial referentes aos medicamentos recém registrados pela indústria e lançados ao comércio na França, sob o título *Pour mieux soigner, des médicaments à écarter*¹. Esta nota técnica, com conteúdo relacionado à eficácia e segurança dos fármacos avaliados, começou a ser publicada em 2013¹, e, em 2014, o médico sanitário Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim^d fez a tradução para o português, baseada na edição em inglês² do boletim francês^e. Na *Prescrire International* (edição inglesa), esta série recebeu o título de *Towards better patient care: drugs to avoid in 2014*. O artigo então traduzido pelo Dr. José Ruben foi veiculado na quarta edição, do ano de 2014, do boletim Farmacoterapêutica, sob o título *Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar*³.

A relevância deste documento nos levou a decidir, pela segunda vez, traduzir e publicar a sua atualização em nosso boletim. Para isso, obtivemos autorização do editor gerente da *La Revue Prescrire*. Vejamos então, a partir de agora, quais os medicamentos incluídos na nova avaliação de 2017 de *Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2017*⁴. Esta tradução em questão foi novamente feita a partir do documento publicado em inglês, na edição da *Prescrire International*, de abril de 2017, e intitulado *Towards better patient care: drugs to avoid in 2017*⁵.

Antes, faremos uma breve recapitulação de como se dá esse processo de avaliação de novos fármacos feito pela *La Revue Prescrire*^f.

Resumo⁵

- Com o intuito de auxiliar profissionais da saúde e pacientes na escolha de tratamentos mais eficazes e com menores

^a Farmacêutica do Cebrim/CFE e editora-chefe do boletim Farmacoterapêutica.

^b Tatiane Lopes Pereira é tradutora de inglês/português e Secretária Executiva do Conselho Federal de Farmácia.

^c *La Revue Prescrire* é um dos mais importantes e antigos boletins com informação independente sobre medicamentos, no mundo. Disponível em (mediante assinatura): <http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx>.

^d José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim é médico sanitário e Doutor em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da USP, foi um dos fundadores da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime).

^e *Prescrire International* é a edição publicada no idioma inglês, do boletim francês *La Revue Prescrire*.

^f Para uma melhor compreensão dos métodos empregados pela revista *Prescrire*, recomendamos a leitura do artigo "Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar"³, publicado no Boletim Farmacoterapêutica, 2014;18(4):3-13. Para acessar, [clique aqui](#).

riscos de reações adversas, no início de 2017, foi atualizada a lista de fármacos que a *Prescrire* aconselha aos profissionais da saúde e pacientes a evitar.

- Avaliações da *Prescrire* em relação ao balanço dano-benefício dos novos fármacos e indicações terapêuticas são baseadas em rigoroso procedimento que inclui a pesquisa sistemática e reproduzível da literatura científica, a identificação de desfechos relevantes aos pacientes, a priorização do respaldo do uso de dados baseados na força da evidência, a comparação com os tratamentos padrões existentes, e a análise das reações adversas conhecidas e potenciais.
- A quinta revisão anual de fármacos a se evitar estendeu a sua cobertura a todos os medicamentos avaliados pela *Prescrire* entre 2010 e 2016, e autorizados para comercialização na União Europeia, enquanto as revisões anteriores apenas levaram em consideração os medicamentos comercializados na França. Foram identificados 91 fármacos que causam mais danos do que benefícios, em todas as indicações terapêuticas para as quais receberam licença de comercialização na França e na União Europeia.
- Na maioria dos casos, quando o tratamento farmacológico é realmente necessário, estão disponíveis outros fármacos com melhor balanço dano-benefício.
- Até em situações graves, quando não existe tratamento efetivo, não há justificativa para se prescrever um medicamento que não possui eficácia comprovada e que desencadeie graves reações adversas. Pode ser aceitável testar estes fármacos em ensaios clínicos, mas os pacientes devem ser informados de que existem incertezas em relação ao balan-

ço dano-benefício, e o delineamento do ensaio deve ser relevante.

- O cuidado de apoio adaptado a cada indivíduo é a melhor opção quando não há tratamentos disponíveis capazes de melhorar o prognóstico ou a qualidade de vida além do efeito placebo.

Esta é a quinta revisão anual consecutiva de *Towards better patient care: drugs to avoid*^{1,2,4,6,7}. Os fármacos listados aqui são claramente mais perigosos do que benéficos e, portanto, não deveriam ser utilizados. O objetivo é auxiliar os profissionais da saúde a fazerem escolhas terapêuticas seguras, tratamentos efetivos e, deste modo, evitar danos aos seus pacientes.

Noventa e um fármacos autorizados mais perigosos do que benéficos

Esta revisão lista fármacos que têm um balanço dano-benefício desfavorável para todas as suas indicações terapêuticas autorizadas; em outras palavras, fármacos que deveriam ser retirados do mercado devido a sua toxicidade. Fármacos com um balanço dano-benefício desfavorável para algumas indicações terapêuticas, mas não para outras, não foram incluídos.

A quinta revisão anual de fármacos a evitar foi estendida para cobrir todos aqueles analisados pela *Prescrire* entre 2010 e 2016 que são autorizados na União Europeia. Nas revisões anteriores, a avaliação ficou restrita aos fármacos comercializados na França. Desde o início de 2017, foram identificados 91 fármacos que são mais perigosos do que benéficos, 82 destes são comercializados na França. Eles estão listados abaixo, ordenados primeiramente pelas áreas terapêuticas nas quais são utilizados e, então, em ordem alfabética, segundo a sua Denominação Comum Internacional (*International Nonproprietary Names – INN*)⁸.

⁸ No Brasil, é a Denominação Comum Brasileira.

Mudanças notáveis na atualização de 2017

Somente um fármaco da lista que a *Prescrire* recomenda aos profissionais da saúde e pacientes evitar foi retirado do mercado em 2016: a **pegloticase**^h. Autorizada para comercialização na Europa para o tratamento de pacientes com casos graves de gota, foi retirada a pedido da indústria farmacêutica fabricante (*Prescrire International* n.º 180).

Panitumumabeⁱ, **vareniclina**^j: *Prescrire* revisando novos dados em 2017. Os únicos fármacos listados na revisão de 2016 e que não se apresentam nessa são **panitumumabe**, para o tratamento do câncer colorretal, e **vareniclina**, para cessação de tabagismo. Isso se deve à reavaliação dos seus danos e benefícios, atualmente em curso, à luz de novos dados publicados em 2016.

Adições: ambroxol^k, **capsaicina**^l, **vários antineoplásicos**. As reações adversas aos mucolíticos **ambroxol** e **bromexina**^m são mais bem conhecidas agora, já que eles estão sendo usados há um longo tempo. As reações de hipersensibilidade e os distúrbios cutâneos que causam risco de morte fazem seu balanço dano-benefício desfavorável. Ainda que essas reações adversas sejam raras, elas são inaceitáveis para medicamentos que não têm eficácia além do efeito placebo e são indicados para sinais e sintomas como tosse ou dor de garganta.

Os dados referentes à **dronedarona**ⁿ, para a fibrilação atrial, e **capsaicina**, para a dor neuropática, justificam a adição à lista de fármacos a serem evitados.

Foi também adicionado o vasoconstritor **fenilefrina**^o, autorizado para uso como descongestionante nasal, o qual erroneamente havia sido omitido das listas anteriores.

Seis dos novos fármacos avaliados pela *Prescrire*, em 2016, têm um balanço dano-benefício desfavorável para todas as indicações terapêuticas aprovadas, e três deles são medicamentos oncológicos: **nintedanibe**^p, para câncer de pulmão de células não-pequenas e para fibrose pulmonar idiopática; **olaparibe**^r, para câncer de ovário; **panobinostate**^r, para mieloma múltiplo; **mepolizumabe**^s, para asma; **ciclosporina**^t, colírio para doença do olho seco; e **idebenona**^u, para neuropatia ótica de Leber hereditária.

Adições autorizadas na Europa, mas não comercializados na França. A *Prescrire* analisa todos os fármacos que recebem autorização na Europa ou procedimentos de autorização no mercado francês. Em anos anteriores, foram considerados somente aqueles comercializados na França para a compilação da lista de fármacos a evitar a fim de prover o melhor cuidado ao paciente. Este ano, para benefício dos leitores que não trabalham ou vivem na França, a revisão foi expandida para incluir todos os medicamentos, examinados pela *Prescrire* entre 2010 e 2016, com autorização para comercialização na Europa, independentemente de sua disponibilidade na França.

^h Este medicamento não chegou a ser registrado no Brasil.

ⁱ Panitumumabe é comercializado no Brasil sob o nome de Vectibix® e fabricado por Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.¹⁰

^j Vareniclina é comercializada no Brasil sob o nome de Champix® e fabricada por Laboratórios Pfizer Ltda.¹⁰

^k Ambroxol é comercializado no Brasil sob o nome de Mucosolvan® e fabricado por Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.¹⁰

^l Capsaicina é comercializada no Brasil sob o nome de Moment® e fabricada por Apsen Farmacêutica S/A¹⁰

^m Bromexina é comercializada no Brasil sob o nome de Bisolvon® e fabricada por Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.¹⁰

ⁿ Dronedarona é comercializada no Brasil sob o nome de Multaq® e fabricada por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.¹⁰

^o Fenilefrina é comercializada no Brasil sob o nome de Fenilefrin® e fabricada por Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.¹⁰

^p Nintedanibe é comercializado no Brasil sob o nome de Ofev® e fabricado por Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.¹⁰

^q Olaparibe é comercializado no Brasil sob o nome de Lynparza® e fabricado por AstraZeneca do Brasil Ltda.¹⁰

^r Panobinostate não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

^s Mepolizumabe não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

^t Ciclosporina colírio não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

^u Idebenona não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

Dez fármacos a evitar foram adicionados à lista como resultado desta abordagem. Todos, com exceção do primeiro, estavam indisponíveis na França, no início de 2017: **alentuzumabe^v**, para esclerose múltipla; **alogliptina^w** (em monoterapia ou combinado com metformina), **canagliflozina^x**, **dapagliflozina^y** e **pioglitazona^z**, para diabetes tipo 2; combinação em doses fixas de **bupropiona + naltrexona^{aa}**, para perda de peso; **manitol**, em pó inalante, para tratamento da fibrose cística; **mifarmutida^{bb}**, para osteossarcoma; **ranolazina^{cc}**, para angina; e **vernacalanto^{dd}**, para fibrilação atrial.

Os 91 fármacos revisados e avaliados pela *La Revue Prescrire* para a edição de 2017, compreendem:

- Substâncias ativas que desencadeiam reações adversas desproporcionais aos benefícios delas advindos em dada situação;
- Medicamentos mais antigos que foram substituídos por novos com um melhor balanço dano-benefício;
- Medicamentos recentes que têm um balanço dano-benefício menos favorável do que as opções existentes;
- Medicamentos que não têm eficácia comprovada (além do efeito placebo), mas que trazem risco de reações adversas graves.

As principais razões pelas quais esses fármacos são considerados como tendo um balanço dano-benefício desfavorável estão explicadas em cada caso. Quando disponíveis, melhores opções são resumidamente mencionadas, bem como situações (graves ou não) para as quais não haja tratamentos

disponíveis. As diferenças entre a lista deste ano e a do ano passado estão detalhadas a seguir^{ee}.

Cardiologia

- **Dronedarona** [Multaq[®], Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.], um antiarrítmico quimicamente relacionado à *amiodarona*, é menos efetivo que esta na prevenção de recorrência de fibrilação atrial, embora provoque no mínimo a mesma quantidade de efeitos adversos, em particular, os hepáticos, pulmonares e distúrbios cardíacos (*Prescrire Int* n.º 108, 120, 122; *Rev Prescrire* n.º 339). *Amiodarona* é uma opção melhor.
- **Olmesartana** [Olmotec[®] - Laboratórios Pfizer Ltda.], um bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA ou sartana) que não é mais efetivo que outros BRAs contra as complicações da hipertensão, pode causar enteropatia semelhante ao espru,^{ff} levando à diarreia crônica (potencialmente grave) e perda de peso, e,

^v Alentuzumabe é comercializado no Brasil sob o nome de Lemtrada[®] e fabricado por Genzyme do Brasil Ltda.¹⁰

^w Alogliptina é comercializada no Brasil sob o nome de Nesina[®] e fabricada por Takeda Pharma Ltda.¹⁰

^x Canagliflozina é comercializada no Brasil sob o nome de Invokana[®] e fabricada por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.¹⁰

^y Dapagliflozina é comercializada no Brasil sob o nome de Forxiga[®] e fabricada por Astrazeneca do Brasil Ltda.¹⁰

^z Pioglitazona é comercializada no Brasil sob o nome de Stanglit[®] e fabricada por Libbs Farmacêutica Ltda.¹⁰

^{aa} Bupropiona + naltrexona, em combinação, não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

^{bb} Mifarmutida é comercializada no Brasil sob o nome de Mepact[®] e fabricada por Takeda Pharma Ltda.¹⁰

^{cc} Ranolazina é comercializada no Brasil sob o nome de Riscard[®] e fabricada por Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.¹⁰

^{dd} Vernacalanto é registrado no Brasil sob o nome comercial de Brinavess[®] e fabricado por Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.¹⁰

^{ee} Importante salientar que nesta tradução da série "Fármacos a evitar", optamos por listar apenas os novos medicamentos inseridos; os "91 fármacos" citados nesta tradução referem-se ao conteúdo integral da publicação de 2017. A cada nova edição de *Towards better patient care: drugs to avoid*, a *Prescrire* revisa, atualiza e acrescenta novos fármacos à primeira compilação publicada (2013). Para conhecimento do inteiro teor deste primeiro documento, sugerimos a leitura da tradução de 2014, publicada no Boletim Farmacoterapêutica 2014;18(4):3-13; para acessá-la, [clique aqui](#). Esclarecemos ainda, a fim de que a versão de 2017 não se tornasse um documento defasado, que para todos os fármacos onde constatamos que suas avaliações foram revistas e/ou ampliadas mediante a obtenção de novas evidências científicas, e, publicadas nas séries de anos anteriores de *Towards better patient care: drugs to avoid*, estas novas informações foram traduzidas e incorporadas a este documento.

^{ff} Síndrome de má absorção crônica de diversas etiologias. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5443857/pdf/11894_2017_Article_570.pdf.

possivelmente, a um aumento do risco da mortalidade cardiovascular (*Prescrire Int* n.º 148, 171). É melhor optar por outros dos muitos BRAs disponíveis, como a *losartana* ou *valsartana*, os quais parecem não provocar essas reações adversas.

- **Ranolazina** [Riscard® - Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.], um antianginoso com mecanismo de ação pouquíssimo entendido, ocasiona reações adversas que são desproporcionais à sua eficácia mínima em reduzir a frequência dos ataques de angina, incluindo: distúrbios gastrointestinais e neuropsiquiátricos, palpitações, bradicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e edema periférico (*Prescrire Int* n.º 102; *Rev Prescrire* n.º 350, 386 suplemento 2-3-7).
- **Vernacalanto** [Brinavess® - Merck Sharp & Dohme Farmaceutica Ltda.], um antiarrítmico injetável usado para o tratamento da fibrilação atrial, não mostrou reduzir mortalidade ou a incidência de eventos tromboembólicos ou cardiovasculares. As reações adversas incluem várias arritmias (*Prescrire Int* n.º 127). É melhor utilizar amiodarona para conversão farmacológica.

Dermatologia – Alergia

Omalizumabe [Xolair® - Novartis Biociências S.A.] é utilizado para o tratamento da urticária espontânea crônica (*Prescrire Int* n.º 161). A análise completa deste medicamento, na publicação de 2014, informa que: é um anticorpo monoclonal, empregado no tratamento de pacientes com asma, que pode provocar infecções, anafilaxia, doença do soro e tromboembolismo arterial (cerebral e cardíaco) (*Prescrire Int* n.º 121 e 146). Doses elevadas de corticosteroides inalados, ou possivelmente corticosteroi-

des orais, têm melhor balanço dano-benefício neste cenário.

Diabetes – Nutrição

Diabetes. Vários medicamentos que diminuem os níveis glicêmicos têm um balanço dano-benefício desfavorável. Reduzem ligeiramente a glicose no sangue, mas não possuem eficácia comprovada contra as complicações da diabetes (eventos cardiovasculares, insuficiência renal, distúrbios neurológicos, etc.), e ainda provocam muitas reações adversas. Para escolhas mais razoáveis devem ser utilizados tratamentos comprovados como metformina; ou uma sulfonilureia como a glibenclamida; ou insulina, se a metformina não for suficientemente efetiva e, em alguns casos, deve-se definir valores-alvos mais elevados para a hemoglobina glicada.

- As gliptinas (inibidores da dipeptil peptidase 4) **alogliptina** [Nesina® - Takeda Pharma Ltda.], utilizadas em monoterapia ou combinadas com metformina, têm um perfil desfavorável de reações adversas, que incluem reações de hipersensibilidade, como anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson, infecções do trato urinário e do trato respiratório superior, pancreatite, penfigoide bolhoso e obstrução intestinal (*Prescrire Int* n.º 121, 135, 138, 158, 167; *Rev Prescrire* n.º 365, 366, 379).
- **Canagliflozina** [Invokana® - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.] e **dapagliflozina** [Forxiga® - Astrazeneca do Brasil Ltda] podem ocasionar hipotensão, infecções no trato urinário e genital, insuficiência renal, cetoacidose, elevação do hematócrito (um fator de risco para tromboembolismo), e possivelmente cânceres de bexiga, mama e próstata (*Prescrire Int* n.º 147, 157, 169, 175).

- **Pioglitazona** [Stanglit® - Libbs Farmacêutica Ltda.] pode desencadear reações adversas graves, incluindo insuficiência cardíaca, fraturas ósseas e câncer de bexiga (*Prescrire Int* n.º 129, 160).

Perda de peso. Até o início de 2017, nenhum medicamento era capaz de induzir perda duradoura de peso sem ocasionar risco de dano. É melhor focar em mudanças na dieta e atividades físicas, provendo apoio psicológico, se necessário.

O medicamento para perda de peso **bupropiona + naltrexona** reúne um fármaco quimicamente relacionado às anfetaminas (**bupropiona**) com um antagonista do receptor opioide (**naltrexona**) (*Prescrire Int* n.º 164)⁸⁸. Bupropiona, um anfetamínico, pode ocasionar distúrbios neuropsiquiátricos (incluindo agressividade, depressão, e ideação suicida), reações alérgicas potencialmente graves (incluindo angiodema e síndrome de Stevens-Johnson) e distúrbios cardíacos (angina, infarto do miocárdio, fibrilação atrial)⁸. Bupropiona + naltrexona: cinco ensaios clínicos controlados com placebo mostraram que, em média, pacientes obesos ou com sobrepeso perderam somente alguns poucos quilos. Não há evidência de que esta terapia combinada previna complicações relacionadas à obesidade. Em contrapartida, as reações adversas neuropsiquiátricas são numerosas e potencialmente graves. Há também risco para hipertensão, arritmia cardíaca e reações adversas gastrointestinais. Desde 2015⁹, não é considerado um medicamento aceitável para o tratamento da obesidade.

Esclerose Múltipla. O tratamento padrão “modificador da doença” para a esclerose múltipla é a betainterferona, apesar de suas limitações e muitas reações adversas. O ba-

lanço dano-benefício de outros tratamentos modificadores de doença^{hh} não é melhor, e, algumas vezes, claramente desfavorável. Estes três imunossupressores utilizados, em particular, provocam reações adversas desproporcionais e devem ser evitadosⁱⁱ.

- **Alentuzumabe** [Lemtrada® - Genzyme do Brasil Ltda], um anticorpo monoclonal antilinfocítico, não tem eficácia comprovada e pode provocar muitas reações adversas graves e às vezes fatais, em particular: reações relacionadas à infusão (incluindo fibrilação atrial e hipotensão), infecções, distúrbios autoimunes frequentes (incluindo doença tireoideana autoimune, púrpura trombocitopênica imune, citopenia e doença renal) (*Prescrire Int* n.º 158; *Rev Prescrire* n.º 384).
- **Natalizumabe** [Tysabre® - Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda], outro anticorpo monoclonal, pode levar a algumas infecções oportunistas fatais, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva, reações de hipersensibilidade potencialmente graves e danos ao fígado (*Rev Prescrire* n.º 330, 398; *Prescrire Int* n.º 122, 158, 182).
- **Teriflunomida** [Aubagio® - Genzyme do Brasil Ltda.] pode desencadear reações adversas graves e potencialmente fatais, incluindo danos ao fígado, leucopenia e infecções. Além disso, oferece risco de neuropatia periférica (*Prescrire Int* n.º 158).

Oncologia – Hematologia

Antineoplásicos. Vários medicamentos antineoplásicos têm um balanço dano-benefício claramente desfavorável. Eles são frequente-

⁸⁸ Este medicamento, em combinação, não está registrado no Brasil⁹

^{hh} Refere-se a doenças para as quais não há cura. O tratamento farmacológico modifica o curso da doença, no sentido de aliviar sinais e sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente (nota do tradutor).

ⁱⁱ Citaremos três destes medicamentos, pois foram os incluídos na revisão de 2017 (nota do tradutor).

mente autorizados para situações nas quais outros tratamentos são ineficazes. Quando a exposição a fármacos altamente tóxicos não é justificada pela comprovação dos seus benefícios, é melhor se concentrar em adequar tratamentos para o alívio dos sinais e sintomas ou melhorar a qualidade de vida do paciente.

- **Mifamurtida** [Mepact® - Takeda Pharma Ltda.] é autorizado como terapia complementar em combinação com outros quimioterápicos para o osteossarcoma, mas não mostrou prolongar a sobrevida e pode ocasionar graves reações de hipersensibilidade, derrames pleurais e pericárdicos, reações adversas neurológicas e perda auditiva (*Prescrire Int* n.º 115; *Rev Prescrire* n.º 341). É melhor propor quimioterapia sem a mifamurtida.
- **Nintedanibe** [Ofev® - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.], um inibidor da tirosina quinase, autorizado como tratamento complementar em combinação com *docetaxel* para certos tipos de câncer de pulmão de células não-pequenas, não mostrou prolongar sobrevida, mas pode ocasionar muitas reações adversas graves relacionadas aos seus efeitos inibitórios de angiogênese, incluindo: tromboembolismo venoso, sangramento, hipertensão, perfurações gastrointestinais e dificuldade na cicatrização de feridas (*Rev Prescrire* n.º 389).
- **Olaparibe** [Lynparza® - Astrazeneca do Brasil Ltda.] não mostrou prolongar sobrevida quando utilizado como tratamento de manutenção para mulheres com câncer de ovário avançado em remissão. Provoca graves reações adver-

sas: distúrbios hematopoiéticos, síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda (*Prescrire Int* n.º 178).

- **Panobinostate**^{jj} não mostrou prolongar sobrevida em pacientes com mieloma múltiplo recorrente ou refratário; por outro lado, ocasiona muitas reações adversas, frequentemente graves, que interferem em diversas funções vitais, acelerando a morte de muitos pacientes (*Prescrire Int* n.º 176).

Oncológicos ou complicações terapêuticas na oncologia

- **Catumaxomabe**^{kk}, para pacientes com ascites malignas, provoca reações adversas graves e potencialmente fatais em mais de três quartos dos pacientes (*Prescrire Int* n.º 109). Paracentese é a melhor opção, repetida quantas vezes necessárias para controlar os sintomas.
- **Defibrotida**^{ll}, um antitrombótico autorizado para tratar pacientes com doença hepática veno-oclusiva grave após transplante de células tronco hematopoiéticas, não teve mais impacto na mortalidade ou remissão completa da doença em comparação com o tratamento sintomático em um ensaio clínico não cego; por outro lado, algumas vezes, provoca hemorragias fatais (*Prescrire Int* n.º 164). É melhor focar em medidas preventivas e tratamentos para alívio dos sinais e sintomas.

Oftalmologia

- **Ciclosporina**^{mmm} colírio, autorizado para o tratamento da doença do olho seco com

jj. Não consta autorização de registro no Brasil¹⁰

kk. Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

ll. Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

mmm. Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

ceratite grave, frequentemente provoca dor e irritação no olho, tem efeitos imunossupressores, e pode ocasionar câncer ocular ou periocular, além de não apresentar eficácia comprovada quando comparado com o mesmo colírio sem **ciclosporina (b)** (*Prescrire Int* n.º 181). É melhor usar lágrimas artificiais para alívio sintomático; há vários tipos disponíveis.

- **Idebenonaⁿⁿ** não foi mais eficaz que o placebo no ensaio clínico para o tratamento da neuropatia ótica hereditária de Leber, e implica em risco de reações adversas, incluindo distúrbios hepáticos (*Prescrire Int* n.º 179). Em 2017, não há medicamento com um balanço dano-benefício favorável para pacientes com esta doença rara.

Pneumologia

- **Ambroxol** [Mucosolvan[®] - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.] e **bromexina** [Bisolvon[®] - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.] são mucolíticos com eficácia não comprovada além do efeito placebo. Eles ainda levam a um risco de reações anafiláticas e de graves reações cutâneas, algumas vezes fatais, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (*Rev Prescrire* n.º 400). Estas reações adversas são inaceitáveis para medicamentos utilizados para alívio da tosse ou dor de garganta.
- **Manitol^{oo}** pó para inalação, autorizado para uso como mucolítico para pacientes com fibrose cística, a despeito da falta de evidência convincente de eficácia, pode

causar broncoespasmo e hemoptise (*Prescrire Int* n.º 148). É melhor escolher outros mucolíticos como a **alfadornase^{pp}** na ausência de uma alternativa melhor.

- **Nintedanibe** [Ofev[®] - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.], um inibidor da tirosina quinase, não mostrou prolongar sobrevida, prevenir progressão da fibrose ou aliviar sinais e sintomas em pacientes com fibrose pulmonar idiopática; por outro lado, causa distúrbios hepáticos e muitas reações adversas graves, devido ao seu efeito inibidor da angiogênese, incluindo: tromboembolismo venoso, sangramento, hipertensão, perfurações gastrointestinais e dificuldade na cicatrização de feridas (*Prescrire Int* n.º 173). É melhor focar no tratamento para alívio de sinais e sintomas.

Reumatologia – Dor

Certos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. Ainda que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) compartilhem um perfil de reações adversas similar, alguns expõem o paciente a menos risco. Quando paracetamol se mostra inadequado, ibuprofeno e naproxeno, utilizados na menor dose efetiva e pelo menor período de tempo possível, são as opções com menor risco.

- **Aceclofenaco** [Proflam[®] - Eurofarma Laboratórios S.A.] e **diclofenaco** [Cataflam[®] - Novartis Biociências S.A.], por via oral, causam mais reações adversas cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca) e mais mortes por causa cardiovascular do que outros AINEs igualmente eficazes (*Prescrire Int* n.º 167; *Rev Prescrire* n.º 363, 374).

ⁿⁿ Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

^{oo} Manitol na forma de pó para inalação não se encontra registrado no Brasil¹⁰

^{pp} Alfadornase, fabricado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.¹⁰

Osteoartrite. Medicamentos autorizados por seus supostos efeitos no processo que resulta na osteoartrite devem ser evitados porque eles provocam reações adversas significati-

vas, mas não há eficácia comprovada além do efeito placebo. Não há medicamento eficaz contra a degeneração das articulações e com favorável balanço dano-benefício.

Fármacos que não devem ser utilizados: requerem ações imediatas para proteger pacientes

Esta quinta edição da revisão anual “Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar” oferece uma oportunidade para examinar as decisões tomadas na França pelos reguladores e indústrias farmacêuticas para proteger pacientes dos efeitos danosos desses fármacos.

Várias medidas disponíveis. Reguladores podem decidir retirar ou suspender a autorização de comercialização de medicamentos, removê-los das listas de medicamentos que os qualificam ao reembolso pelo sistema nacional de seguro de saúde, ou reduzir a porcentagem do valor que é reembolsado. Indústrias farmacêuticas podem decidir interromper a comercialização do produto.

A combinação de várias dessas medidas tem sido aplicada entre 2013 e 2016, cada uma a um grupo de medicamentos, algumas das quais são discutidas abaixo.

Suspensão de autorização de comercialização ou retirada de cerca de 10 fármacos, e algumas meias medidas. Durante o período das cinco revisões anuais da *Prescrire* foram identificados quase cem fármacos a evitar, mas somente cerca de dez foram retirados do mercado por meio de suspensão ou cancelamento da autorização de comercialização dos medicamentos que os continham. A Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) tem tomado medidas com maior frequência do que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Diversos fármacos com longo tempo de mercado tiveram suas autorizações para comercialização suspensas em 2013: medicamentos contendo *meprobamato*^{qq} (*Prescrire Int* n.º 148) e cinco derivados da ergotamina (*Rev Prescrire* n.º 364).

A autorização para comercialização de *indoramina*^{rr} foi retirada em 2013, depois de 28 anos no mercado (*Rev Prescrire* n.º 356). A autorização para comercialização da *floctafenina*^{ss} foi cancelada em 2015, depois de 40 anos no mercado (*Rev Prescrire* n.º 321, 384).

A autorização para comercialização de *domperidona* 20 mg^{tt} foi retirada em 2014, depois de anos de procedimentos (*Prescrire Int* n.º 175). Mas a dosagem de 10 mg, autorizada na França desde 1980, permanece no mercado.

Um pouco de suspensões de mercado pelas indústrias farmacêuticas. A combinação de *teodrenalina* + *cafedrina*^{uu} e a *nimesulida*^{vv} foram retiradas do mercado em 2013 (*Prescrire Int* n.º 147, *Rev Prescrire* n.º 364). Em 2014, um supositório contendo *quinina*^{www}, para câibras¹¹, foi também suspenso (*Rev Prescrire* n.º 377). As autorizações francesas para comercialização destes medicamentos tornaram-se, portanto, nulas e inválidas.

^{qq} Não consta autorização de comercialização no Brasil.¹⁰

^{rr} Não consta autorização de comercialização no Brasil.¹⁰

^{ss} Idarac® - Aventis Pharma Ltda., consta informação sobre caducidade do registro deste medicamento no Brasil.¹⁰

^{tt} Domperidona na dosagem de 20 mg também não é mais comercializada no Brasil.¹⁰

^{uu} Não consta autorização de comercialização no Brasil.¹⁰

^{vv} Nimesulida ainda é comercializada no Brasil.¹⁰

^{www} Não encontrada informação sobre autorização para comercialização no Brasil, registro do medicamento em caducidade segundo informação da base de dados de registros em medicamentos do Portal i-Helps.¹⁰

Quinine Vitamine C Grand^{xx} (Rev Prescrire n.º 400) não é comercializado desde 2014, mas sua autorização francesa para comercialização, concedida em 1997, permanece válida, e outros medicamentos contendo quinina para uso por via oral, com indicação terapêutica para o alívio de câibras, ainda estão disponíveis.

Em 2016, a autorização de comercialização europeia para a *pegloticase*^{yy}, concedida em 2013, foi cancelada, quando a indústria parou de fabricá-la (Prescrire Int n.º 180).

Ferro dextrano^{zz} deixou de ser comercializado na França em 2015 (Rev Prescrire n.º 349, Prescrire Int n.º 151). Sua autorização de comercialização europeia, concedida em 2007, permanece válida. O mesmo aconteceu com *asenapina*^{aaa}, um neuroléptico autorizado em 2010 (Rev Prescrire n.º 388).

Exclusão da lista: um processo lento, algumas vezes contestado, outras vezes incompleto. Se uma autorização de comercialização de um fármaco é mantida, particularmente no nível europeu, uma medida paliativa para reduzir o número de pacientes expostos a ele ocorre por meio de exclusão da lista, isto é, remoção da lista de produtos que os qualificam ao reembolso pelo sistema de seguro de saúde francês. Diversos medicamentos contendo *trimetazidina*^{bbb}, incluindo genéricos, ainda estavam disponíveis no início de 2017, a despeito de terem sido excluídos da lista em 2012, sugerindo que quantidades significantes são ainda vendidas (Rev Prescrire n.º 342). *Ranelato de estrôncio*^{ccc} permanece disponível em 2017, a despeito de ter sido excluído da lista em 2015 (Rev Prescrire n.º 377).

Algumas decisões de exclusão da lista têm sido contestadas na justiça pelas companhias farmacêuticas, como foi o caso do *cetoprofeno*^{ddd} gel (Prescrire Int n.º 109, 112; Rev Prescrire n.º 317), *diacereína*^{eee}, *glicosamina*^{fff} e *olmesartana*^{ggg}. O ministro da Saúde francês solicitou elaboração de um “protocolo de tratamento”, antes de considerar a exclusão da lista de quatro fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer (Rev Prescrire n.º 398).

Algumas vezes, um fármaco é excluído da lista para certas indicações terapêuticas autorizadas, enquanto que para outras indicações autorizadas é reembolsado por um valor reduzido. Por exemplo, *tacrolimo*^{hhh}, para uso tópico, teve autorização para comercialização concedida em 2002, mas, em 2014, seu reembolso pelo sistema de seguro de saúde francês foi cancelado para crianças e reduzido para adultos (Rev Prescrire n.º 245, 367).

Algumas vezes, o reembolso é reduzido para 15% do custo do produto. Foi o caso, em 2016, para *agomelatina*ⁱⁱⁱ (Rev Prescrire n.º 397).

Mifamurtida e *vernacalanto* obtiveram autorização para comercialização na Europa anos atrás, mas não são comercializados na França, talvez devido ao parecer desfavorável emitido pelo comitê responsável pela recomendação sobre se novos fármacos devem ser financiados pelo sistema nacional de seguro de saúde.

Em resumo: não esperar as indústrias ou reguladores agirem. As ações tomadas de 2013 a 2016 pelos reguladores e pelas indústrias farmacêuticas para livrar o mercado de fármacos que são mais prejudiciais do que benéficos têm sido lentas e fragmentadas, especialmente na Europa. É do interesse de pacientes e profissionais da saúde tomar estas questões em suas próprias mãos para evitar esses fármacos, agora.

xx Quinine Vitamine C Grand® refere-se ao ascorbato de quinina, utilizado para o tratamento de câibras.

yy Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

zz Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰

aaa Comercializado, no Brasil, sob o nome Saphris® e fabricado por Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.¹⁰

bbb Trimetazidina é comercializada sob o nome Vazidin® e fabricado por Pharlab Indústria Farmacêutica S/A.¹⁰

ccc Ranelato de estrôncio possui registro no Brasil, sob o nome comercial de Protos®, sendo fabricado por Laboratórios Servier do Brasil Ltda.¹⁰

ddd Cetoprofeno gel é registrado no Brasil sob o nome comercial de Profenid® e fabricado por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.¹⁰

eee Não consta autorização de comercialização no Brasil.¹⁰

fff Não consta autorização de comercialização no Brasil¹⁰, porém, a combinação de sulfato de glicosamina + sulfato de condroitina é registrada e comercializada no Brasil sob o nome Ártico Caps e fabricado por Eurofarma Laboratórios S/A.¹⁰

ggg Olmesartana é registrada no Brasil sob o nome comercial de Benicar® e fabricada por Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.¹⁰

hhh Tacrolimo é registrado no Brasil sob o nome comercial de Tarfic® e fabricado por Libbs Farmacêutica Ltda.¹⁰

iii Agomelatina é registrada no Brasil sob o nome comercial de Valdoxan® e fabricada por Laboratórios Servier do Brasil Ltda.¹⁰

Colocando os pacientes em primeiro lugar

As análises da *Prescrire* mostram que o balanço dano-benefício desses fármacos é desfavorável em todas as indicações terapêuticas autorizadas. Alguns são comercializados há anos e são habitualmente utilizados. O que pode justificar expor pacientes a fármacos que provoquem mais reações adversas do que outros da mesma classe farmacológica? E que justificativa há para expor pacientes a fármacos que desencadeiam graves reações adversas, mas sem impacto comprovado (além do efeito placebo) em desfechos clínicos relevantes ao paciente?

É necessário, mas não suficiente para profissionais da saúde retirar esses fármacos de suas listas de tratamentos eficazes: reguladores e autoridades da saúde devem também tomar medidas concretas para proteger pacientes e promover o uso de tratamentos que têm um aceitável balanço dano-benefício.

Os fármacos listados acima são mais perigosos do que benéficos. Portanto, não é razoável que permaneçam com suas autorizações de comercialização (registros) válidas.

* Traduzido e adaptado de *Towards better patient care: drugs to avoid in 2017. Prescrire International* April 2017. 26 (181): 108-1 - 180-10.

Referências bibliográficas

1. La Revue Prescrire. Pour mieux soigner : des médicaments à écarter. *Rev Prescrire*. 2013;33(352):138-42.
2. La Revue Prescrire. Towards better patient care: drugs to avoid in 2014. *Prescrire Int*. 2014;23(150):161-5.
3. Rumo ao melhor cuidado de pacientes: fármacos a evitar. *Bol Farmacoter*. 2014;18(4):3-13.
4. La Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2017. *Rev Prescrire*. 2017;37(400):137-48.
5. La Revue Prescrire. Towards better patient care: drugs to avoid in 2017. *Prescrire Int*. 2017;26(181):108-17.
6. La Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2015. *Rev Prescrire*. 2015;35(376):144-51.
7. La Revue Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2016. *Rev Prescrire*. 2016;36(388):138-46.
8. *Prescrire International*. Towards better patients care: drugs to avoid in 2016. *Prescrire Int*. 2016;25(170).
9. *Prescrire International*. Naltrexone + bupropione (My-simba®). *Prescrire Int*. 2015;24(164):229-33.
10. Portal I-Helps 3.0. His-Pruds Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety. [Acessado em 12 de julho de 2017]. Disponível em: <http://www.i-helps.com>
11. *Prescrire International*. Quinine and cramp: uncertain efficacy, major risks. *Prescrire Int*. 2000;9(49):154-7.
12. Truven Health Analytcs. Martindale Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. [Acessado em 14 de julho de 2017]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com