

CIM CRF-PR

CIMFORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

1ª EDIÇÃO/2019

BD, XR, SR, ER QUAL O SIGNIFICADO DAS SIGLAS NOS NOMES DOS MEDICAMENTOS?

Karin Juliana Bitencourt Zaros

A informação sobre medicamentos envolve várias características técnicas, como é o caso das formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens. A falta de padronização de nomenclaturas e conceitos relacionados a essas características dificulta a classificação correta dos medicamentos e o entendimento comum.⁽¹⁾

Siglas e também outras nomenclaturas, como por exemplo BD, LA, XL, XR, Patch, Elipta®, podem estar presentes ao lado dos nomes comerciais de alguns medicamentos. O principal objetivo da presença das siglas ou nomenclaturas é a diferenciação entre os produtos que apresentam o mesmo nome comercial. Devido à grande variedade de nomes, muitas dúvidas podem surgir na hora da dispensação dos produtos, o que torna importante o conhecimento sobre esse assunto.

Para entender o significado de algumas das siglas ou nomenclaturas, é necessário saber mais sobre sistemas de liberação de fármacos e outros conceitos que serão apresentados nos tópicos a seguir.

Esse material foi elaborado com a finalidade de melhorar a qualidade durante a dispensação de medicamentos. Entretanto, por conta da grande variedade de produtos disponíveis no mercado, não foi possível a apresentação de todos eles.

FORMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Em contraste com as formas convencionais de liberação imediata de fármacos, produtos de liberação modificada provêm tanto liberação retardada como liberação prolongada do fármaco.⁽²⁾

A maioria dos produtos com liberação modificada são comprimidos ou cápsulas administrados oralmente, entretanto outras formas de liberação modificada e outros sistemas de liberação de fármacos podem ser descritos, incluindo produtos oculares, parenterais, intradérmicos e vaginais. Adesivos transdérmicos também fornecem taxas controladas de liberação dos fármacos.⁽²⁾ Alguns exemplos de siglas/nomenclaturas de medicamentos que apre-

SIGNIFICADO DAS SIGLAS DOS MEDICAMENTOS

sentam liberação modificada são apresentados na Tabela 1.

■ LIBERAÇÃO PROLONGADA

Produtos com liberação prolongada são projetados para liberar a medicação de uma maneira controlada, numa taxa, duração e local de alcance pré-determinados, além de manter os níveis sanguíneos terapêuticos do fármaco.⁽²⁾ Isto permite uma redução na frequência de dose, quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação imediata.⁽¹⁾ Desta forma, o paciente tende a concordar com o tratamento, pois há maior conveniência na administração.⁽²⁾

O controle da taxa de liberação elimina as flutuações séricas do fármaco, reduzindo o risco de reações adversas causadas por níveis sanguíneos fora da faixa terapêutica. Algumas desvantagens são perda da flexibilidade em ajustar a dosagem do fármaco e/ou regime, e risco de liberação repentina e total do fármaco, devido à falha da tecnologia.⁽²⁾

■ LIBERAÇÃO RETARDADA

É um tipo de liberação modificada que apresenta uma liberação retardada do princípio ativo.⁽¹⁾ Produtos de liberação retardada possuem

um revestimento entérico, fazendo com que durante a passagem pelo estômago, o fármaco permaneça inalterado, liberando a medicação somente no trato intestinal. Revestimentos entéricos são utilizados para proteger a substância da destruição pelos fluidos gástricos, reduzir a irritação estomacal causada por certos fármacos ou para facilitar o trânsito gastrointestinal de fármacos que são melhor absorvidos no intestino.⁽²⁾

O revestimento entérico pode ser pH-dependente, assim, o medicamento é deteriorado em um ambiente menos ácido do intestino; tempo-dependente, sendo deteriorado pela umidade ao longo do tempo durante o trânsito gastrointestinal; ou enzima-dependente, deteriorado como resultado da ação de hidrólise de enzimas intestinais.⁽²⁾

■ AÇÃO REPETIDA (DUPLA)

Formas de ação repetida usualmente contêm duas doses de fármaco, uma para liberação imediata e a segunda para liberação retardada.⁽²⁾

■ LIBERAÇÃO DIRECIONADA

Liberação direta do fármaco a fim de isolar ou concentrar o medicamento em uma região corporal ou tecido específicos para absorção e ação do fármaco.⁽²⁾

TABELA 1. Siglas/nomenclaturas de medicamentos que apresentam liberação modificada.

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Tegretol® CR (Novartis)	Carbamazepina	C ontrolled R elease (Liberação Controlada) ⁽³⁾
Glifage® XR (Merck)	Cloridrato de metformina	E xtended R elease (Liberação Prolongada) ⁽³⁾
Ritalina® LA (Novartis)	Cloridrato de metilfenidato	L iberação A longada ⁽⁴⁾
Cardizem® SR (Boehringer)	Cloridrato de diltiazem	S low R elease (Liberação Lenta) ⁽⁵⁾
Cardizem® CD (Boehringer)	Cloridrato de diltiazem	C ontrol D ifusion (Liberação Controlada) ⁽⁵⁾

Depakote® ER (Abbott)	Divalproato de sódio	Extended Release (Liberação Prolongada) ⁽³⁾
Tramal® Retard (Grünenthal)	Cloridrato de tramadol	Liberação Prolongada ⁽³⁾
Adalat® Oros (Bayer)	Nifedipino	Oral Release Osmotic System (Sistema Oral de Liberação Osmótica) ⁽⁶⁾
Prolopa® DR (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	Dual Release (propicia liberação dupla - imediata e prolongada - das substâncias ativas) ⁽⁷⁾
Prolopa® HBS (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	Hydrodynamically Balanced System (apresentação especial que propicia uma liberação prolongada das substâncias ativas no estômago) ⁽⁷⁾
Bi -Profenid® (Sanofi)	Cetoprofeno	Comprimido de liberação prolongada de 2 camadas, cada uma contendo 75 mg de cetoprofeno ⁽³⁾

■ SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Esses sistemas também são chamados de *transdermal patches* (adesivos transdérmicos), e são projetados para facilitar a passagem do fármaco da superfície da pele através de suas várias camadas até a circulação sistêmica.⁽²⁾

Têm algumas vantagens, como evitar dificuldades de absorção do fármaco no trato gastrointestinal (devido ao pH, atividades enzimáticas, interações com alimentos, bebidas e fármacos administrados via oral) e evitar o efeito de primeira passagem. Além disso, por não ser uma terapia invasiva, evita o inconveniente do uso de medicamentos injetáveis e promove um tratamento prolongado através de uma única aplicação.⁽²⁾

Por outro lado, somente fármacos relativamente potentes são adequados para esse sistema, por conta da impermeabilidade da pele. Outra desvantagem é que alguns pacientes desenvolvem dermatite de contato no local da aplicação, sendo necessária a interrupção do tratamento.⁽²⁾

TABELA 2. Exemplos de medicamentos com sistemas transdérmicos de liberação de fármacos.

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Exelon® Patch (Novartis)	Rivastigmina	Adesivo Transdérmico ⁽³⁾
Salonpas® Pain Relief Patch (Hisamitsu)	Salicilato de metila / levomentol	Adesivo Transdérmico para alívio da dor ⁽³⁾

SIGNIFICADO DAS SIGLAS DOS MEDICAMENTOS

SIGLAS OU NOMENCLATURAS NÃO RELACIONADAS A SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Outros exemplos de siglas e nomenclaturas são mostrados na Tabela 3; estes não estão relacionados com liberações modificadas de fármacos, apresentam a sigla ou nomenclatura apenas para diferenciação dos produtos.

TABELA 3. Siglas e nomenclaturas não relacionadas com liberações modificadas de fármacos.

NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO	PRINCÍPIO ATIVO	SIGNIFICADO
Clenil® HFA (Chiesi)	Dipropionato de beclometasona	H idro f luoro a lcano* [propelente utilizado nos dispositivos inaladores pressurizados (IPs)] ⁽⁸⁾
Seretide® Diskus ® (GlaxoSmithKline)	Xinafoato de salmeterol/ propionato de fluticasona	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Symbicort® Turbuhaler ® (AstraZeneca)	Fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Relvar® Ellipta ® (GlaxoSmithKline)	Furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol	Dispositivo utilizado em Inaladores de pó (IPo) ⁽⁸⁾
Zomig® OD (AstraZeneca)	Zolmitriptana	Comprimidos O ro d ispersíveis (Possui rápida dissolução quando colocado na língua) ⁽³⁾
Patz SL (EMS Sigma Pharma)	Hemitartarato de zolpidem	Comprimido S ub l ingual ⁽³⁾
Razapina® ODT (Sandoz do Brasil)	Mirtazapina	O rally D esintegrating T ablets (Comprimidos de desintegração oral - orodispersíveis) ⁽³⁾
Lumigan® RC (Allergan)	Bimatoprost	R educed C oncentration (Concentração Reduzida) ⁽⁹⁾
Pred Fort ® (Allergan)	Acetato de prednisolona	Diferencia concentração (10 mg/mL) ⁽³⁾
Pred Mild ® (Allergan)	Acetato de prednisolona	Diferencia concentração (1,2 mg/mL) ⁽³⁾
Atacand® HCT (AstraZeneca)	Candesartana cilexetila + hidroclorotiazida	Contém Hidroclorotiazida ⁽³⁾
Benicar Anlo ® (Daiichi Sankyo)	Olmesartana medoxomila + anlodipino	Contém Anlodipino ⁽³⁾
Cataflam® D (Novartis)	Diclofenaco potássico	Comprimidos D ispersíveis ⁽³⁾

SIGNIFICADO DAS SIGLAS DOS MEDICAMENTOS

Dexa-Citoneurin [®] NFF (Merck)	Fosfato dissódico de dexametasona, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	Nova Formulação Fosfato de dexametasona (anteriormente dexa-citoneurin apresentava dexametasona na forma de acetato) ⁽¹⁰⁾
Dramin [®] B6 (Takeda)	Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina	Contém cloridrato de piridoxina (vitamina B6) ⁽³⁾
Tylenol [®] DC (Johnson & Johnson)	Paracetamol + cafeína	Dor de Cabeça (embora possua outras indicações: redução da febre e alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores associadas a artrites e cólicas menstruais) ⁽¹¹⁾
Bactrim [®] F (Roche)	Sulfametoxazol + trimetoprima	Forte (devido à concentração da apresentação que é o dobro da do Bactrim [®] convencional) ⁽⁷⁾
Prolopa [®] BD (Roche)	Levodopa + cloridrato de benserazida	Bis in die (Expressão em latim que significa duas vezes por dia) ⁽⁷⁾
Elani 28 (Libbs)	Drospirenona + etinilestradiol	Seu uso é contínuo por 28 dias, ou seja, não é realizada a pausa de 7 dias ⁽³⁾
Elani Ciclo (Libbs)	Drospirenona + etinilestradiol	Deve ser realizada a pausa de 7 dias após serem administrados os comprimidos por 21 dias consecutivos ⁽³⁾
Clavulin [®] BD (GlaxoSmithKline)	Amoxicilina + clavulanato de potássio	Bis in die (Expressão em latim que significa duas vezes por dia) ⁽¹²⁾

* O propelente HFA é um gás inerte, atóxico, que não se acumula na estratosfera, tem rápida absorção e eliminação pulmonar, e é eficaz e seguro para uso em aerossóis medicinais. Os IPs que utilizavam clorofluoralceno (CFC) foram substituídos pelos seus congêneres com HFA.⁽⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário que o farmacêutico preste a orientação farmacêutica, a fim de esclarecer ao paciente dúvidas a respeito da utilização dos fármacos inerentes à terapia, bem como a importância do seu correto manuseio, evitando assim uma possível per-

da do efeito farmacológico dos medicamentos.

Os pacientes devem ser alertados e instruídos a não utilizarem as formas de liberação modificada no lugar ou concomitantemente a formas de liberação imediata do mesmo fármaco. Também,

SIGNIFICADO DAS SIGLAS DOS MEDICAMENTOS

devem ser alertados que comprimidos ou cápsulas de liberação modificada, em geral, não devem ser esmagados ou mastigados, pois estas ações podem comprometer a liberação dos fármacos.⁽²⁾

É importante orientar pacientes e seus cuidadores que materiais utilizados no processo de fabricação de produtos de liberação modificada permanecem intactos ao longo do trânsito gastrintestinal; portanto, alguns dos revestimentos podem ser vistos intactos nas fezes. O paciente deve ter o conhecimento da normalidade deste evento, e que o fármaco foi absorvido normalmente.⁽²⁾

A absorção de medicamentos que possuem sistemas transdérmicos de liberação de fármacos pode variar conforme o local de aplicação, por isso o paciente deve seguir as recomendações de cada fabricante. O paciente deve ser alertado da importância de utilizar o local recomendado, além de variar os locais utilizados dentro do sítio anatômico recomendado. A diversificação dos locais é importante para permitir a recuperação da permeabilidade normal da pele e também para evitar irritação. Geralmente, o mesmo local de aplicação pode ser reutilizado após uma semana de intervalo.⁽²⁾

O sistema transdérmico de liberação de fármacos não deve ser fisicamente alterado através de cortes (na intenção de reduzir a dose), pois a integridade do sistema será destruída. Os adesivos não precisam ser retirados durante o banho, ou piscina. Caso o adesivo seja removido, pode ser feita a tentativa de recolocá-lo no lugar, ou utilizar um novo adesivo, conforme orientação do fabricante.⁽²⁾

Por conta da variedade de produtos que apresentam o mesmo nome comercial, com diferentes siglas ou nomenclaturas junto dele, é imprescindível que a prescrição seja analisada atenciosa e criteriosamente, com a finalidade de evitar erros na hora da dispensação, pois, embora as mesmas siglas ou nomenclaturas sejam utilizadas em medicamentos diferentes, os produtos podem variar em forma e desempenho, devendo ser examinados individualmente para verificar suas respectivas características.

REFERÊNCIAS

- 1) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos**. 1. ed. Brasília: Anvisa, 2011.
- 2) ALLEN Jr., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em 04 jan. 2018.
- 4) NOVARTIS. **Novartis Biociências S. A.** [ref:_00DA0a9or_5002GemuLr:ref]. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 18 mar. 2019.
- 5) BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. **RE: Form submission from: Contact Form - Protocolo: 3262352**. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 14 mar. 2019.
- 6) BAYER S. A. **Adalat Oros**. Disponível em: <<https://pharma.bayer.com.br/pt/produtos/produtos-bulas/visualiza-produto.php?codigo=adalat-oros>>. Acesso em 11 jan. 2018.
- 7) PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S. A. **Roche - Informação Médica: Significado x Siglas [01437972]**. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 12 jan. 2018.
- 8) SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012**. *J Bras Pneumol.*, v. 38, supl. 1 p. S1 - S46, abr. 2012.
- 9) ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA. **Allergan Brazil Medical Information Request**. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 09 jan. 2018.
- 10) MERCK. **Re: Dúvida**. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 11 jan. 2018.
- 11) JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL. **RE: Dúvida**. [mensagem de trabalho]. Mensagem recebida por: <karin.cim@crf-pr.org.br> em: 12 jan. 2018.
- 12) WEAVER, J. M. It's Time to Throw Out Old-Fashioned Latin Abbreviations. *Anesth Prog*, v. 53, n. 1, p. 1-2, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1586860/>>. Acesso em 19 mar. 2019.

USO DE HIDROCLOROTIAZIDA ASSOCIADO A RISCO AUMENTADO DE CÂNCER DE PELE

Rafaela Grobe

A hidroclorotiazida é um diurético amplamente utilizado (isoladamente ou em associação com outros fármacos) para o tratamento da hipertensão arterial e edemas associados com outras condições de saúde.⁽¹⁾⁽²⁾ Tem seu efeito diurético por reduzir a reabsorção de eletrólitos a partir dos túbulos renais, aumentando, assim, a excreção de íons sódio e cloreto e, conseqüentemente, de água.⁽¹⁾

No final de 2018, a Gerência de Farmacovigilância da Anvisa lançou um alerta sobre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma decorrente do uso cumulativo de hidroclorotiazida.⁽³⁾

Muitos estudos têm sugerido que o tratamento em longo prazo com diuréticos possa estar associado com o desenvolvimento de câncer. Uma **metanálise**, publicada em 1999, de nove **estudos de caso-controle** e três **estudos de coorte** encontrou um risco aumentado de carcinoma de células renais em pacientes fazendo uso de diuréticos. Um **estudo retrospectivo** posterior, publicado em 2001, encontrou que o risco de câncer de cólon também era aumentado. Embora o risco provavelmente não seja significativo para a maioria dos pacientes, os autores de ambos os estudos sugeriram que isso deva ser levado em conta quando da escolha de tratamentos em longo prazo para pacientes mais jovens.⁽¹⁾

A hidroclorotiazida é um potente fotosensibilizante, associado com reações fototóxicas e fotoalérgicas, assim como com lúpus induzido por medicamento. Em um modelo experimental, foi demonstrado que hidroclorotiazida aumenta o dano no DNA induzido por raios UVA.⁽⁴⁾

Em uma **pesquisa exploratória** publicada em 2009, alguns pesquisadores identificaram uma

DEFINIÇÕES UTILIZADAS NESTE TEXTO:

Metanálise: Caracteriza-se por ser uma revisão sistemática (ou seja, uma busca sistematizada de todos os artigos relevantes, utilizando critérios explícitos e reprodutíveis, sendo sintetizados e interpretados os resultados dos estudos selecionados) seguida por uma análise estatística para levar à medida sumarizada de efeito, no teste de novas hipóteses. Na escala de hierarquia de evidências, muitos autores colocam metanálise de ensaios clínicos randomizados como a de maior relevância.⁽⁹⁾

Estudo de caso-controle: É um tipo de estudo observacional, no qual o pesquisador determina a existência de associação entre um fator em estudo e um desfecho clínico a partir de sua observação sistematizada. No estudo de caso-controle, o pesquisador seleciona indivíduos com o desfecho clínico de interesse e investiga exposições progressas ou atuais, potencialmente associadas a ele. Para o grupo de comparação, selecionam-se indivíduos sem o desfecho clínico de interesse e, da mesma forma, se investigam exposições. A comparação da frequência de exposição entre casos e controles possibilita inferir se a exposição está associada ao desfecho. Esse modelo de estudo é particularmente apropriado para investigar eventos raros.⁽⁹⁾ Esses estudos partem de pessoas doentes e indivíduos semelhantes sem a doença para verificar no passado a exposição ou fator de risco.⁽¹⁰⁾

Estudo de coorte: Também é conhecido como estudo longitudinal ou *follow-up study*. Caracteriza-se pela delimitação da população em estudo livre do desfecho clínico (população em risco), classificando os indivíduos em “expostos” ou “não expostos” a uma determinada condição. Acompanham-se todos os indivíduos para detectar a ocorrência de eventos incidentes em cada grupo.⁽⁹⁾ Ou seja, nesses estudos, os pacientes são acompanhados ao longo do tempo para avaliar o efeito de uma exposição no desenvolvimento de doenças, por exemplo. Um aspecto importante é que as pessoas não devem ter a condição em análise no início do estudo, pois o que se

associação em potencial entre a hidroclorotiazida e câncer no lábio.⁽⁵⁾ Em 2012, durante um estudo de caso-controle com pacientes brancos não-hispânicos com idade de 30 anos e acima, esse mesmo grupo de pesquisadores identificou os tratamentos anti-hipertensivos em 712 pacientes com câncer no lábio (sendo 74,4% homens, 36,4% fumantes atuais e 23,7% ex-fumantes) e comparou com grupo controle de 22.904 pessoas, sendo 73,5% homens, 25,5% fumantes atuais e 29,7% ex-fumantes, sem câncer de lábio. Os regimes terapêuticos contendo hidroclorotiazida, hidroclorotiazida/triantereno e nifedipino, respectivamente, foram administrados em significativamente mais pacientes que desenvolveram câncer de lábio (14,5%, 10% e 8%), comparados com o grupo controle (8,3%, 6,1% e 4,1%). O risco de desenvolver câncer de lábio aumentou com a duração do uso do fármaco, notado pela **razão de chances (odds ratio - OR)** para o desenvolvimento de câncer de lábio em um ano comparada com a OR naqueles que fizeram uso dos fármacos por cinco anos ou mais, descritas na tabela 1. O ajuste dos resultados pelo consumo de cigarros não afetou o aumento do risco de câncer de lábio entre aqueles que utilizaram os regimes terapêuticos que continham hidroclorotiazida e nifedipino.⁽²⁾ Assim, foi sugerido um aumento de quatro vezes no risco de câncer no lábio dentro de cinco anos de uso de hidroclorotiazida.⁽⁵⁾

pretende avaliar é se a exposição levou àquela situação. Tanto os indivíduos “expostos” quanto os “não expostos” devem ser avaliados da mesma forma.⁽⁹⁾

Estudo retrospectivo: Tanto o fator em estudo quanto o evento ocorreram antes do início da investigação. Nesse caso, o pesquisador se vale de registros de dados já existentes.⁽⁹⁾

Pesquisa exploratória: É um estudo preliminar cujo principal objetivo é proporcionar maior familiaridade com o objeto de estudo.⁽¹¹⁾

Razão de chances (odds-ratio ou OR): É a medida de associação de estudos de caso-controle. Avalia a chance de exposição entre casos comparativamente à chance de exposição entre controles.⁽⁹⁾ É a medida de associação da chance, calculada pela divisão da chance de um grupo pela chance do outro grupo.⁽¹⁰⁾

Intervalo de confiança (IC): Corresponde ao intervalo de valores possíveis de ocorrer na população, situados em torno da média calculada para a amostra, com grau de confiança de 95% ou 99%.⁽⁹⁾ É uma medida de incerteza calculada a partir do resultado amostral, que busca estimar o verdadeiro valor populacional (parâmetro). Quanto mais amplo o IC, maior é a incerteza sobre o valor verdadeiro.⁽¹⁰⁾

Risco absoluto: Também chamado de incidência.⁽¹⁰⁾ É a medida da frequência de doença, correspondendo ao número de novos casos ou eventos que ocorrem durante período específico de tempo em população sob risco de desenvolvimento de doença ou eventos no mesmo período de tempo.⁽⁹⁾

TABELA 1. Razão de chances (OR) para o desenvolvimento de câncer de lábio em um ano e em cinco anos ou mais.⁽²⁾

	HIDROCLOROTIAZIDA	HIDROCLOROTIAZIDA/ TRIANTERENO	NIFEDIPINO
OR em um ano	0,98 (IC95%: 0,66 a 1,45)	0,91 (IC95%: 0,6 a 1,39)	1,77 (IC95%: 1,2 a 2,59)
OR em cinco anos ou mais	4,22 (IC95%: 2,82 a 6,31)	2,82 (IC95%: 1,74 a 4,55)	2,5 (IC95%: 1,29 a 4,84)

(IC95% = intervalo de confiança de 95%)

Em 2017, um grupo de investigadores da Dinamarca demonstrou uma associação forte entre o uso de hidroclorotiazida e câncer de células escamosas no lábio. Nesse estudo de caso-controle de âmbito nacional, o risco de câncer de células escamosas no lábio aumentou com a quantidade cumulativa da hidroclorotiazida, com a duração do uso e a intensidade do uso do fármaco. Mais de 100.000 mg de hidroclorotiazida, o que corresponde a mais de 10 anos de uso cumulativo, foi associado a um aumento em sete vezes no risco de câncer de células escamosas no lábio. Assumindo a causalidade, foi estimado que 11% de todos os cânceres de células escamosas no lábio que ocorreram durante o período do estudo possam ser atribuídos ao uso da hidroclorotiazida. Por outro lado, o uso de outros diuréticos (bendroflumetiazida ou furosemida) ou de outros fármacos anti-hipertensivos não diuréticos não foi associado com um aumento no risco de câncer no lábio. Os autores concluíram que seus resultados foram compatíveis com os estudos anteriormente descritos.⁽⁵⁾

Em 2018, esse mesmo grupo dinamarquês relatou que o uso em longo prazo da hidroclorotiazida parece também estar associado a um aumento no risco de melanomas malignos. Identificaram casos confirmados histologicamente de melanoma, entre janeiro de 2004 a dezembro de 2015, sendo cada caso combinado em proporção de 1:10 com controles na população livre de câncer.⁽⁶⁾ Calcularam a razão de chances para melanoma associado com o uso cumulativo de hidroclorotiazida, comparada com a ausência de uso, no estudo de 19.273 casos de melanoma e 10 vezes essa quantidade de controle na população. Após o ajuste para idade, sexo, histórico de câncer de pele não-melanoma e outros fatores, a razão de chances para desenvolvimento de melanoma foi 17% mais alta (**intervalo de confiança de 95%** entre 11% a 23%) entre os indivíduos que utilizaram hidroclorotiazida pelo menos uma vez. Para aqueles com doses cumulativas de 50.000 mg ou mais (usuários maiores), a razão de chances foi aumentada para 22% (sendo o intervalo de confiança de 95% entre 9% e 36%). O **risco absoluto** para melanoma foi de 2,1% entre os usuários maiores de hidroclorotiazida e de 1,8% entre

os controles. Não houve um padrão dose-resposta claro entre o uso da hidroclorotiazida e o risco de melanoma. As **razões de chances** para melanoma foram mais altas para melanoma nodular (2,05) e melanoma lentigo (1,61) do que para melanoma extensivo superficial (1,11).⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Os autores relataram que os achados para esses subtipos de melanoma são quase surpreendentes, uma vez que se sabe que o melanoma extensivo superficial e o melanoma lentigo são associados com alta exposição solar, enquanto a etiologia dos melanomas nodulares não é bem conhecida. Concluíram que é preocupante que o uso da hidroclorotiazida pareça ser associado com um risco aumentado de melanoma e sugeriram que devem ser estudadas as associações particulares para melanoma lentigo e melanoma nodular.⁽⁶⁾

Assim, foi demonstrado em uma série de estudos que o uso em longo prazo da hidroclorotiazida é associado com um risco aumentado de câncer de pele, mais notavelmente carcinoma de células escamosas, e agora também potencialmente associado com dois subtipos de melanoma. Entretanto, é importante notar que o risco absoluto para o paciente individual é geralmente muito baixo.⁽⁷⁾

Em outubro de 2018, o comitê de farmacovigilância (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) da agência regulatória europeia *European Medicines Agency* (EMA) considerou que há um modelo biologicamente plausível fundamentando o risco aumentado de câncer de pele não-melanoma após doses altas cumulativas de hidroclorotiazida. Portanto, determinou que os produtos contendo hidroclorotiazida incluam em suas bulas informações sobre esse risco aumentado de câncer de pele, com frequência desconhecida.⁽⁸⁾

Com base nesses estudos e na avaliação da EMA, a Anvisa avaliou e considerou plausível a associação entre o aumento do risco de câncer de pele não-melanoma e o uso em longo prazo de medicamentos contendo hidroclorotiazida. Desse modo, a agência solicitará a inclusão em bula das novas informações de segurança para todos os medicamentos que contêm hidroclorotiazida que ainda não possuem tais informações.⁽³⁾

ORIENTAÇÕES:

Os profissionais de saúde devem informar aos pacientes tratados com hidroclorotiazida sobre o risco de câncer de pele não-melanoma, especialmente aqueles que já fazem uso em longo prazo do fármaco. Os pacientes devem ser orientados a verificar regularmente a sua pele quanto ao aparecimento de lesões novas e a notificar imediatamente quaisquer lesões suspeitas, que devem ser prontamente examinadas. Medidas preventivas, como a limitação da exposição à luz solar e aos raios UV, podem ser tomadas no intuito de minimizar o risco de câncer de pele.⁽³⁾

Não se deve interromper o tratamento antes de consultar o médico, mas o uso da hidroclorotiazida pode ser revisto em pacientes com histórico de câncer de pele não-melanoma.⁽³⁾

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 01 - Ano XVI - 2019

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311 | Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr

REFERÊNCIAS

- 1) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 21 jan. 2019.
- 2) KLASCO, R.K. (Ed). **Drugdex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 21 jan. 2019.
- 3) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informações técnicas nº 72018/2018**. Hidroclorotiazida. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKkx2fhdjM2/content/hidroclorotiazida/33868?redirect=%2Fmedicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em 21 jan. 2019.
- 4) LIPPER, G.M. **Hydrochlorothiazide and skin cancer: raise the red flag**. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/895942>>. Acesso em 21 jan. 2019.
- 5) POTTEGAARD, A. *et al.* Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. **Journal of Internal Medicine**, v.282, n.4, p.322-331, out. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12629>>. Acesso em 22 jan. 2019.
- 6) POTTEGAARD, A. *et al.* Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. **JAMA Inter Med.**, v.178, n.8, p.1120-1122, 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2682616>>. Acesso em 22 jan. 2019.
- 7) BOGGS, W. **Possible link between hydrochlorothiazide and malignant melanoma**. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/897346>>. Acesso em 22 jan. 2019.
- 8) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). **PRAC recommendations on signals**. October 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf>. Acesso em 22 jan. 2019.
- 9) FUCHS, S.C.; FUCHS, F.D. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.9-21.
- 10) GALVÃO, T.F. *et al.* **Saúde baseada em evidências**. Disponível em: <<https://www.coursera.org/learn/sbe/home/welcome>>. Acesso em 19 mar. 2019.
- 11) PIOVESAN, A.; TEMPORINI, E.R. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. **Rev Saúde Pública**, v.29, n.4, p.318-325, 1995. Disponível em: <<https://scielosp.org/pdf/rsp/1995.v29n4/318-325/pt>>. Acesso em 19 mar. 2019.