



CÂMARA DOS DEPUTADOS
COMISSÃO ESPECIAL - PL 0399/15 - MEDICAMENTOS
FORMULADOS COM CANNABIS

Valor terapêutico, eficácia e segurança dos canabinoides em comparação com outros medicamentos empregados para as mesmas condições clínicas e sobre as peculiaridades do tratamento com canabinoides.

Dra. Carolina Nocetti

Médica e Consultora técnica em Terapia Canabinoide



UNICAMP



LABORATÓRIO DE ESTUDOS DA DOR



@dracarolinanocetti



Founder da InterCan & InterDoc

Membro da International Association for Cannabinoid as Medicine

Membro da SBED – Sociedade Brasileira para Estudo da Dor

Equipe LED (Laboratório de Estudos da Dor) - Unicamp





Peculiaridades no tratamento de doenças:

Adaptação individual - cada pessoa é única - temos que dar opções

Em termos gerais:

- **Eficaz** - É algo adequado para atingir um propósito, de modo a alcançar o resultado pretendido ou esperado.
- **Eficiente** - Quando a tarefa é executada da melhor maneira possível, com o menor desperdício de tempo, esforço e recursos. - custo biológico , custo financeiro

Fisiopatologia - estresse é importante na cronificação da dor (tratamento com opioides vs canabinoides)

| Epidemiology | Patients |
|-------------------------|-------------------|
| Autism (1) | 565,760 |
| Refractory Epilepsy (2) | 450,000 |
| Parkinson (3) | 312,000 |
| Alzheimer's disease (4) | 1,442,128 |
| Neuropathic Pain (5) | 7,280,000 |
| Total | 10,049.888 |

Referências:

- (1)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21337063> (2)<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/Epilepsia---PCDT-Formatado--.pdf>
(3)https://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf
(4)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992261/pdf/nihms562191.pdf>
(5)<https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/003%20-Epidemiologia%20da%20Dor%20Neuropatica-Portugues.pdf>

PATENTE 507

Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants

US 6630507 B1

ABSTRACT

Cannabinoids have been found to have antioxidant properties, unrelated to NMDA receptor antagonism. This new found property makes cannabinoids useful in the treatment and prophylaxis of wide variety of oxidation associated diseases, such as ischemic, age-related, inflammatory and autoimmune diseases. The cannabinoids are found to have particular application as neuroprotectants, for example in limiting neurological damage following ischemic insults, such as stroke and trauma, or in the treatment of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and HIV dementia. Nonpsychoactive cannabinoids, such as cannabidoil, are particularly advantageous to use because they avoid toxicity that is encountered with psychoactive cannabinoids at high doses useful in the method of the present invention. A particular disclosed class of cannabinoids useful as neuroprotective antioxidants is formula (I) wherein the R group is independently selected from the group consisting of H, CH₃, and COCH₃.

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| Publication number | US6630507 B1 |
| Publication type | Grant |
| Application number | US 09/674,028 |
| PCT number | PCT/US1999/008769 |
| Publication date | Oct 7, 2003 |
| Filing date | Apr 21, 1999 |
| Priority date ? | Apr 21, 1998 |
| Fee status ? | Paid |

Also published as [CA2329626A1, 4 More »](#)

Inventors [Aidan J. Hampson, Julius Axelrod, Maurizio Grimaldi](#)

Original Assignee [The United States Of America As Represented By The Department Of Health And Human Services](#)

Export Citation [BiBTeX](#), [EndNote](#), [RefMan](#)

[Patent Citations \(22\)](#), [Non-Patent Citations \(29\)](#), [Referenced by \(45\)](#), [Classifications \(16\)](#), [Legal Events \(5\)](#)

External Links: [USPTO](#), [USPTO Assignment](#), [Espacenet](#)



20, AVENUE APPA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - TEL. CENTRAL -41 22 791 2111 - FAX CENTRAL -41 22 791 3111 - WWW.WHO.INT

Tel. direct: +41 22 791
Fax direct: +41 22 791
E-mail:

In reply please refer to: ECDD41

Your reference:

His Excellency
Mr António Guterres
Secretary-General of the United Nations
New York, NY 10017
USA

24 January 2019

Dear Mr Secretary-General,

The forty-first meeting of the WHO Commission on Narcotic Drugs (CND) convened from 12 to 16 November 2018 in Geneva, Switzerland. The recommendations made by the fortieth meeting of the CND on cannabis and cannabis-related substances and the recommendations made by the forty-first meeting of the CND on these substances to determine the most appropriate classification of cannabis-related substances and whether to recommend changes in their level of control are set out in the report of the CND (ECDD41).

In addition, the forty-first WHO Commission on Narcotic Drugs (CND) (NPS), five of which are synthetic opioids (tramadol). The recommendations regarding these substances are set out in a separate letter under the same date as this letter.

The review of cannabis and cannabis-related substances and the recommendations of the Commission on Narcotic Drugs (1961), as amended by the Commission on Narcotic Drugs, are set out in a separate letter under the same date as this letter.

With reference to Article 3, paragraph 6 of the Convention on Psychotropic Substances (1971), the Commission on Narcotic Drugs (1961) recommended that certain substances be classified as follows:

Cannabis and cannabis-related substances

- **Cannabis and cannabis resin**

- To be deleted from Schedule IV of the Single Convention on Narcotic Drugs (1953)

- **Cannabidiol preparations**

- To give effect to the recommendation of the fortieth meeting of the ECDD that preparations considered to be pure cannabidiol (CBD) should not be scheduled within the International Drug Control Conventions by adding a footnote to the entry for cannabis and cannabis resin in Schedule I of the Single Convention on Narcotic Drugs (1961) to read "*Preparations containing predominantly cannabidiol and not more than 0,2 percent of delta-9-tetrahydrocannabinol are not under international control*"

Secretary-General of the United Nations, New York

Page 3

The assessments and findings on which they are based are set out in detail in the forty-first report of the WHO Expert Committee on Drug Dependence. An extract of the report is attached in Annex I of this letter.

I am very pleased with the ongoing collaboration between WHO, the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) and the International Narcotics Control Board (INCB), and in particular, how this collaboration has benefited the work of the WHO Expert Committee on Drug Dependence (including through the participation of UNODC and INCB in the forty-first meeting of the ECDD), and more generally, the implementation of the operational recommendations of the United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) 2016.

Yours sincerely,

ACCELERATE2030

Scaling entrepreneurial solutions for the sustainable development goals

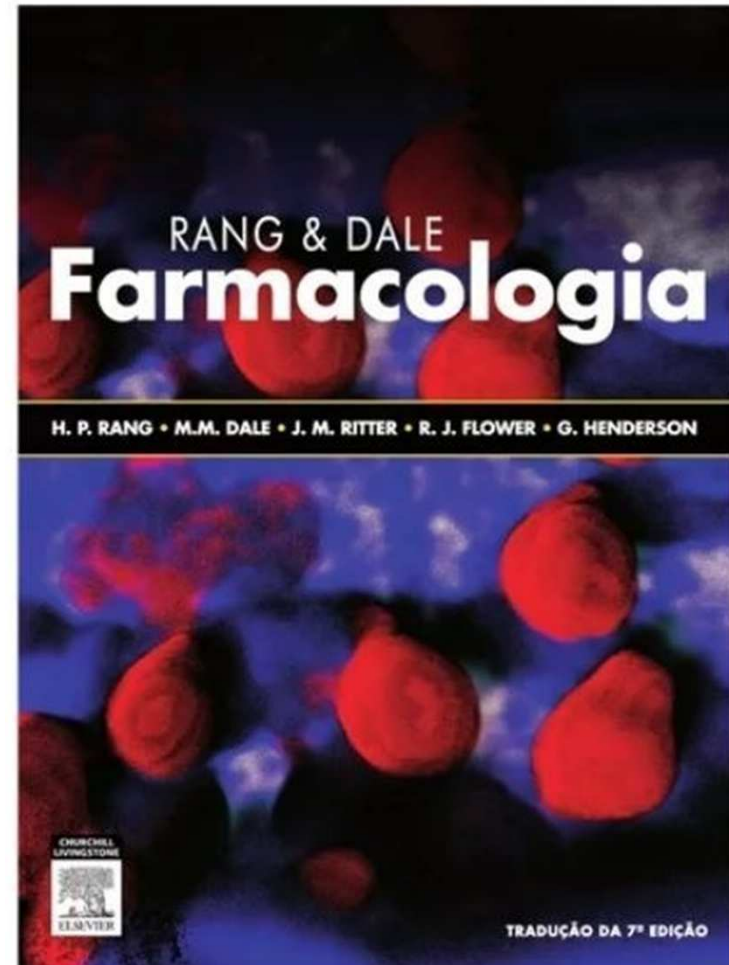
Empresa brasileira é a primeira do mundo a participar do **Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD)** para escalonamento global devido ao seu alto impacto social.

Local and International sponsors:



Sistema Endocanabinóide

Cap. 18 da 7ª edição
Rang & Dale - Farmacologia



DOR





Agência Brasil

Dor crônica afeta pelo menos 37% dos brasileiros

Agência pública de notícias da EBC



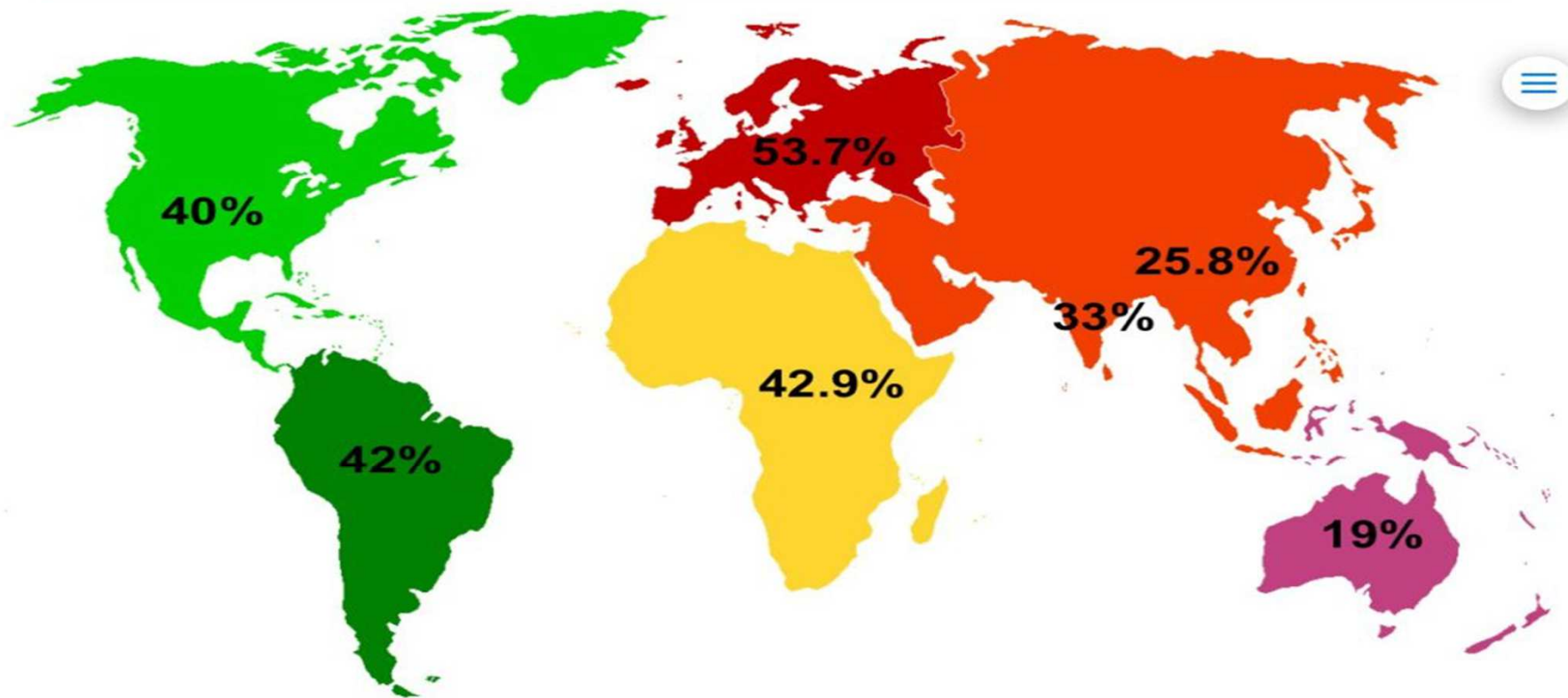
FOR IMMEDIATE RELEASE

World Health Assembly of the WHO Approves 11th Version of the International Classification of Diseases (ICD-11), Including New Diagnostic Codes for Chronic Pain

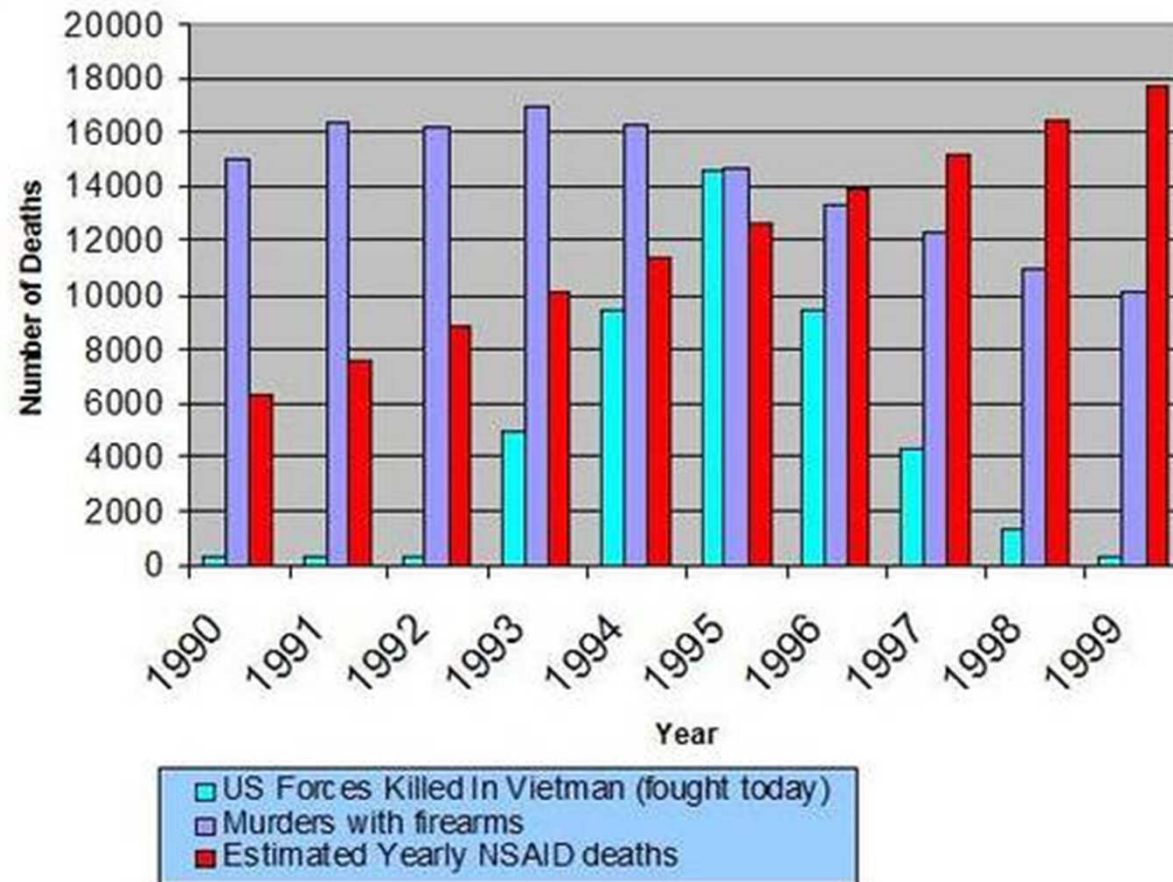
IASP Task Force worked closely with World Health Organization to develop new classification system of chronic pain for improved patient care and research

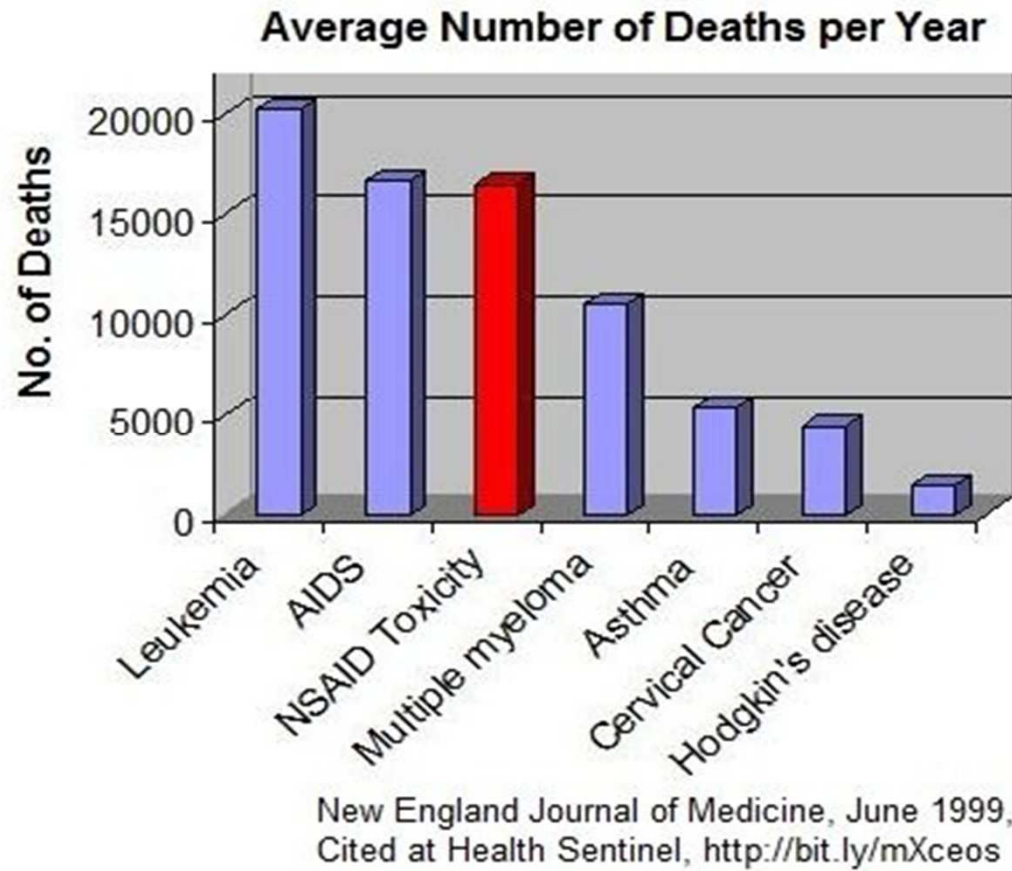
WASHINGTON, DC – June 3, 2019 – The World Health Organization (WHO) has adopted ICD-11, the latest revision of its International Classification of Diseases, including a new classification system for chronic pain. The decision was made at the World Health Assembly on 25 May 2019.

Chronic pain is a highly prevalent problem worldwide

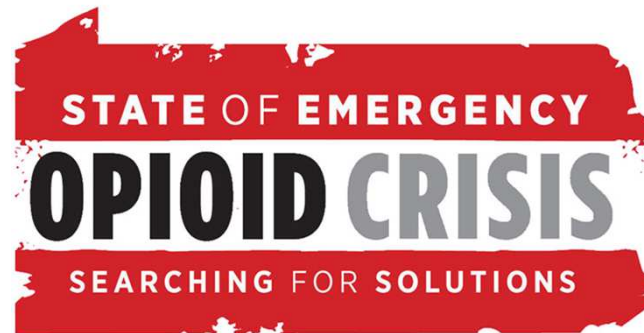


MORTES CAUSADAS PELO USO CRÔNICO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS

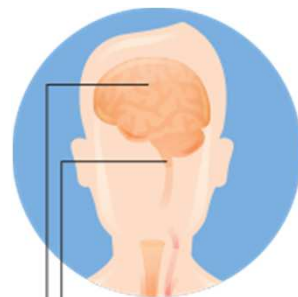




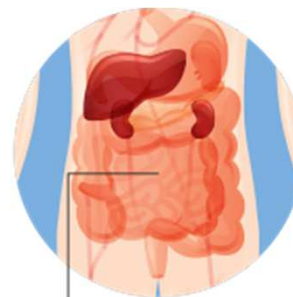
DRAMATIC INCREASE IN OPIOIDS PRESCRIPTION



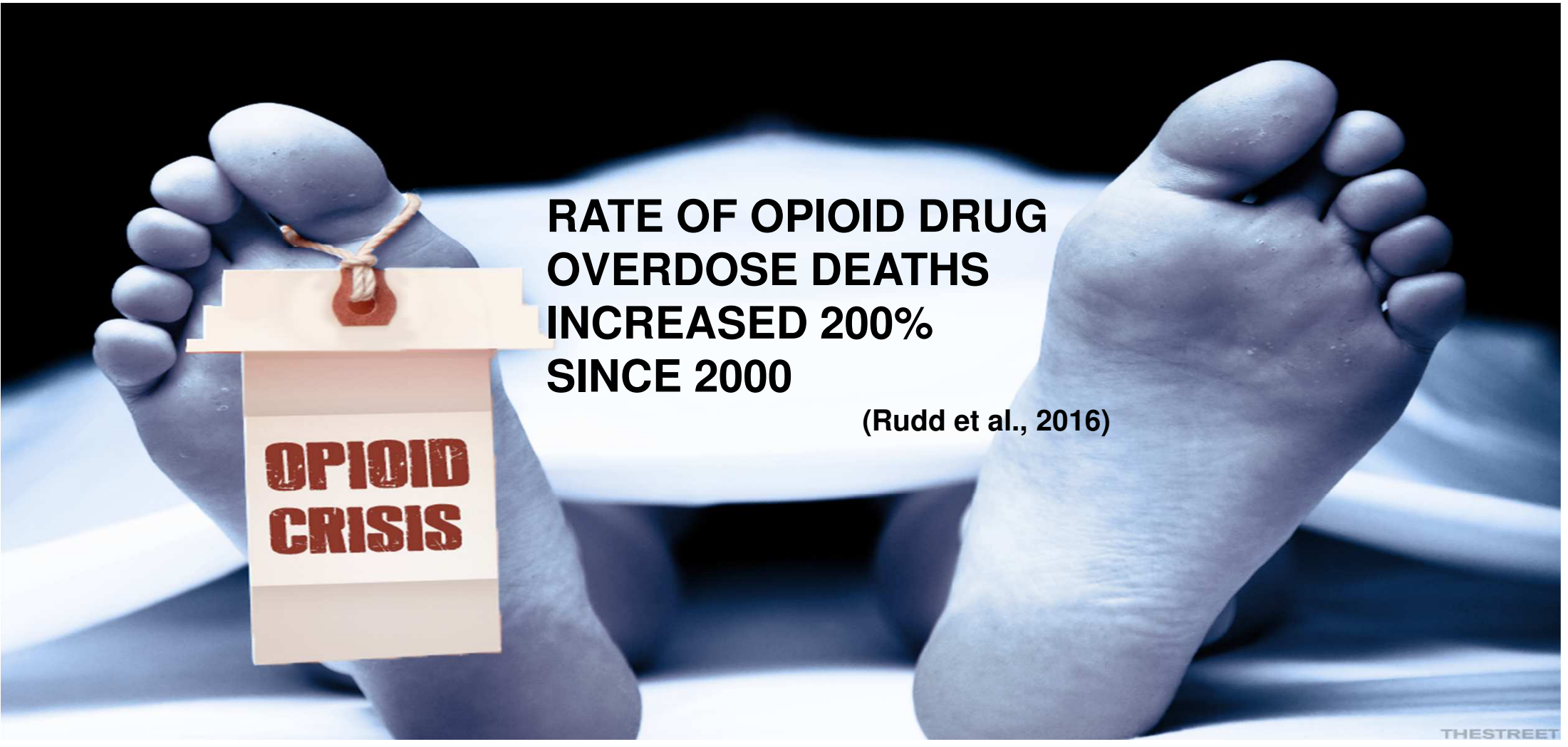
OPIOIDS SIDE EFFECTS



- Sedation
- Slowed breathing
- Dependence
- Tolerance
- Addiction



- Constipation
- Nausea
- Vomiting



**RATE OF OPIOID DRUG
OVERDOSE DEATHS
INCREASED 200%
SINCE 2000**

(Rudd et al., 2016)

**OPIOID
CRISIS**

A **OMS** classificou a **OA** e a **AR** como a primeira e segunda **maiores causas** individuais de "**anos vividos com deficiências**" e uma das principais responsáveis pela **DOR** e **INCAPACIDADE** .

TRATAMENTO

Analgésicos e antiinflamatórios (NSAIDs)

Metotrexate

Sulfassalazina

Leflunamida

Penicilamina

Azatioprina

inibidores do TNF- α (Infliximab e Etanercept)

Anticorpos monoclonais anti-CD20 (Rituximab)

7.4. Fármacos

- Ácido acetilsalicílico: comprimido de 500 mg.
- Dipirona: comprimido de 500 mg; solução oral de 500mg/ml.
- Paracetamol: comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/ml.
- Ibuprofeno: comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/ml.
- Amitriptilina: comprimidos de 25 e 75 mg.
- Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.
- Clomipramina: comprimidos de 10 e 25 mg.
- Fenitoína: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.
- Ácido valpróico: cápsulas/comprimidos de 250mg; comprimidos de 500mg; solução oral ou xarope de 50mg/ml.
- Codeína: solução oral de 3mg/ml frasco com 120ml; ampola de 30mg/ml com 2ml; comprimidos de 30 e 60mg.
- Morfina: ampolas de 10mg/ml com 1ml; solução oral de 10mg/ml frasco com 60ml; comprimidos de 10 e 30mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100mg .
- Metadona: comprimidos de 5 e 10mg; ampola de 10mg/ml com 1ml.

AAS

Distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, raramente inflamação gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, levando potencialmente, mas muito raramente, a úlcera gastrointestinal com hemorragia e perfuração, com respectivos sinais e sintomas clínicos e laboratoriais. Devido a seu efeito inibitório sobre a agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico pode estar associado com o aumento do risco de sangramento. Foram observados sangramentos tais como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, sangramento urogenital e sangramento gengival. Foram raros a muito raros os relatos de sangramentos graves, como hemorragia do trato gastrointestinal e hemorragia cerebral (especialmente em pacientes com hipertensão não controlada e/ ou em uso concomitante de agentes anti-hemostáticos), que em casos isolados podem **ter potencial risco de morte.**

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9023672015&pldAnexo=2891796

Dipirona

Distúrbios cardíacos Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica). Distúrbios do sistema imunológico A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões sem complicações. Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração. Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: coceira, ardor, vermelhidão, urticária, inchaço), falta de ar e, menos frequentemente, doenças/queixas gastrintestinais. Estas reações leves podem progredir para formas graves com coceira generalizada, angioedema grave (inchaço em região subcutânea ou em mucosas, geralmente de origem alérgica até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração), queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório (colapso circulatório em que existe um fluxo sanguíneo inadequado para os tecidos e células do corpo). Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de ataques asmáticos (falta de ar). Distúrbios na pele e tecido subcutâneo Além das manifestações da pele e mucosas, de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema [rash (erupções na pele)], e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo) ou síndrome de Lyell (doença bolhosa grave que causa morte da camada superficial da pele e mucosas, deixando um aspecto de queimaduras de grande extensão) (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?"). Deve-se interromper imediatamente o uso de medicamentos suspeitos. Distúrbios do sangue e sistema linfático Anemia aplástica (doença onde a medula óssea produz em quantidade insuficiente os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia (redução dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas). Estas reações podem ocorrer mesmo após dipirona ter sido utilizada previamente em muitas ocasiões, sem complicações. Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa (ex. orofaríngea, anorretal, genital), inflamação na garganta, febre (mesmo inesperadamente persistente ou recorrente). Entretanto, em pacientes recebendo tratamento com antibiótico, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mínimos. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto que o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente. Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de pontos vermelhos na pele e membranas mucosas. Distúrbios vasculares Reações hipotensivas isoladas. Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas; em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea. Distúrbios renais e urinários Em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença nos rins, pode ocorrer piora súbita ou recente da função dos rins (insuficiência renal aguda), em alguns casos com diminuição da produção de urina, redução muito acentuada da produção de urina ou perda aumentada de proteínas através da urina. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda (um tipo de inflamação nos rins). Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Distúrbios gastrintestinais Foram reportados casos de sangramento gastrintestinal. Reações anafiláticas/anafilactoides (reação alérgica grave e imediata que **pode levar à morte**)

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13025562017&pIdAnexo=7810704

Paracetamol + Fosfato de Codeína

Depressão respiratória e morte ocorreram em crianças que receberam codeína no período pós-operatório de tonsilectomia e/ou adenoidectomia e apresentavam evidência de serem metabolizadoras ultrarrápidas de codeína.

Ocorreram mortes em lactentes que foram expostos a altos níveis de morfina no leite materno, pois suas mães eram metabolizadoras ultrarrápidas de codeína

- Reações alérgicas como erupção na pele e inchaço da face.
- Depressão respiratória, broncoespasmo, edema e espasmo da laringe.
- Estimulação do SNC paradoxal, especialmente em crianças.
- Confusão podendo incluir sensação de despersonalização ou irregularidade.
- Alteração na pulsação.
- Liberação da histamina, havendo diminuição da pressão arterial, aumento da pulsação, face avermelhada, respiração ofegante.
- Efeito anti-diurético, havendo necessidade de atenção médica somente se for de modo contínuo e incômodo.
- Visão dupla ou nublada ou outras formas de visão.
- Secura da boca.
- Sensação geral de desconforto.
- Hipotensão.
- Perda de apetite.
- Náuseas e vômitos, sendo mais frequente nas primeiras doses.
- Espasmo uretral.
- Tontura, sensação de desmaio.

distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminase em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17941442016&pIdAnexo=3507986

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=28658802016&pIdAnexo=4263349

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=710512015&pIdAnexo=2420805

Ibuprofeno

Podem ocorrer as seguintes reações desagradáveis: cistite (infecção da bexiga), rinite (inflamação do nariz), agranulocitose (ausência de granulócitos – tipo de célula de defesa – no sangue), anemia (redução do número de células vermelhas no sangue) aplástica (redução da capacidade da medula em produzir células), eosinofilia, anemia hemolítica (destruição das células vermelhas), neutropenia, pancitopenia (redução do número de todas as células do sangue), trombocitopenia (redução do número de plaquetas, células sanguíneas responsáveis pela coagulação) com ou sem aparecimento de púrpura (sangramentos nos pequenos vasos, gerando pequenos sangramentos na pele e mucosas), inibição da agregação plaquetária, reações anafilactoides, anafilaxia (reações alérgicas), redução do apetite, retenção de líquidos, confusão (diminuição da consciência com pensamentos confusos), depressão, labilidade emocional (descontrole emocional), insônia, nervosismo, meningite asséptica (inflamação da meninge na ausência de micro-organismo infeccioso) com febre e coma, convulsões, tontura, cefaleia (dor de cabeça), sonolência, ambliopia [(visão embaçada e/ou diminuída), escotoma (manchas escuras na visão e/ou alterações na visão de cores) e/ou alterações na visão de cores), olhos secos, perda da audição e zumbido, insuficiência cardíaca congestiva (redução da capacidade do coração de bombear o sangue) e palpitações, hipotensão (queda da pressão arterial), hipertensão (aumento da pressão arterial), broncospasmo (redução da passagem de ar pelos brônquios) e dispneia (falta de ar), cólicas ou dores abdominais, desconforto abdominal, constipação (intestino preso), diarreia, boca seca, duodenite, dispepsia (sensação de “queimação” no estômago), dor epigástrica, sensação de plenitude do trato gastrointestinal (eructação e flatulência - aumento dos gases), inflamação e/ou úlcera e/ou sangramento e/ou perfuração do estômago, duodeno e/ou intestino, úlcera gengival (da gengiva), hematêmese (vômito com sangue), indigestão, melena, náuseas, esofagite, pancreatite (inflamação do pâncreas), inflamação do intestino delgado ou grosso, vômito, úlcera no intestino grosso e delgado, perfuração do intestino grosso e delgado, insuficiência hepática (diminuição da função do fígado), **necrose hepática** (destruição das células do fígado), hepatite (inflamação do fígado), síndrome hepatorenal, icterícia (pele e branco dos olhos amarelados), alopecia (queda de cabelos), eritema multiforme (erupção aguda de lesões na pele com várias aparências: manchas vermelhas planas ou elevadas, bolhas, ulcerações que podem acontecer em todo o corpo), dermatite esfoliativa (descamação da pele), síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica - grandes áreas da pele morrem), reações de fotossensibilidade (excessiva sensibilidade da pele à exposição do sol), prurido (coceira), rash (vermelhidão da pele - inclusive do tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de eritema multiforme), urticária (reação alérgica da pele), erupções vesiculobolhosas (lesões com bolhas na pele), insuficiência renal aguda (falência dos rins), azotemia (aumento dos metabólitos excretados pelo rim no sangue), glomerulite (inflamação dos glomérulos do rim), hematúria (presença de sangue na urina), poliúria (aumento da quantidade de urina), necrose papilar renal (destruição das células do rim), necrose tubular, nefrite túbulo-intesticial (inflamação em parte dos rins), síndrome nefrótica, edema (inchaço), glomerulonefrite de lesão mínima (doença relacionada ao rim), pressão sanguínea elevada, diminuição da hemoglobina (substância que fica dentro do glóbulo vermelho do sangue) e hematócrito (porcentagem de células vermelhas no sangue), diminuição do clearance de creatinina (eliminação de uma substância relacionada à função do rim), teste de função hepática (função do fígado) anormal e tempo de sangramento prolongado.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9542402013&pIdAnexo=1861653

Research News

Diclofenac and ibuprofen are associated with increased risk of cardiac arrest

BMJ 2017 ; 356 doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.j1358> (Published 16 March 2017)

Cite this as: *BMJ* 2017;356:j1358

Diclofenaco e o ibuprofeno elevam o risco de quem usa as pílulas sofrer uma parada cardíaca em 51% e 31%, respectivamente

<https://www.bmj.com/content/356/bmj.j1358>

Amitriptilina

Cardiovasculares: hipotensão, síncope, hipertensão, taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, alterações não específicas no ECG e alterações na condução AV. Relacionadas ao SNC e Neuromusculares: estados confusionais, distúrbios de concentração, desorientação, delírios, alucinações, excitação, ansiedade, inquietação, sonolência, insônia, pesadelos, torpor, formigamento e parestesias das extremidades, neuropatia Sintomas Causados pela Interrupção do medicamento: a interrupção abrupta do tratamento após administração prolongada pode produzir náusea, cefaléia e mal-estar. Observou-se que a redução gradual da posologia em duas semanas produz sintomas transitórios que compreendem irritabilidade, inquietação e distúrbios do sono e dos sonhos; esses sintomas não são indicativos de dependência. Raros casos de mania ou hipomania foram relatados entre 2 a 7 dias após a interrupção da terapia crônica com os antidepressivos tricíclicos. Na Enurese: as doses de cloridrato de amitriptilina recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com as que são utilizadas no tratamento da depressão, mesmo considerando as diferenças de idade e de peso. Consequentemente, as reações adversas são ainda menos frequentes do que as observadas quando se utiliza o medicamento no tratamento da depressão. Quando ocorrem, as mais comuns são: 1. Sonolência - É improvável constituir desvantagem quando o medicamento é tomado ao deitar (nesse caso, na verdade, pode ser vantajoso). 2. Efeitos Anticolinérgicos - Também pode ser vantajoso, pois há muito tempo os anticolinérgicos são utilizados no tratamento da enurese. As únicas outras reações adversas relatadas com as doses de cloridrato de amitriptilina recomendadas para enurese têm sido sudorese e prurido moderados; estas, no entanto, têm ocorrido com pouca frequência. Relação Causal Desconhecida: as seguintes reações adversas adicionais estão sendo reportadas; porém, a relação causal da terapia com a amitriptilina não tem sido estabelecida: Organismo como um todo: síndrome tipo lúpus (artrite migratória, ANA positivo e fator reumatoide), periférica, falta de coordenação, ataxia, tremores, coma, tonturas, alteração dos traçados do EEG, sintomas extrapiramidais (incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia), disartria e zumbidos. Anticolinérgicas: secura na boca, turvação visual, midríase, distúrbios da acomodação, aumento da pressão intra-ocular, constipação, íleo paralítico, hiperpirexia, retenção urinária, dilatação do trato urinário. Alérgicas: erupção cutânea, prurido, urticárias, fotos sensibilização, edema da face e da língua. Hematológicas: depressão da medula óssea (incluindo agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia). Gastrintestinais: náusea, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, alteração do paladar, diarreia, tumefação da parótida, língua negra e, raramente, hepatite (inclusive disfunção hepática e icterícia). Endócrinas: aumento ou diminuição da libido, elevação ou redução dos níveis da glicemia e síndrome da secreção inapropriada do ADH (hormônio antidiurético). Ainda no homem: tumefação testicular, ginecomastia e impotência; e na mulher: aumento das mamas e galactorréia; Outras: tontura, fraqueza, fadiga, cefaléia, aumento ou perda de peso, edema, aumento da transpiração e da frequência urinária e alopecia. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase, haja vista que têm ocorrido **crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes** em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6906932015&pIdAnexo=2779771

Nortriptilina

Cardiovasculares – Aumento ou diminuição da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, palpitação, infarto do miocárdio, ritmo irregular do coração, parada cardíaca, acidente vascular cerebral. Psiquiátricas – Estados de confusão mental (principalmente em idosos) com alucinações, desorientação; ansiedade, inquietação, agitação; insônia, pânico, pesadelos; hipomania; exacerbação de psicoses. Neurológicas – Torpor, formigamentos, alteração de coordenação, alteração de equilíbrio, tremores; neuropatia periférica; sintomas de incoordenação; convulsões, alteração do traçado de eletroencefalograma; zumbido. Anticolinérgicas – Boca seca e, raramente, aumento do volume de glândulas debaixo da língua; visão turva, distúrbios da acomodação visual, aumento do diâmetro das pupilas; intestino preso, retenção e diminuição da urina, dilatação do trato urinário. Alérgicas – Erupções na pele, pontos avermelhados na pele, urticária, coceira, fotossensibilidade (evitar excessiva exposição à luz solar); inchaço (generalizado ou da face e da língua), aumento de temperatura da pele, sensibilidade cruzada com outros tricíclicos. Hematológicas – Depressão da medula óssea, inclusive agranulocitose; eosinofilia; púrpura; trombocitopenia. Gastrointestinais – Náusea e vômito, anorexia, dor epigástrica, diarreia, alterações do paladar, estomatite, cólicas abdominais, inflamação de língua. Endócrinas – Aumento de volume das mamas em homens e mulheres, aumento da produção de leite pelas glândulas mamárias em mulheres; aumento ou diminuição do desejo sexual, impotência sexual; inchaço testicular; elevação ou redução da glicemia; síndrome da secreção inapropriada de HAD (hormônio antidiurético). Outras – Icterícia (simulando quadro obstrutivo); alterações de função do fígado; ganho ou perda de peso; aumento do suor; vermelhidão na face; aumento da frequência da necessidade de urinar durante o dia e durante a noite; sonolência, tonturas, fraqueza, cansaço; dor de cabeça; inflamação das parótidas e queda de cabelo. Sintomas de abstinência - Embora essas manifestações não sejam indicativas de dependência, a suspensão abrupta do medicamento após tratamento prolongado pode produzir náusea, cefaleia e indisposição. Outra experiência clínica relatada indica que, assim como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, eventos adversos hepáticos (caracterizado principalmente pela icterícia e aumento das enzimas do fígado) são observados muito raramente em pacientes geriátricos e, **mortes associadas ao dano no fígado colestático** têm sido relatados isoladamente. Fratura óssea - Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade ou mais, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2757702013&pldAnexo=1564859

Clomipramina

Distúrbios no sangue e sistema linfáticos Muito rara: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia. Distúrbios cardíacos Comum: taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão ortostática, alterações clinicamente irrelevantes do ECG em pacientes sem doença cardíaca (ex.: alterações da onda T e do segmento ST). Incomum: arritmias, aumento da pressão arterial. Muito rara: distúrbios da condução (ampliação do complexo QRS, intervalo QT prolongado, alterações PQ, bloqueio do feixe atrioventricular, "torsade de pointes", particularmente em pacientes com hipocalemia). Distúrbios no ouvido e labirinto Comum: zumbido. Distúrbios endocrinológicos Muito rara: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD). Distúrbios no olho Muito comum: alterações da acomodação visual, visão borrada. Comum: midríase. Muito rara: glaucoma. Distúrbios gastrintestinais Muito comum: náusea, boca seca, constipação. Comum: vômito, distúrbios gastrintestinais, diarreia. Distúrbios gerais e condições no local de administração Muito comum: fadiga. Muito rara: edema (local ou generalizado), alopecia, hiperpirexia. Distúrbios hepatobiliares Muito rara: hepatite com ou sem icterícia. Distúrbios no sistema imunológico Muito rara: reações anafiláticas/ anafilactoides, incluindo hipotensão. Laboratoriais Muito comum: aumento de peso. Comum: aumento das transaminases. Muito rara: eletroencefalograma anormal. Distúrbios no metabolismo e nutrição Muito comum: aumento do apetite. Comum: diminuição do apetite. Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos Comum: fraqueza muscular. Distúrbios no sistema nervoso Muito comum: tontura, tremores, cefaleia e mioclonia, sonolência. Comum: distúrbios da fala, parestesia, hipertonia muscular, disgeusia, déficit de memória, distúrbio de atenção. Incomum: convulsões, ataxia. Muito raro: síndrome neuroléptica maligna. Distúrbios psíquicos Muito comum: inquietação. Comum: estado de confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de Parkinson), ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, despersonalização, agravamento da depressão, insônia, pesadelos, delírio. Incomum: ativação de sintomas psicóticos. Distúrbios renais e urinários Muito comum: distúrbios da micção. Muito rara: retenção urinária. Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas Muito comum: distúrbios da libido, disfunção erétil. Comum: galactorreia, aumento do volume das mamas. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Comum: bocejos. Muito rara: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia. Distúrbios na pele e tecido subcutâneo Muito comum: hiperidrose Comum: dermatites alérgicas (erupção cutânea - rash, urticária), reação de fotossensibilidade, prurido. Muito rara: púrpura. Distúrbios vasculares Comum: fogachos (ondas de calor). Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização As seguintes reações adversas foram identificadas com cloridrato de clomipramina oral com base em relatos espontâneos pós-comercialização. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de modo confiável. Distúrbios no sistema nervoso Frequência desconhecida: síndrome da serotonina, sintomas extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia). Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo Frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna). Laboratoriais Frequência desconhecida: aumento da prolactina no sangue. Sintomas da descontinuação do tratamento Os sintomas a seguir ocorrem comumente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaleia, nervosismo e ansiedade (vide "Advertências e precauções"). Fratura óssea Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido. População geriátrica Os pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A capacidade destes pacientes de metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas nas doses terapêuticas. A ingestão acidental de qualquer quantidade por crianças deve ser tratada como séria e **potencialmente fatal.**

Fenitoína

Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo (movimento não controlado, rápido e repetitivo do globo ocular), ataxia (falta de coordenação dos movimentos e equilíbrio), dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem (tontura), insônia (dificuldade para dormir), nervosismo transitório, contração da musculatura e cefaleia (dor de cabeça). Foram também relatados raros casos de discinesia (movimentos sem controle e anormais do corpo) induzida por fenitoína, incluindo coreia (movimentos de convulsão), distonia (contrações sem controle dos músculos), tremor e asterixe (movimentos anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco ou mandíbula), similares aqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos. Polineuropatia periférica (doença dos nervos periféricos múltiplos simultaneamente) predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína. Distúrbios cognitivos tais como comprometimento da memória, amnésia, distúrbios de atenção e afasia (perturbação da formulação e compreensão da linguagem). Sistema gastrointestinal: náusea (enjoo), vômitos, constipação (prisão de ventre), hepatite tóxica (inflamação do fígado) e dano hepático (do fígado). Sistema tegumentar (pele e tecido subcutâneo): manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram rash morbiliforme e escarlatiniforme. O rash morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente. Outras formas mais graves que **podem ser fatais** incluíram dermatite bolhosa (manifestação com bolhas na pele), esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação) ou purpúrica (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas roxas), lúpus eritematoso (doença multissistêmica auto-imune), Síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave com erupção generalizada na pele, bolhas rasas extensas e áreas de necrose). Sistema hemopoiético (sangue): complicações hemopoiéticas (das células do sangue), algumas **fatais**, foram ocasionalmente relatadas em associação com o uso de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), leucopenia granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose (aumento na quantidade de macrócitos no sangue) e anemia megaloblástica (com aumento na quantidade de megaloblastos), estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico. Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigna, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Sistema do tecido conjuntivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricrose (crescimento excessivo de pelo em locais inadequados, como nas extremidades, cabeça e costas) e doença de Peyronie (caracterizada por endurecimento do pênis que pode causar uma deformidade dolorosa). Osteopenia (fraqueza dos ossos, mas não tão intensa quanto a osteoporose), osteoporose (doença caracterizada, por fragilidade dos ossos), fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com fenitoína. Sistema Cardiovascular: parada cardíaca e periarterite nodosa (inflamação que leva a morte celular e ocorre principalmente nas artérias onde podem ocorrer dilatação e rompimento das mesmas) foram relatados com o tratamento oral de fenitoína. Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia (dor nas articulações), eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico (doença multissistêmica autoimune), anormalidades de imunoglobulinas (proteínas que atuam na proteção do organismo). Os eventos adversos clínicos adversos mais comumente observados com o uso de fenitoína em estudos clínicos foram: nistagmo (movimento involuntários dos olhos), vertigem (tontura), prurido (coceira), parestesia (sensações como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele), cefaleia, sonolência e ataxia (falta de coordenação dos movimentos). Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa ou intramuscular da fenitoína. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata á **óbito (morte)**. Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que **implica em risco de morte**) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21314542016&pIdAnexo=3775260

Carbamazepina

Estes efeitos podem ser sinais precoces de reações graves ao seu sangue, fígado, rins ou outros órgãos e pode ser necessário tratamento médico com urgência. - Se você tiver febre, garganta inflamada, erupção cutânea, úlcera na boca, glândulas inchadas ou maior fragilidade às infecções (sinais de baixa imunidade, ou seja, falta de células brancas no sangue). - Se você sentir cansaço, dor de cabeça, respiração curta ao se exercitar, tontura; aparência pálida, infecções frequentes com febre, resfriado, garganta inflamada ou úlcera na boca; se tiver sangramentos ou lesões mais facilmente do que o normal, e sangramento nasal (falta de todas as células sanguíneas). - Se surgirem manchas vermelhas na sua pele, principalmente na face, que podem vir acompanhadas de fadiga, febre, náusea, perda de apetite (sinais de lúpus eritematoso sistêmico). - Se sua pele ou olhos ficarem amarelados (sinais de hepatite). - Se sua urina estiver escurecida (sinais de porfiria ou hepatite). - Se tiver diminuição grave da frequência de micção causada por distúrbio no rim, ou sangue na urina. - Se você sentir dor grave no abdômen superior, náusea, perda de apetite (sinais de pancreatite). - Se você tiver erupção cutânea, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, acompanhada de febre, resfriado, dor de cabeça, tosse, dor no corpo (sinais de reações sérias da pele). - Se você tiver inchaços na face, olhos ou língua, dificuldade de engolir, chiado, urticárias e coceiras generalizadas, erupção cutânea, febre, cólicas abdominais, desconforto ou aperto no peito, dificuldade de respirar, inconsciência (sinais de angioedema e reações alérgicas graves). - Se você tiver letargia, confusão, contração muscular ou agravamento das convulsões (sintomas que podem estar ligados a baixos níveis de sódio no sangue). - Se você tiver febre, náusea, vômito, dor de cabeça, torcicolo no pescoço e extrema sensibilidade à luz (sinais de meningite). - Se você tiver rigidez muscular, febre alta, consciência alterada, pressão sanguínea alta, salivação excessiva (sinais de síndrome neuroléptica maligna). - Se você tiver batimentos cardíacos irregulares, dor no peito. - Se você estiver inconsciente ou desmaiar. - Se você tiver diarreia, dor abdominal e febre (sinais de uma inflamação do cólon). A frequência deste efeito adverso não é conhecido. Outras reações adversas Se algum dos seguintes efeitos adversos ocorrer, procure o seu médico o mais rápido possível, pois você pode precisar de assistência médica. Muito comum (Estes efeitos adversos podem afetar mais que 1 em 10 pacientes): perda da coordenação motora, inflamação da pele com erupção cutânea e vermelhidão, erupção cutânea Comum (Estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 10 pacientes): inchaço no tornozelo, nos pés ou na perna (edema), mudanças de comportamento, confusão, fraqueza, aumento da frequência de convulsões (ataques epiléticos, devido à quantidade insuficiente de sódio em seu corpo), Incomum (Estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 100 pacientes): tremores, movimentos incontroláveis do corpo, espasmos musculares. Raros (Estes efeitos adversos podem afetar até 1 em cada 1000 pacientes): coceira, glândulas inchadas, agitação e hostilidade (especialmente em idosos), desmaio, dificuldade em falar ou fala desarticulada, depressão com cansaço, nervosismo ou outras alterações de humor ou mentais, alucinações, visão borrada, visão dupla, coceira nos olhos com vermelhidão e inchaço (conjuntivite), sensação de pressão/dor nos olhos (sinais de aumento na pressão nos olhos), movimentos incontrolados dos olhos, zumbidos ou outros sons inexplicáveis nos ouvidos, audição diminuída, respiração com dificuldade, dor no peito, batimentos cardíacos acelerados ou anormalmente mais lentos, dormência, formigamento nas mãos ou nos pés, fraqueza, aumento da frequência de micção, redução repentina na quantidade da urina, alterações no paladar, secreção anormal de leite das mamas, aumento do peito em homens, inchaço ou vermelhidão das veias que ficam extremamente sensíveis quando tocadas (tromboflebite), aumento da sensibilidade da pele à luz, amolecimento ou diminuição ou enfraquecimento dos ossos levando a um maior risco de lesão no osso (falta de vitamina D, osteoporose). Alguns efeitos adversos são de frequência desconhecida: reativação de infecção por vírus de herpes (que podem ser graves quando o sistema imune está deprimido), a perda completa das unhas, fraturas, diminuição na medida da densidade do osso.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11050692013&pIdAnexo=1925116

Gabapentina

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram: Geral: sensação de mal estar, fadiga/astenia (cansaço), febre, cefaleia (dor de cabeça), dor lombar (nas costas) e abdominal (na barriga), infecção viral, dor, sintomas de gripe, lesão acidental, edema (inchaço) generalizado. Cardiovascular: dor no peito, vasodilatação (manifesta-se por vermelhidão na pele ou pessoa fica mais corada), palpitação, aumento da pressão arterial. Digestivo: boca ou garganta seca, náusea e/ou vômito, flatulência (gases no estômago ou intestinos), anorexia (falta de apetite), dispepsia (má digestão), constipação (prisão de ventre), diarreia, anormalidades dentárias, aumento do apetite, inflamação nas gengivas (gengivite) e/ou no pâncreas (pancreatite). Hematológico (sistema sanguíneo): leucopenia é uma alteração descrita no exame de sangue (hemograma) que indica uma diminuição do número de leucócitos ou glóbulos brancos (células de defesa) circulantes, trombocitopenia (alteração do exame de sangue (hemograma) que indica uma diminuição das plaquetas (células do sangue que são ativadas quando há sangramento)), púrpuras (manchas roxas sob a pele devido à pequenos sangramentos) que podem ser confundidas com hematomas que são manchas roxas maiores decorrentes de traumas ou batidas sofridas no local. Metabólico e nutricional: edema (inchaço) nas extremidades do corpo, ganho de peso, hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue) e hipoglicemia (diminuição de açúcar no sangue) mais frequente em pacientes diabéticos, hiponatremia (redução da concentração de sódio no sangue), icterícia (coloração amarelada da pele, geralmente, devido a problemas no fígado), alterações nos testes laboratoriais de funcionamento do fígado, hepatite (inflamação do fígado), ginecomastia (aumento do tamanho das mamas em homens), hipertrofia das mamas. Músculo esquelético: fratura, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas juntas). Sistema Nervoso: tinido (zumbido no ouvido), confusão mental, alucinações, amnésia (perda de memória), sonolência ou insônia, nervosismo, tremor, tontura, vertigem, alteração do humor, ataxia (falta de coordenação dos movimentos, principalmente ao caminhar), disartria (dificuldade de pronunciar as palavras), hiperinesia (movimentação excessiva), coreoatetose (movimentos involuntários e bruscos dos braços e pernas), discinesia (movimentos descoordenados localizados ou em todo corpo), distonia (espasmos musculares involuntários), mioclonia (contrações musculares), aumento, diminuição ou abolição de reflexos, coordenação anormal, depressão, instabilidade emocional, nistagmo (movimentação rítmica, involuntária dos olhos geralmente, em direção horizontal), pensamento anormal, abalos musculares, ansiedade, hostilidade, alteração da marcha, queda, perda de consciência (desmaio), hiperestesia (excesso de sensibilidade), agitação (alteração do comportamento). Visão: ambliopia (diminuição da visão), diplopia (visão dupla, estrábica ou popularmente olhar “vesgo”), visão anormal. Sistema Respiratório: tosse, inflamação da faringe (garganta) e/ou do nariz (rinite), pneumonia (infecção do pulmão), dispneia (falta de ar). Pele e anexos: escoriação (“pele ralada”), acne (cravos e espinhas), prurido (coceira), rash (vermelhidão na pele) eritema multiforme (manchas vermelhas na pele com formas diferentes), síndrome de StevensJohnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas em grandes áreas do corpo), alopecia (queda de cabelo), angioedema (inchaço do corpo devido à reação alérgica), reação alérgica incluindo urticária. Urogenital: impotência, infecção do trato urinário (uretra, bexiga, ureteres, rins), insuficiência renal aguda (parada súbita do funcionamento dos rins) e incontinência urinária (dificuldade em segurar a urina), disfunção sexual (alterações no desejo sexual, distúrbios de ejaculação e falta de orgasmo). Também foram relatados eventos adversos após a descontinuação repentina de gabapentina. Os eventos mais frequentemente relatados foram ansiedade, insônia, náusea, dor e sudorese (transpiração excessiva)

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24914272016&pIdAnexo=4021811

Ácido Valpróico

Os dados descritos a seguir foram obtidos com a administração de comprimidos de divalproato de sódio. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. A seguir são apresentadas as reações adversas relatadas por 5% ou mais dos pacientes, com incidência maior que no grupo placebo, tratados com valproato como terapia adjuvante: Gerais: dor de cabeça, fraqueza e febre. Gastrointestinais: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, perda do apetite, indigestão e prisão de ventre. Neurológicas/Psiquiátricas: sonolência, tremor, vertigem, visão dupla, olho vago/visão embaçada, dificuldade para caminhar, por problema de coordenação motora, movimento rápido e involuntário do globo ocular, labilidade emocional, alteração do pensamento e perda da memória. Respiratórias: síndrome gripal, infecção, bronquite, e rinite. Outros: perda de cabelo e perda de peso. Os dados descritos a seguir são referentes aos eventos adversos que requerem tratamento emergencial reportados por 5% ou mais dos pacientes que ingeriram altas doses de divalproato de sódio e para aqueles eventos adversos que ocorreram em maior proporção no grupo de baixa dose, em um estudo controlado de divalproato de sódio como monoterapia para crises parciais complexas: Gerais: fraqueza. Gastrointestinais: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, perda do apetite e indigestão. Hematológicas: redução do número de plaquetas e mancha roxa. Metabólicas/Nutricionais: ganho de peso e inchaço nos pés, pernas, abdome e braços. Neurológicas/Psiquiátricas: tremor, sonolência, tontura, insônia, nervosismo, perda de memória, movimento rápido e involuntário do globo ocular e depressão. Respiratórias: infecção, inflamação da faringe e falta de ar. Dermatológicas: perda de cabelo. Sensoriais: ambliopia/visão embaçada e tinido. Como os pacientes foram também tratados com outros medicamentos antiepilépticos, não é possível, na maioria dos casos, determinar se os efeitos adversos são associados ao valproato de sódio somente ou à combinação de medicamentos. Dor de cabeça foi o único evento adverso que ocorreu em 5% ou mais dos pacientes no grupo tratado com dose elevada e com incidência igual ou maior do que no grupo de dose baixa. Os seguintes eventos adversos foram reportados por mais de 1% mas menos que 5% dos 358 pacientes tratados com divalproato de sódio nos estudos controlados para crises parciais complexas: Gerais: dor nas costas, dor no peito e mal estar. Cardiovasculares: aumento da frequência cardíaca, pressão alta e palpitação. Gastrointestinais: aumento do apetite, flatulência, vômito com sangue, arroto, inflamação do pâncreas e infecção na gengiva e dente. Hematológicas: manchas vermelhas não salientes da pele. Metabólicas/Nutricionais: enzimas AST e ALT aumentadas. Musculoesqueléticas: dor muscular, contração muscular, dor nas articulações, câibra na perna e fraqueza muscular. Neurológicas/Psiquiátricas: ansiedade, confusão, alteração na fala, alteração na marcha, sensações cutâneas sem estimulação, aumento na rigidez muscular, incoordenação, alteração nos sonhos e transtorno de personalidade. Respiratórias: sinusite, tosse aumentada, pneumonia e sangramento nasal. Dermatológicas: vermelhidão da pele, coceira e pele seca. Sensoriais: alteração no paladar, na visão e audição, surdez e mediador de ouvido. Urogenitais: incontinência urinária, inflamação dos tecidos da vagina, cólica menstrual, ausência de menstruação e aumento do volume urinário. Outras populações de pacientes Os eventos adversos que foram relatados com todas as formas de dosagem de valproato no tratamento de epilepsia nos estudos clínicos, relatos espontâneos e outras fontes são listados a seguir. Gastrointestinais: os efeitos colaterais mais frequentemente relatados no início da terapia são náuseas, vômito e indigestão. São efeitos geralmente transitórios e raramente requerem interrupção do tratamento. Diarreia, dor abdominal e prisão de ventre foram relatadas. Tanto anorexia com perda de peso, quanto aumento do apetite com ganho de peso foram relatados. A administração de comprimidos revestidos de divalproato de sódio, de liberação entérica, pode resultar na redução dos efeitos adversos gastrointestinais. Neurológicas: foram observados efeitos sedativos em pacientes sob tratamento apenas com valproato de sódio; porém, esses são mais frequentes em pacientes recebendo terapias combinadas. A sedação geralmente diminui com a redução de outros medicamentos antiepilépticos administrados concomitantemente. Tremores (podem ser dose-relacionados), alucinações, falta de coordenação dos movimentos, dor de cabeça, movimento rápido e involuntário do globo ocular, visão dupla, movimentos espasmódicos involuntários, visão prejudicada por pontos pretos ou brilhantes no campo de visão, dificuldade na articulação das palavras, tontura, confusão, diminuição ou ausência de sensibilidade em determinada região do organismo, incoordenação motora, comprometimento da memória, desordem cognitiva e parkinsonismo foram relatados com o uso do valproato. Raros casos de coma ocorreram em pacientes recebendo valproato isolado ou em combinação com fenobarbital. Em raros casos alterações das funções do cérebro decorrentes da má função do fígado, com ou sem febre desenvolveu-se logo após a introdução da monoterapia com valproato, sem evidência de disfunção do fígado ou níveis plasmáticos altos inadequados. Embora a recuperação tenha sido descrita após a suspensão do medicamento, houve **casos fatais** em pacientes com alteração das funções do cérebro por aumento de amônia no sangue, particularmente em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia subjacente. A exposição intrauterina ao valproato foi associada à atrofia cerebral com variados níveis/manifestações do comprometimento neurológico, incluindo retardo do desenvolvimento e prejuízo psicomotor.

continuação: Ácido Valpróico

Dermatológicas: perda temporária de cabelos, erupções cutâneas, fotossensibilidade, coceira generalizada, eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. Casos raros de necrólise epidérmica tóxica foram relatados incluindo um caso fatal num lactente de seis meses de idade recebendo valproato e vários outros medicamentos concomitantes.

Um caso adicional de necrólise epidérmica tóxica resultante em **óbito** foi relatado num paciente com 35 anos de idade com AIDS, recebendo vários medicamentos concomitantes e com histórico de múltiplas reações cutâneas a medicamentos. Reações de pele graves foram reportadas com o uso concomitante de lamotrigina e valproato. Psiquiátricas: observaram-se casos de instabilidade afetiva, depressão, estado mental anormal, agressividade, hostilidade, hiperatividade e deterioração do comportamento.

Musculoesqueléticas: fraqueza - relatos de diminuição de massa óssea, levando potencialmente a osteoporose (diminuição da massa óssea) e osteopenia (diminuição da densidade óssea), durante tratamento por longo período com medicações anticonvulsivantes, incluindo o valproato. Alguns estudos indicaram que o suplemento de cálcio e vitamina D pode ser benéfico à pacientes crônicos em terapia com valproato. Hematológicas: redução do número de plaquetas e inibição da fase secundária da agregação plaquetária podem ser refletidos em alteração do tempo de sangramento, pequeno ponto vermelho no corpo, hematomas, sangramento do nariz ou hemorragia abundante. Aumento no número dos linfócitos relativo, aumento do tamanho das hemácias, distúrbio na coagulação do sangue, diminuição de glóbulos brancos do sangue, aumento da concentração de eosinófilos no sangue, anemia incluindo macrocítica com ou sem deficiência de folato, supressão da medula óssea, diminuição das células do sangue, anemia aplásica, agranulocitose e deficiência de enzimas no organismo intermitente foram notadas. Hepáticas: são frequentes pequenas elevações das enzimas transaminases (AST e ALT) e de DHL, que parecem estar relacionadas às doses. Ocasionalmente, os resultados de exames de laboratório incluem também aumentos de bilirrubina sérica e alterações de outras provas de função do fígado. Tais resultados podem refletir hepatotoxicidade potencialmente grave. Endócrinas: menstruação irregular, ausência de menstruação, aumento das mamas, secreção abundante de leite, tumefação da glândula parótida, testes anormais da função da tireoide, incluindo hipotireoidismo. Existem relatos espontâneos de ovário policístico. A relação causa e efeito ainda não foi estabelecida. Pancreáticas: foi relatada inflamação do pâncreas aguda em pacientes recebendo valproato, incluindo raros casos. Metabólicas: aumento da amônia no sangue, transtorno dos sais presentes no sangue e secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Existem raros relatos de síndrome de Fanconi ocorrendo principalmente em crianças. Elevada concentração plasmática de glicina foi associada à fatalidade em um paciente com elevação da concentração de glicina no sangue não cetótica preexistente. Diminuição das concentrações de carnitina também foi observada, embora a relevância clínica desse achado seja desconhecida. Sensoriais: perda da audição, irreversível ou reversível, foi relatada; no entanto, a relação causa e efeito não foi determinada. Dor no ouvido também foi relatada. Urogenitais: incontinência urinária e infecção do trato urinário. Neoplásicas benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome mielodisplásica (grupo de doenças do sangue). Respiratórias, torácicas e mediastinais: acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural. Outras: reações alérgicas, reação alérgica grave, inchaço de extremidades, lupus eritematoso, dor nos ossos, tosse aumentada, pneumonia, dor do ouvido, diminuição da frequência cardíaca, vasculite cutânea, febre e temperatura corporal baixa. Mania Apesar da segurança e eficácia do valproato de sódio não terem sido avaliadas no tratamento de episódios maníacos associados com distúrbio bipolar, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos: Gerais: calafrios, dor na nuca e rigidez do pescoço. Cardiovasculares: pressão baixa, hipotensão postural e dilatação dos vasos sanguíneos. Gastrointestinais: incontinência fecal, infecção que atinge o sistema gastrointestinal e inflamação na língua. Musculoesqueléticas: artrose. Neurológicas: agitação, perturbações psicomotoras, lentificação de movimentos involuntários, reflexo aumentado, movimentos repetitivos involuntários e vertigem. Dermatológicas: aparecimento de furúnculos, reações alérgicas na pele e hiperatividade das glândulas sebáceas resultando em aumento de sebo. Sensoriais: conjuntivite, olho ressecado e dor ocular. Urogenitais: dificuldade para urinar. Enxaqueca Apesar da segurança e eficácia do ácido valproico não terem sido avaliadas na profilaxia de enxaqueca, os seguintes eventos adversos não listados anteriormente foram relatados por 1% ou mais dos pacientes em dois estudos clínicos placebo-controlados com divalproato de sódio em comprimidos: Gerais: edema facial. Gastrointestinais: boca seca e inflamação da boca ou gengiva. Urogenitais: inflamação da bexiga, metrorragia e hemorragia vaginal. Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento. Casos de

pancreatite envolvendo **risco de morte** foram relatados tanto em crianças como em adultos que receberam valproato

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=401042014&pIdAnexo=1940350

Morfina

Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são, depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. A ingestão acidental de até mesmo uma dose de sulfato de morfina, especialmente por crianças, pode resultar em depressão respiratória e **morte** devido a uma superdose. As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais observados em pacientes ambulatoriais do que naqueles que não sofrem dor grave. Em tais pacientes, são aconselháveis doses mais baixas. Algumas reações adversas podem ser diminuídas em pacientes ambulatoriais se os mesmos estiverem deitados. Sistema Nervoso Central: euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam). Gastrointestinal: boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar. Cardiovascular: rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope. Geniturinário: retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência. Alérgico: prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica. Pode ocorrer abuso do sulfato de morfina por inalar ou injetar o produto. Estas práticas podem resultar em superdose e **morte**. Em pacientes que fazem o uso de depressores do SNC, a morfina deve ser usada com cautela e em doses reduzidas. Pode ocorrer depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, coma e **morte**.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2725422017&pIdAnexo=5037818

Metadona

Os maiores riscos envolvidos com a utilização de metadona, bem como com outros analgésicos entorpecentes são a depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque, tendo também ocorrido parada cardíaca. As reações adversas mais frequentemente observadas incluem delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais pronunciados em pacientes ambulatoriais e naqueles que não estão sofrendo de dor grave. Para estes pacientes recomendam-se doses menores. Algumas reações adversas, em pacientes ambulatoriais, podem ser diminuídas se o paciente estiver deitado. Outras reações adversas incluem: Sistema Nervoso Central: euforia, disforia, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Gastrointestinais: boca seca, glossite, anorexia, constipação e espasmo do trato biliar e dor abdominal. Cardiovasculares: rubor da face, arritmias, cardiomiopatia, ECG anormal, extra-sístole, hipotensão, flebite, prolongamento do intervalo QT, taquicardia, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope. Geniturinários: retenção urinária, efeito anti-diurético, redução da libido e/ou potência e amenorreia. Alérgicos: prurido, urticária, edema, outras erupções na pele e, raramente, urticária hemorrágica. Hematológicos: trombocitopenia reversível foi descrita em paciente viciado em narcótico, com hepatite crônica. Além disso, dor no local da injeção, irritação local do tecido e endurecimento após injeção subcutânea, particularmente quando a mesma é repetida. Metabolismo: hipocalcemia, hipomagnesemia, ganho de peso. Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória. A superdosagem inicia-se dentro de minutos após a administração oral. Os sintomas são: miose, depressão respiratória, sonolência, **coma**, flacidez músculo-esquelética que pode progredir para hipotensão, apneia, bradicardia e **morte**.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5565712014&pIdAnexo=2119936

Metotrexato

Em geral, a incidência e a gravidade de reações medicamentosas adversas são relacionadas à dose e à frequência da administração. As seções relevantes devem ser consultadas durante a busca por informações sobre as reações adversas com Miantrax* CS. As reações adversas relatadas com mais frequência incluem estomatite (inflamação da mucosa da boca) ulcerativa, leucopenia (redução de células de defesa no sangue), náusea (enjoo) e desconforto abdominal. Outros efeitos adversos relatados com frequência são indisposição, fadiga (cansaço) indevida, calafrios e febre, tonturas e resistência reduzida à infecção. As ulcerações da mucosa oral são geralmente os sinais precoces de toxicidade. Infecções e infestações: Raras: sepse (infecção generalizada no organismo) Desconhecidas: Infecções (incluindo sepse fatal); pneumonia; pneumonia por *Pneumocystis carinii*; nocardiose (doença infecciosa causada por bactérias); histoplasmose; criptococose; Herpes-zóster; hepatite por Herpes simplex; Herpes simplex disseminada; infecção por citomegalovírus (incluindo pneumonia citomegaloviral); reativação de infecção por hepatite B; piora da infecção por hepatite C. Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): Incomuns: Linfoma (incluindo linfoma reversível) (câncer que se origina nos linfonodos (gânglios)) Muito raras: Síndrome de lise tumoral (sintomas provocados pela destruição das células do câncer)* Distúrbios do sistema linfático e sangue: Incomuns: Insuficiência da medula óssea (diminuição da função da medula óssea); anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias); trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas) Muito raras: Anemia aplásica (diminuição da produção de glóbulos vermelhos do sangue) Desconhecidas: Agranulocitose (ausência de células de defesa: neutrófilos, basófilos e eosinófilos); pancitopenia (diminuição de todas as células do sangue); leucopenia (redução de células de defesa no sangue); neutropenia (diminuição de um tipo de células de defesa no sangue: neutrófilos); linfadenopatia (ínguas) e distúrbios linfoproliferativos (incluindo os reversíveis) (aumento anormal das células do sistema linfático); eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo); anemia megaloblástica (doença na qual a medula óssea produz glóbulos vermelhos gigantes e imaturos) Distúrbios do Sistema Imune: Incomuns: Reações anafiláticas (reações alérgicas graves) Muito raras: Hipogamaglobulinemia (alteração na produção de anticorpos) Distúrbios do metabolismo e nutrição: Raras: diabetes Distúrbios psiquiátricos: Raras: Humor alterado; disfunção cognitiva temporária Distúrbios do sistema nervoso: Comuns: Parestesia (dormência e formigamento) Incomuns: Hemiparesia (paralisia parcial de um lado do corpo); encefalopatia/leucoencefalopatia (doença neuropsiquiátrica que acontece por inflamação do cérebro)*; convulsões (ataque epilético)*; cefaleias (dor de cabeça) Raras: Paresia; disartria (dificuldade de articular as palavras); afasia (distúrbio na formulação e compreensão da linguagem falada e escrita); sonolência Muito raras: Distúrbios dos nervos cranianos Desconhecidas: Pressão de LCR aumentada (do líquido cefalorraquidiano); neurotoxicidade (efeito tóxico sobre o sistema neurológico), aracnoidite (inflamação de membrana que cobre o sistema nervoso central); paraplegia (perda de movimento nas pernas); estupor (alteração do nível de consciência); ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos); demência; tontura Transtornos oculares: Raras: Visão turva; alterações visuais graves Muito raras: Cegueira/perda da visão temporária; conjuntivite (inflamação ou infecção da membrana que cobre o olho) Transtornos cardíacos: Raras: Hipotensão (pressão baixa) Muito raras: Efusão pericardial (inflamação da membrana que reveste o coração externamente); pericardite (inflamação da membrana que reveste o coração externamente) Distúrbios vasculares: Raras: Eventos tromboembólicos (incluindo trombose cerebral (coágulo sanguíneo no cérebro), trombose arterial, embolia pulmonar (entupimento de uma veia do pulmão por um coágulo), trombose de veia profunda (formação de um coágulo sanguíneo numa veia profunda), tromboflebite (inflamação da veia com formação de coágulos), trombose de veia da retina) Muito raras: vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo) Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Incomuns: Pneumonite intersticial (inflamação no pulmão) (incluindo fatalidades); efusão pleural (acúmulo de líquido na membrana que cobre o pulmão) Raras: Fibrose respiratória; faringite (inflamação da faringe) Desconhecidas: Doença pulmonar intersticial crônica (inflamação crônica do pulmão); alveolite (inflamação dos alvéolos pulmonares), dispnéia (falta de ar); dor torácica; hipóxia (baixo teor de oxigênio no sangue); tosse Distúrbios gastrintestinais: Incomuns: Pancreatite (inflamação no pâncreas); apetite reduzido; vômito; diarreia (aumento no número e quantidade de fezes eliminadas diariamente); estomatite (inflamação da mucosa da boca).

Continuação: Metotrexato

Raras: Ulceração e sangramento gastrintestinal; melena (fezes escuras devido à presença de sangue); enterite (inflamação dos intestinos); gengivite (inflamação da gengiva)
Muito raras: Hematemese (vômito com sangue) Desconhecidas: Perfuração intestinal; peritonite não infecciosa (Inflamação da membrana que cobre o abdômen, não causada por agente infeccioso); glossite (inflamação da mucosa da língua); náusea (enjoo); Distúrbios hepatobiliares: Incomuns: Elevações das enzimas hepáticas (do fígado)
Raras: Fibrose crônica (endurecimento do fígado) e cirrose; hepatite aguda; hepatotoxicidade (toxicidade do fígado) Muito raras: Diminuição da albumina sérica (diminuição de uma proteína do sangue) Desconhecidas: Insuficiência hepática (do fígado) Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Incomuns: Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) (descamação grave da camada superior da pele); Síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas); Alopecia (perda de cabelo) Raras: Eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo); erupções eritematosas (Pequenas manchas ou elevações na pele avermelhadas); erosão dolorosa de placas psoriáticas (doença de pele caracterizada por manchas e placas); fotossensibilidade (sensibilidade aumentada à luz); ulceração cutânea (erosão da pele); urticária (alergia na pele); acne; equimose (manchas arroxeadas); distúrbios pigmentares (alterações da coloração da pele); prurido (coceira) Muito raras: Furunculose, telangiectasia (dilatação de pequenos vasos) Desconhecidas: Reação medicamentosa com eosinofilia (aumento da concentração de eusínófilos no sangue, um dos tipos de células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo) e sintomas sistêmicos; dermatite (reação alérgica de pele), petéquias (hematomas puntiformes na pele) Distúrbios musculoesqueléticos, do tecidos conjuntivo e ósseo: Raras: Artralgia (dor nas articulações)/mialgia(dor muscular); osteoporose (perda de massa óssea, deixando os ossos mais fracos), fraturas por estresse Desconhecidas: Osteonecrose (gangrena do osso) Distúrbios renais e urinários: Incomuns: Insuficiência renal, nefropatia (doença do rim) Raras: Disúria (dificuldade e dor para urinar) Muito raras: Hematúria (sangue na urina); azotemia (aumento da quantidade de nitrogênio no sangue); cistite (inflamação da bexiga) Desconhecidas: Proteinúria (proteína aumentada na urina / eliminação de proteínas pela urina) Afecções da gravidez, do puerpério e perinatais: Incomuns: Defeitos fetais Raras: Aborto Desconhecidas: Óbito fetal (morte do feto) Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas: Raras: Disfunção menstrual Muito Raras: Oogênese (produção e liberação do óvulo)/espermatogênese (produção e liberação do espermatozoide) comprometida; impotência; infertilidade; perda da libido; oligospermia temporária (diminuição do número de espermatozoides no ejaculado); corrimento vaginal Desconhecidas: Disfunção urogenital (do sistema urinário e reprodutivo) Distúrbios gerais e condições do local de administração: Raras: Nódulo Muito Raras: **Morte súbita** Desconhecidas: Pirexia (febre); calafrios; indisposição; fadiga (cansaço) . Metotrexato causou reativação de infecção de Hepatite B ou piora de infecções de Hepatite C, em alguns casos resultando em morte.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10284802013&pldAnexo=1893905

Leflunomida

Sistemas Gastrointestinal e hepático: Comum: diarreia, náusea, vômitos, anorexia, distúrbios da mucosa oral (por exemplo: estomatite aftosa, ulcerações na boca), dor abdominal, elevação dos parâmetros laboratoriais hepáticos (por exemplo: transaminases, menos frequentemente gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina); Rara: hepatite, icterícia/colestase; Muito rara: dano hepático severo, como insuficiência hepática e necrose hepática aguda, que pode ser fatal; pancreatite. • Sistema Cardiovascular: Comum: elevação da pressão sanguínea. • Sistema Hematológico e Linfático: Comum: leucopenia com contagem de leucócitos $> 2 \times 10^9 /L$ (>2 g/L); Incomum: anemia, trombocitopenia com contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9 /L$ (<100 g/L); Rara: leucopenia com contagem de leucócitos $< 2 \times 10^9 /L$ (<2 g/L), eosinofilia ou pancitopenia. O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado ao maior risco de efeitos hematológicos. • Sistema Nervoso: Comum: cefaleia, vertigem e parestesia; Incomum: distúrbios do paladar e ansiedade; Muito rara: neuropatia periférica. • Reações alérgicas, pele e anexos: Comum: reações alérgicas leves (incluindo exantema maculopapular e outros), prurido, eczema, pele ressecada, aumento da perda de cabelo; Incomum: urticária; Muito rara: reações anafiláticas/anafilactoides severas, síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave) e necrólise epidérmica tóxica. Nos casos relatados não foi possível estabelecer uma relação causal com o tratamento com leflunomida, entretanto esta hipótese não pode ser excluída. Vasculite, incluindo vasculite cutânea necrotizante. Devido à doença subjacente, uma relação causal não pôde ser estabelecida. • Infecção: Rara: infecções severas e sepsis, que pode ser fatal. A maioria dos casos relatados foi confundida por tratamento imunossupressor concomitante e/ou doença comórbida, em adição à artrite reumatoide, que pode predispor os pacientes à infecção. Medicamentos como leflunomida que apresentam potencial imunossupressor podem levar os pacientes a serem mais suscetíveis à infecções, incluindo infecções oportunistas (Vide "Advertências e Precauções"). Em estudos clínicos, a incidência de rinite e bronquite (5% vs. 2%) e pneumonia (3% vs. 0%) foi levemente aumentada em pacientes tratados com leflunomida, comparativamente ao placebo, enquanto que a incidência geral de infecções foi comparável entre os dois grupos. • Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios: Rara: doença intersticial pulmonar (incluindo pneumonite intersticial), que pode ser fatal. • Distúrbios da pele e tecido subcutâneo Desconhecida: lúpus eritematoso cutâneo, psoríase pustulosa ou piora da psoríase, reações ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (Vide "Advertências e Precauções"). • Outras reações: Comum: perda de peso e astenia; Incomum: hipopotassemia. Página 18 de 20 Pode ocorrer hiperlipidemia leve. As concentrações de ácido úrico geralmente diminuem devido ao efeito uricosúrico. Outras observações laboratoriais encontradas cuja relevância clínica não foi estabelecida, foram: pequenos aumentos das taxas de LDH e creatina quinase e pequenas reduções no fosfato. Foram reportados alguns casos de tenossinovites e ruptura de tendão como efeitos adversos sob o tratamento com leflunomida; no entanto, não foi possível estabelecer uma relação causal entre o fármaco e os casos citados. Pequena diminuição (reversível) na concentração de espermatozoide, contagem total de espermatozoide e na motilidade progressiva rápida, não podem ser excluídas. O risco de malignidade, particularmente distúrbios linfoproliferativos, também é conhecido por estar aumentado com o uso de alguns fármacos imunossupressores.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10606752014&pIdAnexo=2329128

Sulfassalazina

Reações adversas mais comuns são: anorexia, cefaleia, náuseas, vômitos, distensão abdominal e oligospermia aparentemente reversível. Estas reações ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. 8 Reações adversas menos frequentes são: rash cutâneo, prurido, urticária, febre, anemia decorrente da presença de corpos de Heinz, anemia hemolítica e cianose, que podem ocorrer numa frequência de 1 para cada 30 pacientes ou menos. A experiência sugere que com uma dosagem diária de 4 g ou mais, ou com um nível de sulfapiridina total no soro de cerca de 50 mcg/ml, a incidência de reações adversas tende a aumentar. A lista seguinte inclui algumas reações adversas que não foram especificamente reportadas com a droga, entretanto a similaridade farmacológica entre as sulfonamidas requer que essas reações sejam consideradas quando for administrada a sulfassalazina. Reações que podem ocorrer, raramente, em cerca de 1:1000 pacientes são: DISCRASIAS SANGUÍNEAS: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia megaloblástica (microcítica), púrpura, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplástica. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, necrólise epidermal (Síndrome de Lyell) com comprometimento da córnea, anafilaxia, síndrome da doença do soro, pneumonite com ou sem eosinofilia, vasculite, alveolite fibrosa, pleurite, pericardite, miocardite alérgica, poliarterite nodosa, L.E síndrome, hepatite ou necrose hepática, parapsoríase varioliforme aguda, artralgia, rabdomiólise, fotosensibilização, edema periorbital, alopecia. REAÇÕES GASTROINTESTINAIS: hepatite, pancreatite, diarreia sanguinolenta, diminuição da absorção de ácido fólico e da digoxina, estomatite, diarreia, dores abdominais e enterocolite neutropênica. REAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: mielite transversa, convulsões, meningite, lesões transitórias da coluna espinhal posterior, neuropatia periférica, depressão mental, vertigem, perda da audição, insônia, ataxia, alucinações, tinito e sonolência. REAÇÕES RENAS: nefrose tóxica com oligúria e anúria, nefrite, síndrome nefrótica, hematuria, cristalúria, proteinúria, e síndrome hemolítica-urêmica. OUTRAS: descoloração da urina e da pele. As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com alguns produtores de bócio, com diuréticos (azetazolamida e tiazidas) e com agentes hipoglicêmicos orais. Raramente, pode ocorrer bócio, diurese e hipoglicemia em pacientes recebendo sulfonamidas. Pode ocorrer sensibilidade cruzada com estes agentes. Os ratos parecem ser especialmente suscetíveis aos efeitos bociogênicos das sulfonamidas e a administração prolongada produziu malignidade da tireóide nestas espécies. **Mortes** associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas secundariamente a reações de hipersensibilidade, agranulocitose, anemia aplástica, outras discrasias sanguíneas, insuficiência renal ou hepática, alterações musculares ou do sistema nervoso central irreversíveis e alveolite fibrosante.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5267812015&pIdAnexo=2683105

Penicilamina

A penicilamina é um medicamento com alta incidência de efeitos indesejáveis, alguns dos quais são potencialmente fatais. É obrigatório, portanto, que os pacientes que recebem a terapia com penicilamina permaneçam sob estreita supervisão médica em todo o período de administração do medicamento. Reações muito comuns (>1/10) Efeitos gastrintestinais: podem ocorrer anorexia, dor epigástrica, náusea, vômito ou diarreia ocasional (17%). Os efeitos colaterais gastrintestinais são geralmente reversíveis após a cessação da terapia. Alguns pacientes podem relatar entorpecimento, diminuição ou perda total da percepção do paladar (12%); ou podem desenvolver ulcerações orais. Reações comuns (>1/100 e <1/10) Alergia: prurido generalizado, erupções precoces e tardias (5%). Reações tipo penfigóide e erupções medicamentosas que podem ser acompanhadas por febre, artralgia ou linfadenopatia têm ocorrido. Hematológicos: a penicilamina pode causar depressão da medula óssea. Leucopenia (2%) e trombocitopenia (4%) têm ocorrido. Renais: os pacientes sob terapia com penicilamina podem desenvolver proteinúria (6%) e/ou hematúria, as quais, em alguns casos, podem progredir para síndrome nefrótica, como resultado de uma glomerulopatia membranosa por imunocomplexos. Reações raras (>1/10.000 e <1.000) Alguns pacientes podem apresentar síndrome de lúpus eritematoso semelhante à induzida por outros agentes farmacológicos. Têm ocorrido urticária e dermatite esfoliativa. Queilose, glossite e gengivo-estomatite têm sido relatadas. Neuromusculares: Miastenia grave e distonia. Casos isolados de úlcera péptica reativada têm ocorrido, assim como disfunção hepática incluindo falência hepática e pancreatite. Colestase intra-hepática e hepatite tóxica foram relatadas raramente. Têm havido alguns relatos de aumento da fosfatase alcalina, desidrogenase láctica séricas e testes positivos de floculação de cefalina e de turbidez do timol. Outros: os efeitos colaterais que têm sido relatados raramente compreendem tromboflebite, hiperpirexia, queda de cabelo ou alopecia, líquen plano, polimiosite, dermatomiosite, hiperplasia mamária, elastosis perforans serpiginosa, necrólise epidérmica tóxica, anetoderma (atrofia macular cutânea) e síndrome de Goodpasture, glomerulonefrite grave e até mesmo fatal com hemorragia intra-alveolar. Reações muito raras (< 1/10.000) Tireoidite tem sido relatada; assim como anticorpos anti-insulina, em associação com hipoglicemia. Outras reações que já foram notificadas Alguns pacientes podem apresentar poliartralgia migratória, freqüentemente com sinovite objetiva. Têm sido relatadas **mortes** como resultado de trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica e anemia sideroblástica. Também têm sido relatadas púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica, aplasia de hemácias, monocitose, leucocitose, eosinofilia e trombocitose. Sistema Nervoso Central: foram relatados zumbidos, neurite óptica, neuropatia sensorial periférica e neuropatia motora (incluindo polirradiculoneuropatia ou síndrome de GuillainBarré), fraqueza muscular pode ocorrer ou não com as neuropatias periféricas. Distúrbios visuais e psíquicos; alterações mentais, agitação e ansiedade foram relatadas. Outros: Vasculite, incluindo vasculite renal fatal, também tem sido reportada. Asma brônquica também foi relatada. Aumento da friabilidade cutânea, excessivo enrugamento da pele e desenvolvimento de pequenas pápulas brancas na venopuntura e em locais cirúrgicos têm sido relatado; síndrome da unha amarela. A ação quelante do medicamento pode aumentar a excreção de outros metais pesados como: zinco, mercúrio e chumbo. Falência renal foi reportada.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26284252016&pIdAnexo=4114818

Azatioprina

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): - infecções por vírus, fungos e bactérias (inclusive infecções graves e incomuns, como catapora e herpes-zóster, e as causadas por outros agentes infecciosos) em pacientes transplantados que recebem azatioprina isolado ou em combinação com outros medicamentos imunossupressores; - diminuição das células brancas do sangue (células de defesa) devido ao comprometimento da função da medula óssea. Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): - diminuição do número de plaquetas do sangue, que são as células responsáveis pela coagulação sanguínea. Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): - infecções por vírus, fungos e bactérias em outros grupos de pacientes (que não receberam transplante); - anemia; - hipersensibilidade; - inflamação do pâncreas, particularmente em pacientes que receberam transplante de rim e apresentam doença inflamatória intestinal; - colestase, que é a diminuição do fluxo de bile (líquido produzido pelo fígado), e comprometimento das funções do fígado. Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): - neoplasias (tumores), inclusive linfomas não-Hodgkin, câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo de útero, leucemia mieloide aguda e mielodisplasia; - doenças graves do sangue, como agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica e hipoplasia eritrocítica; - danos ao fígado, **potencialmente fatais**; - queda de cabelos; - relatos de JC vírus associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada após o uso de azatioprina em combinação com outros agentes imunossupressores. Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento) - Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, que são reações alérgicas graves da pele, **muitas vezes fatais**; - Inflamação reversível dos pulmões; - Náusea (enjoo), que pode ser aliviada com a administração dos comprimidos de Azatioprina após as refeições; - Inflamações do intestino, como colite, diverticulite e perfuração; - Diarreia grave (em pacientes com doenças inflamatórias intestinais)

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17516832016&pldAnexo=3477079

Continuação: Infiximabe

Cânceres, exceto linfoma, também têm sido relatados. Houve casos de câncer, incluindo os tipos incomuns, em pacientes crianças e adolescentes tomando agentes bloqueadores de TNF, que, por vezes, **resultaram em morte**. Alguns pacientes que receberam bloqueadores de TNF, incluindo Infiximabe, desenvolveram um tipo raro de câncer chamado linfoma de célula-T hepatoesplênica. A maioria desses pacientes era de adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino, dos quais a maioria tinha doença de Crohn ou colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa. Esse tipo de câncer, geralmente, **resulta em morte**. Quase todos esses pacientes também receberam medicamentos conhecidos, como a azatioprina ou 6-mercaptopurina em adição aos bloqueadores de TNF. Pacientes com um tipo específico de doença pulmonar chamada Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) podem apresentar aumento do risco de câncer com o tratamento com Infiximabe. Se você tem DPOC, discuta com seu médico se Infiximabe é adequado para você. Para crianças e adultos tomando medicamentos bloqueadores de TNF, a chance de ter linfoma ou outro câncer pode aumentar. Você deve informar ao seu médico se teve ou se desenvolver linfoma ou outros cânceres enquanto estiver em tratamento com Infiximabe.

Alguns pacientes tratados com Infiximabe desenvolveram certos tipos de câncer de pele. Converse com seu médico se ocorrerem quaisquer mudanças no aspecto da pele ou crescimentos na pele, durante ou após a terapia. Algumas mulheres com artrite reumatoide em tratamento com Infiximabe desenvolveram câncer de colo de útero. Para algumas mulheres recebendo Infiximabe, incluindo aquelas com mais de 60 anos de idade, seu médico pode recomendar que você faça um acompanhamento regular e contínuo para câncer de colo de útero. Lesão no fígado Foram observados casos de pessoas que desenvolveram problemas hepáticos graves tomando Infiximabe, alguns **fatais**. Os sinais de que você poderia ter um problema incluem: icterícia (pele e olhos amarelados), urina de cor marrom-escuro, dor no lado direito do abdome, febre e fadiga intensa (cansaço). Você deve contatar o seu médico imediatamente se apresentar qualquer um destes sintomas.

Hepatite B O tratamento com agentes bloqueadores de TNF, como Infiximabe, pode resultar em uma reativação do vírus da hepatite B em pessoas portadoras desse vírus. Se você tem ou teve hepatite B ou sabe ou suspeita que seja portador do vírus da hepatite B, não esqueça de informar o seu médico sobre isso, pois pode afetar a decisão de iniciar ou continuar o tratamento com Infiximabe. Seu médico deve solicitar um exame de sangue para o vírus da hepatite B antes de você iniciar o tratamento com Infiximabe.

Problemas no sangue 12 Em alguns casos, os pacientes tratados com agentes bloqueadores do TNF podem apresentar baixa contagem dos elementos do sangue, incluindo uma diminuição grave do número de células brancas do sangue. Se você apresentar sintomas como febre ou infecções persistentes, sangramento ou hematoma, entre em contato com seu médico imediatamente.

Derrame Alguns pacientes tiveram derrame dentro de aproximadamente 24 horas do momento da infusão de Infiximabe. Contate seu médico imediatamente se você tiver sintomas de derrame, que podem incluir: formigamento ou fraqueza na face, braço ou perna, especialmente quando afeta somente um lado do corpo; confusão repentina, problemas repentinos na fala ou compreensão, problema repentino na visão em um ou ambos os olhos, problemas repentinos para andar, tontura, perda de equilíbrio ou coordenação, ou uma dor de cabeça grave repentina. Outras

Qualquer medicamento pode ter eventos adversos. Essa não é uma lista completa de eventos adversos. Por favor, informe ao seu médico se sentir qualquer sintoma anormal.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8901332015&pIdAnexo=2885587

Etanercepte

A proporção de descontinuação do tratamento devido a reações adversas nos estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide foi semelhante, tanto no grupo que recebeu Etanercepte, como no grupo placebo (substância sem ação terapêutica). Reações no local da administração Podem ocorrer reações no local da administração (eritema (vermelhidão) e/ou prurido (coceira), dor ou inchaço). A frequência de reações no local da administração foi maior no primeiro mês, diminuindo posteriormente. Na experiência pós-comercialização, também foram observados sangramentos e hematomas no local da administração do tratamento com Etanercepte. Infecções Foram relatadas infecções sérias e **fatais**. Entre os microrganismos mencionados estão bactérias, micobactérias (incluindo a da tuberculose), vírus, fungos e parasitas (incluindo protozoários). Infecções oportunistas também foram relatadas (incluindo a listeriose e legionelose). Nos estudos em pacientes com artrite reumatoide, as taxas relatadas de infecções sérias (**fatais**, que resultaram em **risco de vida** ou que necessitaram de hospitalização ou antibioticoterapia intravenosa) e não sérias foram semelhantes para os grupos tratados com Etanercepte e placebo, quando ajustadas de acordo com a duração da exposição. Infecções do trato respiratório superior foram as infecções não sérias mais frequentemente relatadas. Câncer A frequência e incidência de novas doenças malignas observadas nos estudos clínicos com Etanercepte foram semelhantes às esperadas nas populações estudadas. Durante o período de pós-comercialização, foram recebidos relatos de doenças malignas afetando diversos locais. Formação de autoanticorpos Não se sabe qual o impacto do tratamento a longo prazo com Etanercepte sobre o desenvolvimento de doenças autoimunes. Abaixo listamos as reações observadas com a utilização desse medicamento: Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior, bronquite, cistite, infecções da pele) Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas, formação de autoanticorpo, febre, prurido (coceira). Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções sérias (incluindo pneumonia, celulite, artrite séptica, sepse e infecção parasitária), câncer de pele não melanoma, diminuição de plaquetas, vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo) sistêmica (incluindo vasculite ANCA positiva), uveíte (inflamação de uma parte do olho: úvea), esclerite (inflamação da parte branca dos olhos), doença pulmonar intersticial (incluindo fibrose (endurecimento do órgão ou estrutura) pulmonar e pneumonite), rash cutâneo (erupção avermelhada da pele), urticária, psoríase (recorrência ou exacerbação; incluindo todos os subtipos) e erupção psoriásica. Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tuberculose, infecções oportunistas (incluindo fúngica invasiva, infecções bacterianas e micobacterianas atípicas, e Legionela), melanoma, anemia (diminuição da quantidade de células vermelhas do sangue: hemácias), diminuição de leucócitos, diminuição de neutrófilos e a diminuição de hemácias, plaquetas e leucócitos conjuntamente, reações alérgicas/anafiláticas sérias (incluindo angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica), broncoespasmo (chiado no peito)), convulsões, eventos desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e condições desmielinizantes localizadas, como neurite (inflamação de um nervo) óptica e mielite transversa, vasculite cutânea (incluindo vasculite leucocitoclástica), Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme (lesões avermelhadas na pele e mucosas, às vezes com bolhas e ulcerações), lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso discoide, síndrome do tipo lúpus, piora de insuficiência cardíaca congestiva, enzimas hepáticas elevadas e hepatite autoimune. Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): anemia aplásica (diminuição da produção de glóbulos vermelhos do sangue), necrólise epidérmica tóxica (camada superior da pele desprende-se em camadas). Reação com frequência não conhecida: Listeria, reativação da hepatite B, carcinoma de célula de Merkel, Síndrome de ativação de macrófagos. Pacientes Pediátricos Em geral, os eventos adversos em pacientes pediátricos apresentaram frequência e tipo semelhantes aos observados em adultos. Infecção foi o evento adverso mais comum em pacientes pediátricos tratados com Etanercepte, tendo ocorrido com incidência semelhante à observada no grupo placebo. Os tipos de infecções relatadas em pacientes com artrite idiopática juvenil foram, em geral, leves e compatíveis com os frequentemente observados em populações de pacientes pediátricos ambulatoriais. Em estudos clínicos, foram relatados dois casos de varicela com sinais e sintomas sugestivos de meningite asséptica entre os pacientes com artrite idiopática juvenil tratados com Etanercepte.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3659292013&pIdAnexo=1604179

Rituximabe

Os seguintes termos foram relatados como eventos adversos, no entanto, foram relatados em incidência semelhante (< 2% de diferença entre os grupos) ou menor no braço de MabThera, em comparação com os braços de controle: hematotoxicidade, infecção neutropênica, infecção de trato urinário, choque séptico, superinfecção do pulmão, infecção de implante, septicemia estafilocócica, infecção de pulmão, rinorreia, edema pulmonar, insuficiência cardíaca, distúrbio sensorial, trombose venosa, mucosite sem outros eventos, sintomas gripais, edema de membro inferior, fração de ejeção anormal, febre, deterioração de saúde física geral, queda, falência de múltiplos órgãos, trombose venosa profunda de membros, hemocultura positiva e controle inadequado de diabetes mellitus. O perfil de segurança para MabThera em combinação com outras quimioterapias (por exemplo, MCP, CHVP-IFN) é comparável ao perfil de segurança descrito para a combinação de MabThera e CVP, CHOP ou FC em populações equivalentes. Informações adicionais relacionadas a reações adversas graves a medicamentos selecionados

Reações relacionadas à infusão Monoterapia, quatro semanas de tratamento Sinais e sintomas sugestivos de reações relacionadas à infusão foram relatados em mais de 50% dos pacientes em estudos clínicos e foram predominantemente vistos durante a primeira infusão. Hipotensão, febre, calafrios, tremores, urticária, broncoespasmo, sensação de edema da língua ou garganta (angioedema), náusea, fadiga, cefaleia, prurido, dispneia, rinite, vômito, rubor e dor nos locais com doença ocorreram em associação à infusão de MabThera, como parte de um complexo de sintomas relacionados à infusão. Alguns sintomas de síndrome de lise tumoral também foram observados. Terapia em combinação (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC) Reações graves relacionadas à infusão ocorreram em, aproximadamente, 12% dos pacientes, durante o primeiro ciclo de tratamento com rituximabe em combinação com quimioterapia. A incidência de reações relacionadas à infusão grave diminuiu substancialmente nas infusões subsequentes, em menos de 1% dos pacientes no oitavo ciclo de terapia. As reações adicionais relatadas foram dispepsia, erupção cutânea, hipertensão, taquicardia, sintomas de síndrome de lise tumoral. Foram relatados casos isolados de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar e trombocitopenia aguda reversível. Infecções Monoterapia, quatro semanas de tratamento MabThera induziu à depleção de células B em 70% a 80% dos pacientes, porém, associou-se com diminuição do nível sérico de imunoglobulinas em apenas uma minoria de pacientes. Infecções bacterianas, virais, fúngicas e de etiologia desconhecida, independentemente da causa, ocorreram em 30,3% de 356 pacientes. Infecções graves (graus 3/4), incluindo sepse, ocorreram em 3,9% dos pacientes. Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos As maiores frequências de infecções gerais, incluindo as de graus 3 e 4, foram observadas durante o tratamento com Mabthera®. Não houve toxicidade cumulativa em relação às infecções relatadas com o fim do período de manutenção de dois anos. Dados de estudos clínicos apresentaram casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) fatais em pacientes com LNH que ocorreram após a progressão da doença e retratamento (vide “Advertências e precauções”). Terapia em combinação (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC) Nenhum aumento na frequência de infecções ou infestações foi observado. As infecções mais comuns foram das vias respiratórias superiores, relatadas por 12,3% dos pacientes em R-CVP e 16,4% dos pacientes que receberam CVP. Infecções sérias foram relatadas em 4,3% dos pacientes que receberam R-CVP e 4,4% dos pacientes que receberam CVP. Nenhuma infecção potencialmente fatal foi relatada durante o estudo. No estudo MabThera + CHOP, a incidência global de infecções graus 2 a 4 foi de 45,5% no grupo de MabThera + CHOP e de 42,3% no grupo de CHOP. As infecções fúngicas graus 2 a 4 foram mais frequentes no grupo de MabThera + CHOP (4,5% versus 2,6% no grupo CHOP). Essa diferença foi devida à maior incidência de infecções localizadas por Candida durante o período de tratamento. A incidência de herpes-zóster graus 2 a 4 foi maior no grupo de MabThera + CHOP (4,5% versus 1,5% no grupo CHOP). A proporção de pacientes com infecções graus 2 a 4 e / ou com neutropenia febril foi de 55,4% no grupo de MabThera + CHOP e de 51,5% no grupo de CHOP. Em pacientes com LLC, a incidência dos graus 3 ou 4 em infecção por hepatite B (infecção primária e reativação) foi de 2% de R-FC versus 0% FC. Eventos hematológicos Monoterapia de quatro semanas Neutropenia grave (graus 3 / 4) foi relatada em 4,2% dos pacientes, anemia grave foi relatada em 1,1% dos pacientes, e trombocitopenia grave foi relatada em 1,7% dos pacientes. Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos Houve maior incidência de leucopenia graus 3 - 4 [observação 2%, MabThera 5%] e neutropenia [observação 4%, MabThera 10%] no braço de MabThera, em comparação com o braço de observação. A incidência de trombocitopenia graus 3 - 4 [observação 1%, MabThera < 1%] foi baixa. O retorno dos níveis de células B para valores normais levou 12 meses ou mais em, aproximadamente, metade dos pacientes com dados disponíveis sobre a recuperação das células B após o final do tratamento de indução com MabThera .

Continuação: Rituximabe

Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC). Durante o curso de tratamento, em estudos com Mabthera® em combinação com quimioterapia, leucopenia grau 3 e 4 (R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%) e neutropenia (R-CVP 24% vs CVP 14%, R-CHOP 97% vs CHOP 88%, R-FC 30% vs FC 19% em pacientes com LLC não tratados anteriormente) foram geralmente relatadas com maior frequência, em comparação com o tratamento que utiliza quimioterapia sozinha. Entretanto, a maior incidência de neutropenia em pacientes tratados com Mabthera® e quimioterapia não se associou à maior incidência de infecções e infestações, em comparação com os pacientes tratados apenas com quimioterapia. Estudos em pacientes LLC não tratados previamente e LLC com recaída / refratária estabeleceram que, em alguns casos, a neutropenia foi prolongada ou teve um início tardio após tratamento no grupo de MabThera® em combinação com FC. Não foram observadas diferenças relevantes entre os dois braços de tratamento relacionadas à anemia ou trombocitopenia graus 3 e 4. No estudo de LLC de primeira linha, anemia grau 3 / 4 foi relatada em 4% dos pacientes tratados com R-FC, em comparação com 7% dos pacientes que receberam FC, e trombocitopenia grau 3/4 foi relatada em 7% dos pacientes do grupo de R-FC, em comparação com 10% dos pacientes do grupo de FC. No estudo de LLC recaída / refratária, eventos adversos graus 3 e 4, como anemia, foram relatados em 12% dos pacientes tratados com R-FC, em comparação com 13% dos pacientes que receberam FC, e trombocitopenia grau 3 / 4 foi relatada em 11% dos pacientes no grupo de R-FC, em comparação com 9% dos pacientes do grupo de FC. Eventos cardiovasculares Monoterapia, quatro semanas de tratamento Eventos cardiovasculares foram relatados em 18,8% dos pacientes durante o período de tratamento. Os eventos relatados mais frequentemente foram hipotensão e hipertensão. Foram relatados casos de arritmias grau 3 ou 4 (incluindo taquicardia ventricular e supraventricular) e angina pectoris durante a infusão de MabThera . Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos A incidência de distúrbios cardíacos graus 3 e 4 foi comparável entre os dois grupos de tratamento. Eventos cardíacos foram relatados como eventos adversos graves em < 1% dos pacientes em observação e em 3% dos pacientes tratados com MabThera: fibrilação atrial (1%), infarto do miocárdio (1%), insuficiência ventricular esquerda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%). Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC) No estudo R-CHOP, a incidência de arritmias cardíacas graus 3 e 4, predominantemente arritmias supraventriculares, como taquicardia e flutter / fibrilação atrial, foi maior no grupo de R-CHOP (6,9% dos pacientes), quando comparado ao grupo de CHOP (1,5% dos pacientes). Todas essas arritmias ocorreram durante a infusão de MabThera ou estavam associadas com condições predisponentes, como febre, infecção, infarto agudo do miocárdio ou doença respiratória e cardiovascular preexistente. Não houve diferença entre os grupos de R-CHOP e CHOP quanto à incidência de outros eventos cardíacos graus 3 e 4, incluindo insuficiência cardíaca, miocardiopatia e manifestações de doença coronariana. Em LLC, a incidência global de distúrbios cardíacos de grau 3 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 3% FC) como no estudo com recaída / refratária (4% R-FC, 4% FC). Níveis de IgG Tratamento de manutenção (LNH) até dois anos Após o tratamento de indução, os níveis medianos de IgG permaneceram abaixo do Limite Inferior da Normalidade (LIN) (< 7g/L) em ambos os grupos, em observação e com MabThera . No grupo em observação, os níveis medianos de IgG aumentaram subsequentemente acima do LIN, mas permaneceram constantes durante o tratamento com MabThera. A proporção de pacientes com níveis de IgG abaixo do LIN foi de cerca de 60% no grupo de MabThera, ao longo do período de dois anos de tratamento, enquanto diminuiu no grupo de observação (36% após dois anos). Eventos neurológicos Terapia combinada (R-CVP em LNH; R-CHOP em LDGCB; R-FC em LLC) Durante o período de tratamento, 2% dos pacientes no grupo de MabThera + CHOP, todos com fatores de risco cardiovascular apresentaram acidente vascular cerebral tromboembólico durante o primeiro ciclo de tratamento. Não foi observada diferença entre os grupos de tratamento quanto à incidência de outros eventos tromboembólicos. Em contraste, 1,5% dos pacientes apresentou eventos vasculares cerebrais no grupo CHOP, que ocorreram durante o período de acompanhamento. Em LLC, a incidência global de complicações do sistema nervoso de grau 3 ou 4 foi baixa, tanto na primeira linha do estudo (4% R-FC, 4% FC) como no estudo com recaída / refratária (3% R-FC, 3% FC). Subpopulações Monoterapia, quatro semanas de tratamento. Pacientes idosos (> 65 anos): a incidência de qualquer evento adverso a medicamento e de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados foi similar em pacientes idosos e jovens, sendo 88,3% versus 92% para qualquer evento adverso a medicamento e 16,0% versus 18,1% para eventos graus 3 e 4 relacionados. Terapia em combinação Pacientes idosos (> 65 anos): a incidência de eventos adversos do sistema sanguíneo e linfático graus 3 / 4 foi maior nos pacientes idosos (> 65 anos), em comparação com pacientes mais jovens previamente não tratados ou com LLC recaída ou refratária. Doença volumosa “bulky” (tumores sólidos): pacientes com doença volumosa apresentaram maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que pacientes sem doença volumosa (25,6% versus 15,4%). A incidência de qualquer evento adverso a medicamento foi semelhante nos dois grupos (92,3% em doença volumosa versus 89,2% em doença não volumosa).

1

feito hoje

Natasha Juliana; 05/11/2019

Continuação: Rituximabe

Retratamento com monoterapia: o percentual de pacientes que relatou qualquer evento adverso a medicamento e eventos adversos graus 3 e 4 relacionados que receberam retratamento com ciclos subsequentes de MabThera foi similar ao percentual de pacientes relatando qualquer evento adverso ou eventos adversos graus 3 e 4 após a exposição inicial (95,0% versus 89,7% para qualquer evento relacionado e 13,3% versus 14,8% para eventos graus 3 e 4 relacionados). Experiência originada dos estudos clínicos em artrite reumatoide O perfil de segurança de MabThera® em AR moderada a grave está resumido a seguir. Em toda a população exposta, > 3.000 pacientes receberam pelo menos um curso de tratamento e foram acompanhados de seis meses até > cinco anos (exposição total equivalente a 7.198 pacientes/ano). Aproximadamente 2.300 pacientes receberam dois ou mais cursos de tratamento durante o período de acompanhamento. As reações adversas apresentadas na Tabela 16 provêm de quatro estudos clínicos multicêntricos controlados com placebo em AR. As populações que receberam MabThera foram diferentes entre os estudos, variando desde pacientes com AR ativa inicial, sem uso prévio de MTX, até respondedores inadequados a MTX (MTX-IR) e a terapias anti-TNF (TNF-IR). Os pacientes receberam duas infusões de 1.000 mg ou duas infusões de 500 mg cada de Mabthera®, separadas por intervalo de 14 dias, em associação a MTX (10 - 25 mg/semana) (vide item “Posologia e Modo de usar em AR”). As reações adversas da Tabela 16 ocorreram em, pelo menos, 2% dos pacientes e com diferença de pelo menos 2% versus o braço de controle e são apresentadas independentemente da dose. As frequências na Tabela 16 e a nota de rodapé correspondente são definidas como muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$) e incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$).

Outros eventos clinicamente significativos raramente associados à infusão: edema generalizado, broncoespasmo, sibilos, edema de laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilatoide. Em toda a população exposta, o perfil de segurança foi consistente ao observado no período controlado dos estudos clínicos, sem que fosse identificada nenhuma nova reação adversa à droga. Múltiplos cursos Múltiplos cursos de tratamento estão associados a perfil de eventos adversos similar ao observado após a primeira exposição. O perfil de segurança melhorou com os cursos subsequentes, com redução das reações relacionadas à infusão, exacerbações da AR e infecções, todas mais frequentes nos primeiros seis meses de tratamento. Informações adicionais relacionadas a reações adversas a medicamentos selecionados Reações relacionadas à infusão As reações adversas mais frequentes com MabThera, nos estudos clínicos, foram reações relacionadas à infusão. Dos 3.095 pacientes tratados com MabThera, 35% apresentaram, pelo menos, uma reação relacionada à infusão, sendo a maioria de grau 1 ou 2. Nos estudos clínicos, menos de 1% (14 / 3.095 pacientes) dos pacientes com AR que receberam uma infusão de MabThera em qualquer dose apresentaram reações graves relacionadas à infusão. Não houve nenhuma reação relacionada à infusão grau 4 e nenhum óbito por reação relacionada à infusão nos estudos clínicos (vide item “Reações adversas – Experiência pós-comercialização”). A proporção de eventos grau 3 e de reações relacionadas à infusão que levaram à retirada diminuiu com os cursos subsequentes de tratamento e foi rara do terceiro curso em diante. Sinais e sintomas sugestivos de reação relacionada à infusão (náusea, prurido, febre, urticária / erupção, calafrios, pirexia, tremores, espirro, edema angioneurótico, irritação da garganta, tosse e broncoespasmo, associados ou não à hipotensão ou hipertensão) foram observados em 720 / 3.095 (23%) dos pacientes após a primeira exposição a MabThera®. Pré-medicação com glicocorticoide IV reduziu significativamente a incidência e gravidade desses eventos. Em um estudo desenhado para avaliar a segurança da infusão de 120 minutos de MabThera® em pacientes com AR, os pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, que não apresentaram reação grave relacionada à infusão durante ou em 24 horas após a primeira infusão estudada puderam receber a infusão de 120 minutos de MabThera®. Os pacientes com histórico de reação grave a infusão a uma terapia biológica para AR foram excluídos do estudo. A incidência, tipo e gravidade das reações relacionadas à infusão foram consistentes com o observado historicamente. Nenhuma reação grave relacionada à infusão foi observada (vide item “Resultados de eficácia”). Infecções A porcentagem total de infecção foi de, aproximadamente, 97 por 100 pacientes/ano em pacientes tratados com MabThera®. As infecções foram, predominantemente, leves a moderadas e, em sua maioria, de vias aéreas superiores e do trato urinário. A porcentagem de infecções graves foi de 4 por 100 pacientes/ano, algumas das quais fatais. Além das reações adversas da Tabela 16, eventos clinicamente graves incluem pneumonia (1,9%). Doenças malignas A incidência de doenças malignas após exposição a MabThera, nos estudos clínicos, (0,8 por 100 pessoas/ano) encontra-se dentro do intervalo esperado para uma população equiparada em idade e gênero. Sistema gastrointestinal: perfuração gastrointestinal, em alguns casos levando à **morte**, foi observada em pacientes que receberam rituximabe em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

Continuação: Rituximabe

Reações relacionadas à infusão No estudo clínico de GPA e PAM, as reações relacionadas à infusão foram definidas como qualquer reação adversa ocorrida dentro de 24 horas após a infusão e considerada pelos investigadores como relacionada à infusão. Noventa e nove pacientes foram tratados com MabThera, e 12% apresentaram, pelo menos, uma reação adversa relacionada à infusão. Todas as reações relacionadas à infusão foram de grau 1 ou 2. As reações relacionadas à infusão mais comuns incluíram síndrome de liberação de citocinas, rubor, irritação da garganta e tremor. MabThera foi administrado em combinação com glicocorticoide intravenoso, o qual deve reduzir a incidência e a gravidade dessas reações. Infecções Nos 99 pacientes de MabThera®, a taxa geral de infecção foi de, aproximadamente, 210 por 100 pacientes/ano (IC 95% 173 - 256). As infecções foram, predominantemente, leves a moderadas e consistiram, principalmente, em infecções do trato respiratório superior, herpes-zóster e infecções do trato urinário. A taxa de infecções graves foi de, aproximadamente, 25 por 100 pacientes/ano. A infecção grave mais frequentemente relatada no grupo de MabThera® foi pneumonia, com frequência de 4%. Doenças malignas A incidência de doenças malignas em pacientes tratados com MabThera no estudo clínico foi de 2,05 por 100 pacientes/ano. Essa incidência parece ser semelhante àquelas anteriormente relatadas nas populações de GPA e PAM, tendo em base a padronização das taxas. Alterações laboratoriais Artrite reumatoide Hipogamaglobulinemia (IgG ou IgM abaixo do limite inferior de normalidade) foi observada em pacientes com AR tratados com MabThera. Não houve aumento na taxa geral de infecções ou infecções graves após o desenvolvimento de IgG ou IgM baixas. Eventos de neutropenia associados ao tratamento com MabThera, a maioria dos quais transitória e leve ou moderada em gravidade, foram observados em estudos clínicos em pacientes com AR após o primeiro curso de tratamento. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de MabThera. Em estudos clínicos controlados com placebo, 0,94% (13/1382) dos pacientes tratados com rituximabe e 0,27% (2/731) dos pacientes tratados com placebo desenvolveram neutropenia grave (grau 3 ou 4). Nesses estudos, as taxas de neutropenia grave foram, respectivamente, 1,06 e 0,53/100 paciente/ano após o primeiro curso de tratamento e 0,97 e 0,88/100 paciente/ano após múltiplos cursos, respectivamente. Portanto, a neutropenia pode ser considerada uma RAM somente para o primeiro curso. O tempo para início da neutropenia variou. Em estudos clínicos, a neutropenia não se associou ao aumento de infecções graves, e a maioria dos pacientes continuou a receber cursos adicionais de rituximabe após episódios de neutropenia. Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM) Hipogamaglobulinemia (IgA, IgG ou IgM abaixo do menor limite normal) foi observada em pacientes com GPA e PAM tratados com MabThera. No sexto mês, no grupo de rituximabe, 27%, 58% e 51% dos pacientes com níveis de imunoglobulina normal no basal tiveram baixos níveis de IgA, IgG e IgM, respectivamente, comparados com 25%, 50% e 46% no grupo de ciclofosfamida. Não houve aumento na taxa de infecções gerais ou infecções graves em pacientes com baixos níveis de IgA, IgG ou IgM. No estudo de rituximabe em GPA e PAM, ativo controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de não inferioridade, 24% dos pacientes do grupo rituximabe (único curso) e 23% de pacientes do grupo da ciclofosfamida desenvolveram neutropenia grau 3 ou maior. A neutropenia não foi associada ao aumento de infecções graves em pacientes tratados com rituximabe. O efeito de múltiplos cursos de rituximabe no desenvolvimento da neutropenia em pacientes com GPA e PAM não foi estudado em estudos clínicos. Experiência pós-comercialização Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica As frequências relatadas nesta seção (raro, muito raro) são baseadas na exposição de comercialização estimada e, em grande parte, nos dados derivados de relatos espontâneos. Outros casos de eventos graves relacionados à infusão foram relatados durante o uso pós-comercialização de MabThera (Vide item “Advertências e precauções”). Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de MabThera, as seguintes reações adversas graves foram observadas: Sistema cardiovascular: foram observados eventos cardíacos graves, incluindo insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio, principalmente em pacientes com doenças cardíacas prévias e / ou quimioterapia cardiotoxicas e mais associados com reações relacionadas à infusão. Vasculites, predominantemente cutâneas, como vasculites leucocitoclásticas, têm sido relatadas muito raramente. Sistema respiratório: insuficiência / falência respiratória, infiltrados pulmonares no caso de reações relacionadas à infusão (Vide item “Advertências e precauções”). Além dos eventos pulmonares associados à infusão, pneumopatia intersticial, alguns casos com evolução fatal, foi reportada. Sangue e sistema linfático: casos de trombocitopenia reversível aguda relacionados à infusão têm sido relatados. Pele e anexos: foram relatadas raramente reações bolhosas graves de pele, inclusive com alguns casos fatais de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson. Sistema nervoso: foram relatados casos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR) / síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR). Sinais e sintomas incluíram distúrbios visuais, dor de cabeça, convulsões e alteração da saúde mental associada ou não à hipertensão. Um diagnóstico de SEPR/SLPR deve ser confirmado por meio de neuroimagem. Os casos relatados tiveram fatores de risco reconhecidos para SEPR/SLPR, incluindo doenças de base, hipertensão, terapêutica imunossupressora e / ou quimioterapia.

Continuação: Rituximabe

Casos de comprometimento de pares cranianos, acompanhados ou não de neuropatia periférica, foram relatados raramente. Alguns sinais e sintomas relativos a pares cranianos, tais como grave perda visual, auditiva ou de outro sentido e paralisia facial, ocorreram em momentos diversos e até alguns meses após terapia com MabThera . Corpo como um todo: reações semelhantes à doença do soro foram relatadas raramente. Infecções e infestações: foram reportados casos de reativação de hepatite B, sendo a maioria relacionada a indivíduos que receberam MabThera associado à quimioterapia citotóxica (Vide item “Advertências e precauções”). Outras infecções virais graves, tanto novas quanto reativações ou exacerbações, algumas das quais fatais, foram relatadas durante tratamento com rituximabe. A maioria dos pacientes havia recebido MabThera em combinação com quimioterapia ou como parte de um transplante de células-tronco hematopoiéticas. Exemplos dessas infecções virais graves são infecções causadas pelos herpes-vírus [citomegalovírus (CMV), vírus varicela-zóster e herpes simples], vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva – LMP) e vírus da hepatite C. Progressão do sarcoma de Kaposi foi observada em pacientes com sarcoma de Kaposi preexistente expostos a rituximabe. Esses casos ocorreram em indicações não aprovadas, e a maioria dos pacientes era HIV positivo. Sistema gastrointestinal: perfuração gastrointestinal, em alguns casos levando à morte, foi observada em pacientes que receberam rituximabe em combinação com quimioterapia para linfoma não Hodgkin. Artrite reumatoide, Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener – GPA) e poliangiite microscópica (PAM) Como parte de uma contínua vigilância pós-comercialização da segurança de MabThera, as seguintes reações adversas foram observadas em pacientes com AR e também são esperadas, se já não observadas, em pacientes com GPA e PAM: Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva e reativação da hepatite B foram relatadas. Corpo como um todo: reações tipo doença do soro foram relatadas. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, alguns casos com resultado fatal, foram relatados muito raramente. Distúrbios de sangue e sistema linfático: casos de neutropenia, incluindo início tardio grave e neutropenia persistente, alguns associados a infecções fatais, foram raramente relatados. Distúrbios do sistema nervoso: casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) / síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS). Os sinais e sintomas incluem distúrbio visual, cefaleia, convulsões e alteração do estado mental, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES/RPLS necessita de confirmação por exame de imagem do cérebro. Os casos relatados tinham fatores de risco reconhecidos para PRES/RPLS, incluindo hipertensão, terapia imunossupressiva e / ou outras terapias concomitantes. Distúrbios gerais e condições do local da administração: reações graves relacionadas à infusão, algumas com evolução fatal, foram relatadas. Experiência pós-comercialização - alterações laboratoriais Linfoma não Hodgkin Sangue e sistema linfático: neutropenia: raramente o aparecimento de neutropenia ocorreu mais de quatro semanas após a última infusão de MabThera . Pós-comercialização: em estudos de MabThera em pacientes com macroglobulinemia de Waldenstrom, foram observados aumentos transitórios nos níveis séricos de IgM após o início do tratamento, os quais poderiam estar associados com hiperviscosidade e sintomas correlatos. O aumento transitório da IgM, no geral, retornou aos níveis basais dentro de quatro meses.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19730032016&pIdAnexo=3645536

SEGURANÇA - THC

Aumento do risco de transtornos psicóticos após o consumo agudo e repetido de cannabis em indivíduos vulneráveis e usuários iniciantes.

Ansiedade e ataques de pânico após intoxicação, especialmente em usuários iniciantes

O uso crônico está associado a distúrbios de humor, mania e depressão

Consumo agudo de cannabis diminui a resistência das vias aéreas = BRONCODILATAÇÃO

Um aumento da atividade cardiovascular, aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial.

Cohen, K., Weizman, A., & Weinstein, A. (2019). *Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. Clinical Pharmacology & Therapeutics*. doi:10.1002/cpt.1381

Sonolência

Boca seca

Náusea

Euforia

Depressão

Diarreia

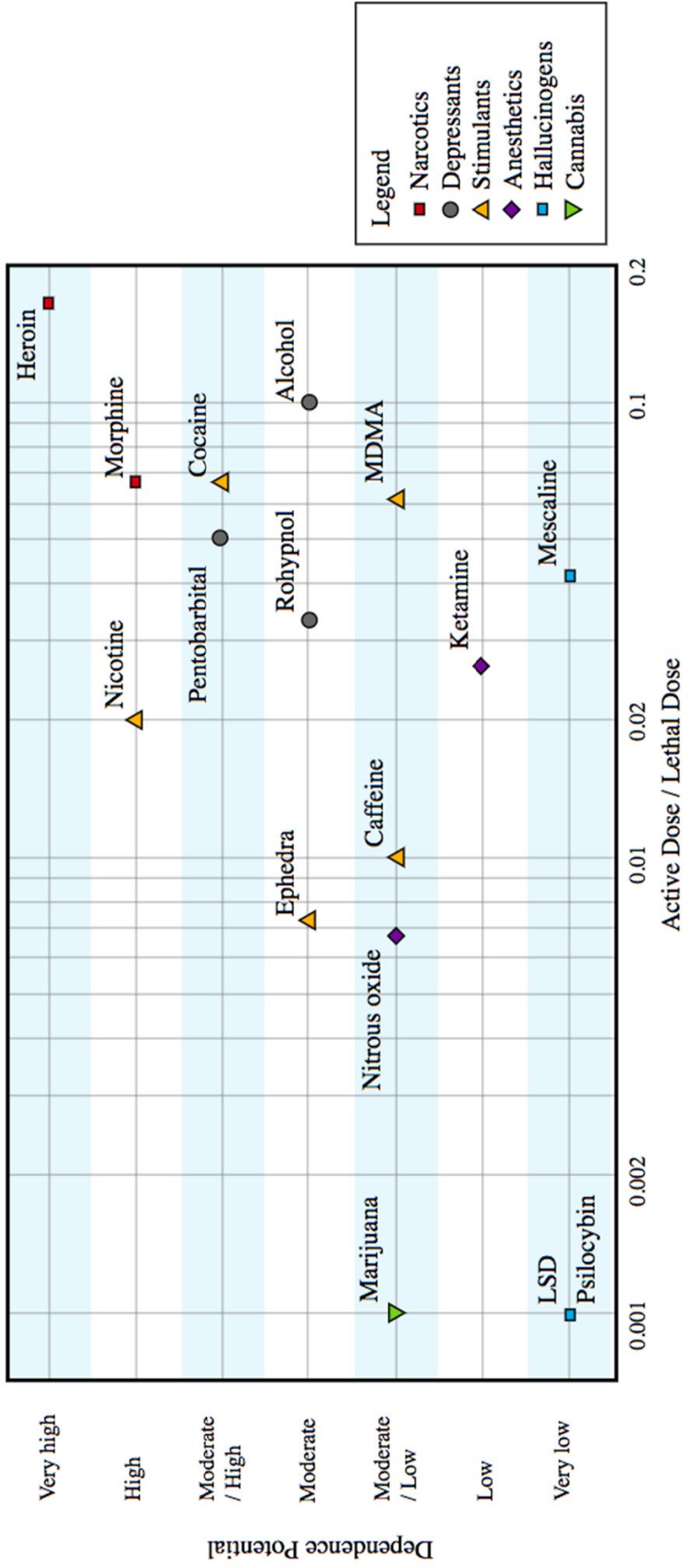
Doenças pulmonares, risco de doença cardiovascular, redução da fertilidade, déficit cognitivo e de memória e desenvolvimento de problemas relacionados ao uso da substância como dependência e síndrome de abstinência (**Volkow et al., 2014**). Os levantamentos mais confiáveis mostram que cerca de 9% dos usuários desenvolvem dependência da substância (**Lopez-Quintero et al., 2011; NIDA, 2019**).

EFEITOS E SEGURANÇA - CBD

Em estudos experimentais o CBD apresentou efeitos ansiolíticos, analgésicos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, antiinflamatórios, imunomodulatórios, antioxidantes, neuroprotetores, antitumorais, antidepressivo, antiespasmódico e vem sendo estudado para o tratamento de inúmeras enfermidades neurológicas, cardiovasculares, psiquiátricas e oncológicas.

Tratamentos de longa duração com CBD em pacientes epilépticos segurança e um bom manejo dos sintomas e possíveis eventos adversos (**Devinsky et al., 2019**) Pessoas que utilizaram de 5mg a 1,5g de CBD por dia não reportaram eventos adversos significativos associados a este tratamento (**Bergamaschi et al., 2011**).

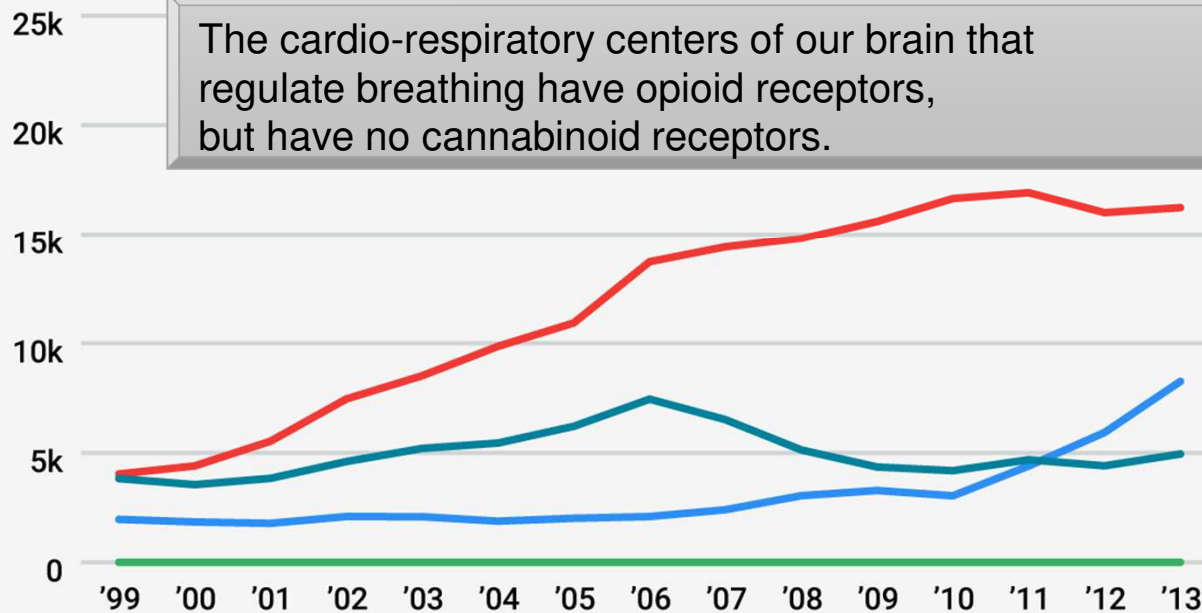
Active/Lethal Dose Ratio and Dependence Potential of Psychoactive Drugs



OVERDOSE DEATH RATES IN AMERICA

■ Opioid Pain Relievers
 ■ Heroin
 ■ Cocaine
 ■ Marijuana

All underlying causes of death*



The cardio-respiratory centers of our brain that regulate breathing have opioid receptors, but have no cannabinoid receptors.

*Includes deaths from unintentional drug poisoning, suicide drug poisoning, homicide drug poisoning or drug poisoning of undetermined intent.

**LONG-TERM USE FOR
CHRONIC PAIN CONTROL**

**CONVENTIONAL
TREATMENTS**

OPIOIDS

**ANTI-INFLAMMATORY,
ANTICONVULSANTS**

(Low efficacy,
Undesirable side effects
Poor tolerability)

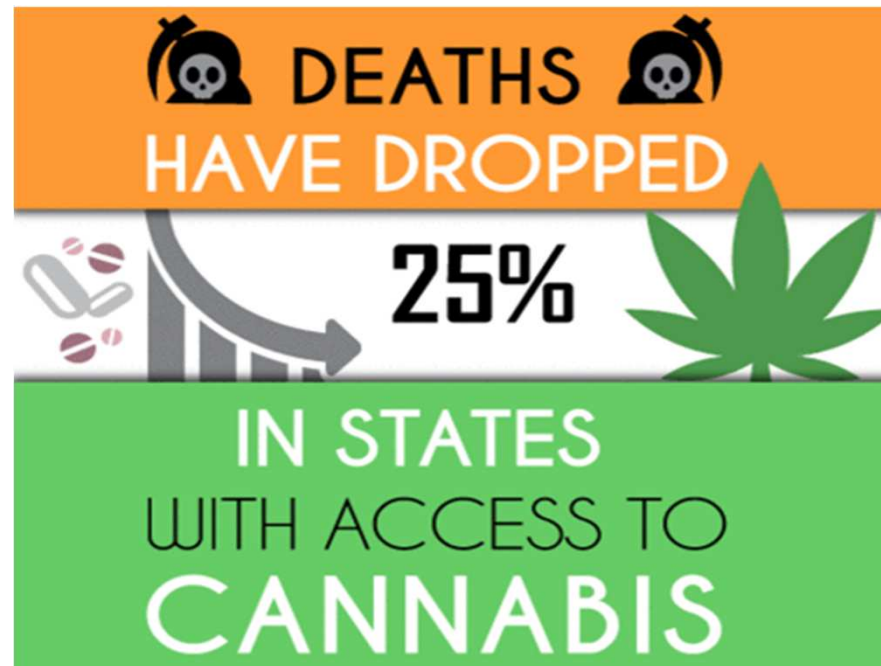
1. Not Safe,
2. High risk of dependence
3. Tolerance,
4. Constipation

**NEW PATHWAY
FOR PAIN RELIEF**

CANNABINOIDS

1. Safer,
2. Low risk of dependence
(9% v 67% of nicotine and 22,7% for alcohol)
3. No tolerance
4. No constipation
5. Increases quality of life
6. Improve sleep
7. Decrease the use of opioids
8. Avoid opioid overdose and addiction
9. Aliviates stress

OPIOID OVERDOSE



- Decreases in spending on opioids
- Decrease in traffic fatalities

Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, et al. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999–2010. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1668–1673.

[JAMA Intern Med.](#) Author manuscript; available in PMC 2015 Oct 1.

Published in final edited form as:

[JAMA Intern Med. 2014 Oct; 174\(10\): 1668–1673.](#)

doi: [10.1001/jamainternmed.2014.4005](#)

PMCID: PMC4392651

NIHMSID: NIHMS672222

PMID: [25154332](#)

Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999–2010

[Marcus A. Bachhuber](#), MD, [Brendan Saloner](#), PhD, [Chinazo O. Cunningham](#), MD, MS, and [Colleen L. Barry](#), PhD, MPP

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

Estados americanos com leis de cannabis medicinal = overdose de opioides 24,8%
menore

Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report

Amanda Reiman,^{1,*} Mark Welty,² and Perry Solomon³

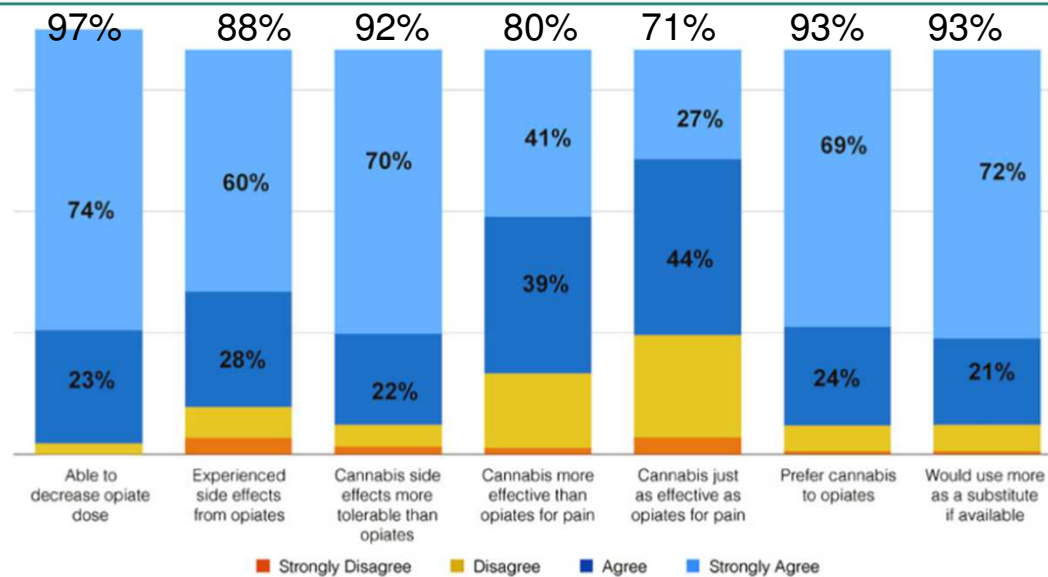


FIG. 2. Use of cannabis as a substitute/in conjunction with opioid-based pain medication ($n = 828$).



Cochrane Database of Systematic Reviews

**Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in
adults (Review)**

No RCTs have been conducted to date comparing the effectiveness of opiate vs. cannabis-based products on chronic pain.

We included 16 studies, 2 to 26 weeks long, with 1750 participants.

All cannabis-based medicines (at any dose) pooled together were superior to placebo for substantial (50% and more) (low- quality evidence) and moderate (30% and more) pain relief (moderate- quality evidence).

Canadian Pain Society consensus statement

The Canadian Pain Society recommended cannabis-based medicines as third-line therapy for chronic neuropathic pain syndromes if established therapies (e.g. anticonvulsants, antidepressants) had failed (Moulin 2017).

**Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment
in patients with low back pain related to fibromyalgia:
an observational cross-over single centre study**

M. Yassin¹, A. Oron², D. Robinson¹

31 patients.

3 months of standardised analgesic therapy (SAT): 5 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 4.5 mg oxycodone and 2.5 mg naloxone hydrochloride twice a day and duloxetine 30 mg once a day.

Following 3 months of this therapy, the patients could opt for MCT and were treated for a minimum of 6 months.

Results. While SAT led to minor improvement as compared with baseline status, the addition of MCT allowed a significantly higher improvement

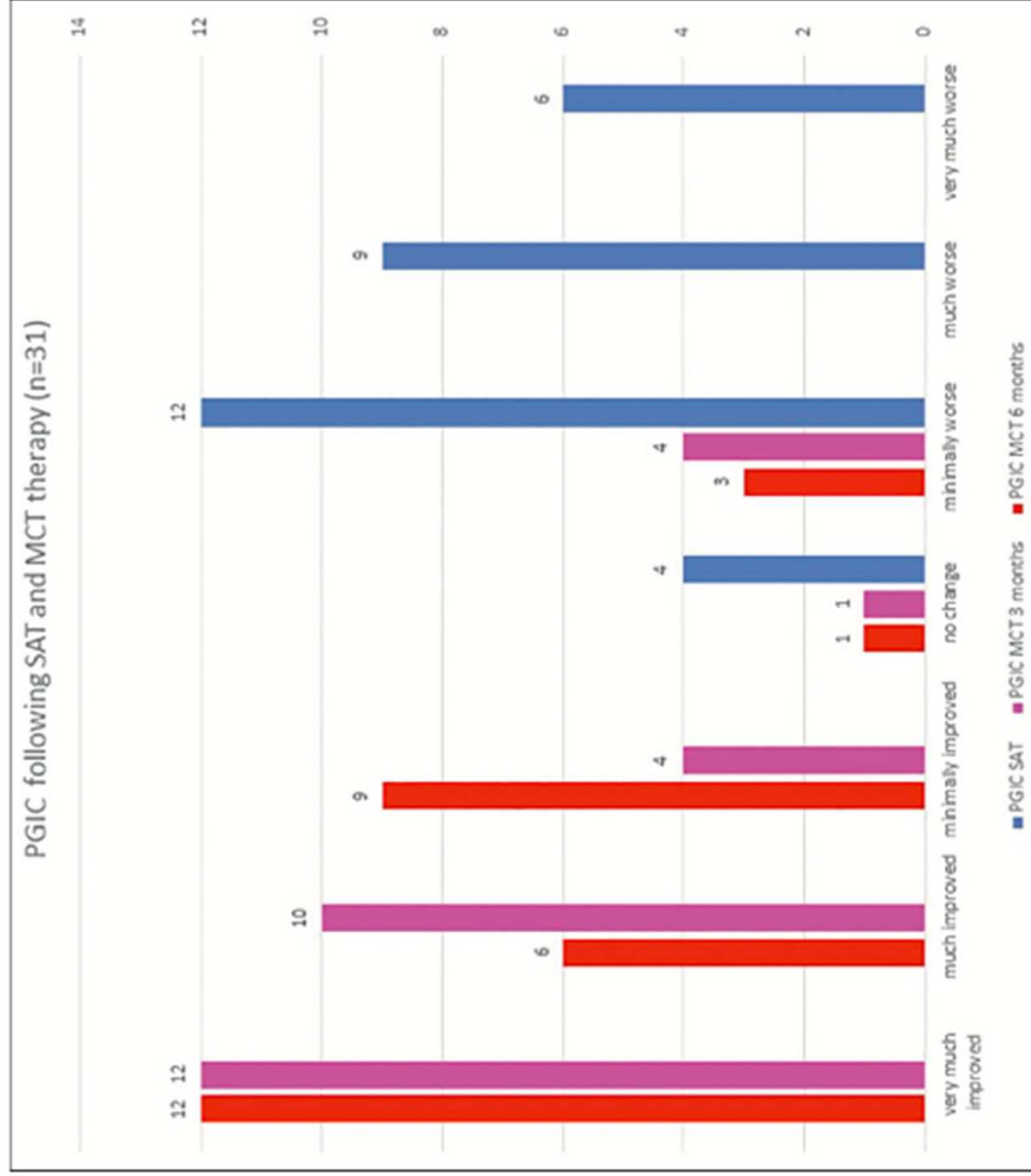


Fig. 2. Histograms of PGIC distribution comparing SAT response with MCT response at different timepoints.



Article

Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Fibromyalgia

367 patients,

Pain intensity (scale 0–10) reduced from a median of 9.0 at baseline to 5.0 and 194 patients (81.1%) achieved treatment response.

The most common adverse effects were mild and included dizziness (7.9%), dry mouth (6.7%), and gastrointestinal symptoms (5.4%).

Conclusion: Medical cannabis appears to be a safe and effective alternative for the treatment of fibromyalgia symptoms. Standardization of treatment compounds and regimens are required.

J. Clin. Med. **2019**, *8*, 807; doi:10.3390/jcm8060807

Safety Analysis

Overall the most common symptoms were dizziness reported by 19 patients (7.9%), dry mouth by 16 patients (6.7%), nausea/vomiting by 13 patients (5.4%), and hyperactivity by 12 patients (5.5%).

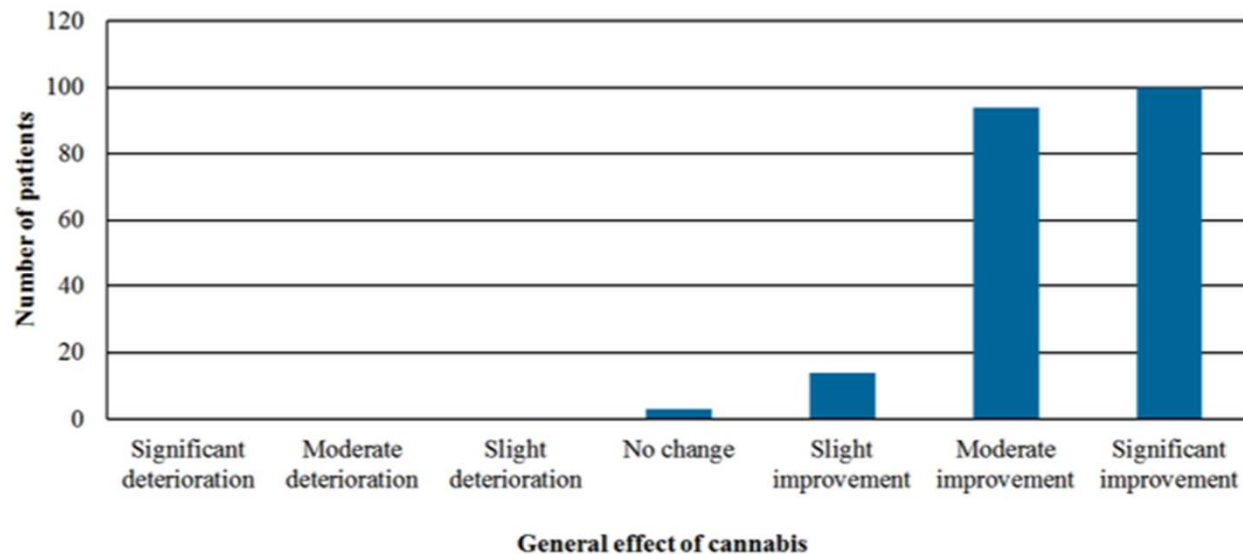
J. Clin. Med. **2019**, 8, 807 6 of 12

Effectiveness Analysis

The **overall treatment success** was achieved in 194 out of 239 patients (**81.1%**)

The **sleep problems** reported by 196 patients (**92.9%**) at intake **improved** in 144 patients (**73.4%**) and **disappeared** in 26 patients (**13.2%**).

Depression-related symptoms reported by 125 patients (**59.2%**) at the baseline **improved** in 101 patients (**80.8%**).



Medical Cannabis for the Treatment of Fibromyalgia

George Habib, MD, MPH†‡ and Suheil Artul, MD§||*

26 patients. No patient ceased MC treatment.

In the study group, 13 patients (50%) ceased taking any medication other than MC.

Twelve patients (~46%) reduced the dose/number of medications by at least 50% as compared with the dose/ number of medications prior to MC treatment.

In the current study, 12 patients (46%) reported either an improvement in their capacity to work or return to full-time work.

TABLE 2. FIQR Parameter Scores Prior to and Under MC Treatment

| Parameter | Prior to MC Treatment ^a | Under MC Treatment ^a | P |
|---|------------------------------------|---------------------------------|-------|
| Brush or comb your hair. | 7.12 ± 3.18, 1-10 | 3.35 ± 1.88, 0-6 | 0.000 |
| Walk continuously for 20 min. | 8.35 ± 2.13, 3-10 | 3.51 ± 1.97, 0-70 | 0.000 |
| Prepare a homemade meal. | 8.38 ± 1.62, 5-10 | 4.13 ± 2.34, 0-8 | 0.000 |
| Vacuum, scrub, or sweep floors | 9.51 ± 1.21, 7-10 | 5.10 ± 1.74, 2-8 | 0.000 |
| Lift and carry a bag full of groceries. | 8.52 ± 1.68, 5-10 | 5.1 ± 2.35, 2-9 | 0.000 |
| Climb 1 flight of stairs. | 7.88 ± 1.83, 4-10 | 4.33 ± 2.69, 0-9 | 0.000 |
| Change bed sheets. | 8.71 ± 2.18, 3-10 | 5.04 ± 2.79, 0-10 | 0.000 |
| Sit in a chair for 45 min. | 8.89 ± 1.36, 6-10 | 4.05 ± 2.61, 0-9 | 0.000 |
| Go shopping for groceries. | 8.67 ± 1.42, 5-10 | 4.35 ± 2.43, 0-9 | 0.000 |
| Fibromyalgia prevented me from accomplishing goals for the week. | 9.17 ± 1.06, 7-10 | 3.77 ± 1.87, 1-7 | 0.000 |
| I was completely overwhelmed by my fibromyalgia symptoms. | 9.39 ± 0.94, 7-10 | 3.88 ± 1.98, 1-7 | 0.000 |
| Please rate your level of pain. | 9.21 ± 0.95, 7-10 | 3.35 ± 1.64, 0-6 | 0.000 |
| Please rate your level of energy. | 9.37 ± 0.79, 8-10 | 3.50 ± 1.67, 1-7 | 0.000 |
| Please rate your level of stiffness. | 9.18 ± 1.04, 7-10 | 4.27 ± 1.7, 2-7 | 0.000 |
| Please rate the level of your sleep. | 9.23 ± 1.59, 4-10 | 3.42 ± 2.96, 0-10 | 0.000 |
| Please rate your level of depression. | 8.40 ± 1.38, 5-10 | 2.77 ± 2.11, 0-6 | 0.000 |
| Please rate your level of memory problems. | 6.96 ± 2.73, 0-10 | 4.08 ± 3.24, 0-10 | 0.001 |
| Please rate your level of anxiety. | 6.84 ± 3.68, 0-10 | 2.42 ± 2.37, 0-6 | 0.000 |
| Please rate your level of tenderness to touch. | 8.74 ± 1.61, 5-10 | 4.1 ± 2.76, 0-10 | 0.000 |
| Please rate your level of balance problems. | 6.95 ± 2.81, 0-10 | 2.33 ± 2.39, 0-8 | 0.000 |
| Please rate your level of sensitivity to loud noises, bright lights, odors, and cold. | 8.44 ± 1.44, 6-10 | 3.82 ± 2.46, 0-10 | 0.000 |

^aResults are presented as mean ± SD, range.

TABLE 3. Meds Consumed Prior to and Under MC Treatment

| Medication | Prior to MC Treatment | Under MC Treatment | <i>P</i> |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| | No. Patients (%) | No. Patients (%) | |
| Simple analgesics | 12 (~46) | 3 (~15) | 0.000 |
| NSAIDs | 19 (~73) | 2 (~8) | 0.000 |
| Simple opiates | 4 (~15) | 0 (0) | 0.055 |
| Pregabalin | 7 (~27) | 0 (0) | 0.005 |
| Strong opiates | 20 (~77) | 5 (~19) | 0.000 |
| Benzodiazepines | 7 (~27) | 1 (~5) | 0.027 |
| Tricyclics | 4 (~15) | 0 | 0.055 |
| Other antidepressants | 8 (~31) | 3 (~12) | 0.107 |

NSAIDs indicates nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

TABLE 4. Adverse Effects of MC Treatment Reported by the Patients

| Adverse Effect | No. Patients (%) |
|-----------------------|-------------------------|
| Dry mouth | 7 (~27) |
| Red eyes | 7 (~27) |
| Hunger feeling | 4 (~15) |

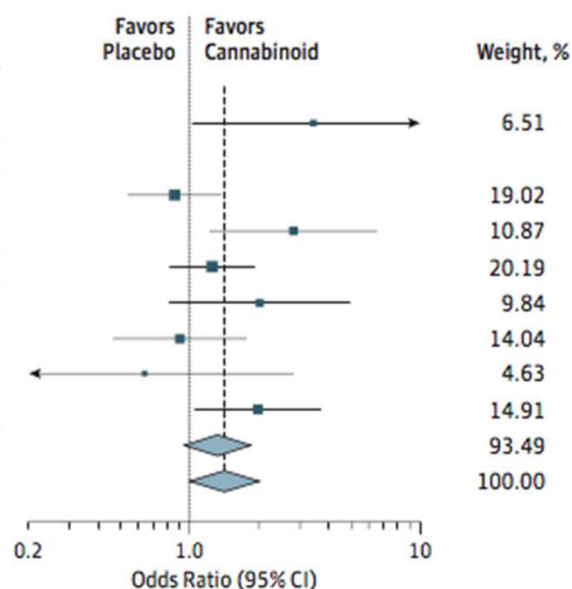
Cannabinoids for Medical Use

A Systematic Review and Meta-analysis

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

Figure 2. Improvement in Pain

| Improvement in Pain With Cannabinoid vs Placebo by Study | Cannabinoid Events | | Placebo Events | | Odds Ratio (95% CI) |
|--|--------------------|-----------|----------------|-----------|---------------------|
| | No. | Total No. | No. | Total No. | |
| Tetrahydrocannabinol (smoked) | | | | | |
| Abrams et al, ⁷⁷ 2007 | 13 | 25 | 6 | 25 | 3.43 (1.03-11.48) |
| Nabiximols | | | | | |
| GW Pharmaceuticals, ²² 2005 | 54 | 149 | 59 | 148 | 0.86 (0.54-1.37) |
| Johnson et al, ⁶⁹ 2010 | 23 | 53 | 12 | 56 | 2.81 (1.22-6.50) |
| Langford et al, ⁶⁵ 2013 | 84 | 167 | 77 | 172 | 1.25 (0.81-1.91) |
| Nurmikko et al, ⁷⁶ 2007 | 16 | 63 | 9 | 62 | 2.00 (0.81-4.96) |
| Portenoy et al, ⁶⁷ 2012 | 22 | 90 | 24 | 91 | 0.90 (0.46-1.76) |
| Selvarajah et al, ⁷⁰ 2010 | 8 | 15 | 9 | 14 | 0.63 (0.14-2.82) |
| Serpell et al, ⁸⁸ 2014 | 34 | 123 | 19 | 117 | 1.97 (1.05-3.70) |
| Subtotal $I^2 = 44.5\%$, ($P = .094$) | 241 | 660 | 209 | 660 | 1.32 (0.94-1.86) |
| Overall $I^2 = 47.6\%$, ($P = .064$) | 254 | 685 | 215 | 685 | 1.41 (0.99-2.00) |



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The

horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

2018

Association of Medical and Adult-Use Marijuana Laws With Opioid Prescribing for Medicaid Enrollees

Hefei Wen, PhD; Jason M. Hockenberry, PhD

A implementação do Estado com leis de cannabis medicinal foi associada com uma taxa 5,88% menor de prescrição de opioides. Além disso, a implementação das leis de uso adulto de cannabis, que ocorreram em estados com leis de cannabis medicinal existentes, foi associada a uma taxa 6,38% menor de prescrição de opioides.

Pharmacotherapeutic considerations for use of cannabinoids to relieve pain in patients with malignant diseases

[Marjia Darkovska-Serafimovska](#),¹ [Tijana Serafimovska](#),² [Zorica Arsova-Serafimovska](#),¹ [Sasho Stefanovski](#),³ [Zlatko Keskovski](#),³ and [Trajan Balkanov](#)⁴

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

OBJETIVO: Revisão sistemática de estudos randomizados, duplo cegos, controlados por placebo

MÉTODO: Revisão de toda literatura publicada até 2017

RESULTADOS: 15 de 18 estudos demonstrou o significativo potencial analgésico da Cannabis comparada ao placebo

APÓS 2 SEMANAS DE TRATAMENTO COM CANABINOIDES:

HOUVE REDUÇÃO DE > = 30% NA ESCALA DE DOR (estatisticamente relevante)

CORRESPONDE : 43%

PLACEBO : 21%

AUTISMO



Os **custos totais por ano para crianças com TEA nos Estados Unidos** foram estimados entre **US\$ 11,5 bilhões – US\$ 60,9 bilhões** (dólares americanos de 2011). Este encargo económico significativo representa uma variedade de custos directos e indirectos, desde cuidados médicos até educação especial e perda de produtividade parental.

Além dos **custos médicos, intervenções comportamentais intensivas** para crianças com TEA custam DE **US\$ 40.000 a US\$ 60.000** por criança por ano.

In the United States, 9.5 percent of children between the ages of 3 years and 17 years have been diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/adhd.htm>

GUIDELINE ESTADO DE SP

Tratamento medicamentoso no TEA Ainda não existem medicações para os sintomas centrais do autismo e **não há remédios que melhorem a interação social e a capacidade comunicativa.**

Algumas 31 medicações podem ser úteis, como o **haloperidol, a risperidona e o aripiprazol.** Efeitos colaterais comuns a todos os antipsicóticos, mas mais frequentes e intensos nos picos - a maioria dose-dependentes -, tais como: **tremores, rigidez muscular, marcha em bloco, hipomímia facial, acatisia, distonia aguda, discinesia tardia, hipotensão arterial e postural, alterações eletrocardiográficas e a ocorrência da síndrome neuroléptica maligna.**

Outras medicações podem diminuir a hiperatividade e melhorar o perfil atencional, como os **psicoestimulantes**, que são também usados para o tratamento do **Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).** O mais conhecido deles é o **metilfenidato.** Algumas medicações antidepressivas, conhecidas como inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), **Fluoxetina e sertralina**

http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/profissional-da-saude/homepage//protocolo_tea_sp_2014.pdf

Ritalina

Nasofaringite, leucopenia, trombocitopenia, anemia. Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia. Nervosismo, insônia. Ansiedade, inquietação, distúrbio do sono; agitação. Hiperatividade, psicose (algumas vezes com alucinações visuais e táteis), humor depressivo transitório. Discinesia, tremor, cefaleia, sonolência, tontura. Convulsões, movimentos coreoatetoides, tiques ou exacerbação de tiques pré-existentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares. Dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada. Taquicardia, palpitação, arritmias, alterações da pressão arterial e do ritmo cardíaco (geralmente aumentado). Angina pectoris. Tosse. Função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático. Dor abdominal, vômito, dispepsia, dor de dente. Rash (erupção cutânea), prurido, urticária, febre, queda de cabelo, hiperidrose. Púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme. Artralgia. Câimbras musculares. Sentir-se nervoso. Leve retardamento do crescimento durante o uso prolongado em crianças. Distúrbios hematológicos e linfáticos: pancitopenia. Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade como edema auricular. Distúrbios psiquiátricos: irritabilidade, agressividade, instabilidade emocional, comportamento ou pensamento anormais, raiva, ideia ou tentativa de suicídio (incluindo suicídio), humor alterado, flutuações do humor, hipervigilância, mania, desorientação, distúrbios da libido, apatia, comportamentos repetitivos, perda de foco, estado de confusão, dependência, casos de abuso e dependência foram descritos, mais frequentemente com formulações de liberação imediata. Distúrbios do sistema nervoso: deficit neurológico isquêmico reversível, enxaqueca. Distúrbios visuais: diplopia, midríase, distúrbios visuais. Distúrbios cardíacos: parada cardíaca, infarto do miocárdio. Distúrbios vasculares: extremidades frias, fenômeno de Raynaud. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor faringolaríngea, dispneia. Distúrbios gastrintestinais: diarreia, constipação. Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: edema angioneurótico, eritema, eritema fixo. Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos: mialgia, contração muscular esporádica. Distúrbios renais e urinários: hematúria. Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário: ginecomastia. Distúrbios gerais e condições do local de administração: dor no peito, fadiga, **morte** cardíaca súbita. Laboratoriais: sopro cardíaco. O abuso de estimulantes do sistema nervoso central, incluindo Ritalina®, pode estar associado com **morte súbita** e outros eventos adversos cardiovasculares sérios.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24848562016&pIdAnexo=4017454&utm_source=blogfd&utm_medium=post_psicoestimulantes

2

Ritalina feito hoje

SUPORTE AO PACIENTE INDEØV; 05/11/2019

Haloperidol

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) Distúrbios do sistema nervoso: distúrbios extrapiramidais; hipercinesia (movimentação excessiva e atípica do corpo e membros). Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) Distúrbios do sistema nervoso: tremor, hipertonia (rigidez muscular), distonia, sonolência, bradicinesia (movimentos lentos). Distúrbios oftalmológicos: distúrbios visuais. Distúrbios gastrintestinais: constipação, boca seca, hipersecreção salivar. Em outro estudo clínico com haloperidol as seguintes reações adversas foram relatadas por $\geq 1\%$ pacientes com esquizofrenia: Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do sistema nervoso: tontura, acatisia (dificuldade em permanecer sentado), discinesia, hipocinesia, discinesia tardia. Distúrbios oftalmológicos: crise oculógira (movimento espástico dos olhos para uma posição fixa, geralmente para cima). Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática (anormalidade da pressão sanguínea perceptível ao levantar ou alterar a posição do corpo), hipotensão. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: disfunção erétil. Investigações: aumento do peso. A seguir estão listados os eventos adversos relatados nos estudos clínicos anteriormente mencionados por $< 1\%$ dos pacientes tratados com haloperidol: Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia. Distúrbios psiquiátricos: diminuição da libido, perda da libido, inquietação. Distúrbios do sistema nervoso: disfunção motora, contrações involuntárias do músculo, síndrome neuroléptica maligna, nistagmo, parkinsonismo, sedação. Distúrbios oftalmológicos: visão embaçada. Distúrbios cardíacos: taquicardia. Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético: trismo, torcicolo, rigidez muscular, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, contração muscular. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: amenorreia, desconforto nas mamas, dor nas mamas, galactorreia, dismenorreia, disfunção sexual, distúrbios menstruais, menorragia. Distúrbios gerais e condições no local da aplicação: distúrbios da marcha. As seguintes reações adversas foram observadas no período de pós-comercialização com haloperidol e decanoato de haloperidol: Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados: Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia. Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, hipersensibilidade. Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético. Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia. Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, agitação, estado confusional, depressão e insônia. Distúrbios do sistema nervoso: convulsão e cefaleia. Distúrbios cardíacos: Torsade de Pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, extrassístole. Distúrbios do mediastino, respiratório e torácico: broncoespasmo, laringoespasmo, edema de laringe, dispneia. Distúrbios gastrintestinais: vômito e náusea. Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatite, colestase, icterícia, anormalidade no teste da função hepática. Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: vasculite leucocitoclástica, dermatite esfoliativa, urticária, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea, prurido, hiperidrose. Distúrbios renais e urinários: retenção urinária. Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome neonatal de retirada do medicamento. Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: priapismo e ginecomastia. Distúrbios gerais e condições no local de aplicação: **morte súbita**, edema de face, edema, hipotermia e hipertermia. Investigações: prolongamento do intervalo QT, perda de peso. Informação adicional importante - pacientes idosos com demência que necessitem de tratamento com haloperidol para controle de seus comportamentos podem ter o **risco de morte** aumentado quando comparado com os não tratados. - se você observar batimento cardíaco irregular (palpitação, tontura, desmaio), febre alta, rigidez muscular, transpiração anormal, respiração acelerada ou redução do estado de alerta, contate seu médico imediatamente.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6147552014&pIdAnexo=2140483

3

Haloperidol feito hoje

SUPORTE AO PACIENTE INDEØV; 05/11/2019

Risperidona

Infecções e Infestações: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção do trato urinário; **Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático:** anemia; **Distúrbios do Sistema Imunológico:** hipersensibilidade; **Distúrbios Psiquiátricos:** insônia, ansiedade, nervosismo; **Distúrbios do Sistema Nervoso:** Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento “congelado” e depois reiniciando. Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva, e perda da expressão do rosto)*, acatisia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, sonolência, tontura, sedação, tremor*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*, letargia, tontura postural, discinesia* (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorcidos ou contorções), síncope (desmaio); **Distúrbios Oftalmológicos:** visão turva; **Distúrbios Auditivos e do Labirinto:** dor de ouvido; **Distúrbios Cardíacos:** taquicardia (batimentos acelerados do coração); **Distúrbios Vasculares:** hipotensão ortostática (pressão baixa ao se levantar), hipotensão (pressão baixa); **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** congestão nasal, dispnéia (encurtamento da respiração), epistaxe (sangramento pelo nariz), congestão sinusal; **Distúrbios Gastrointestinais:** náusea, constipação, dispepsia, vômitos, diarreia, hipersecreção salivar (secreção excessiva de saliva), boca seca, desconforto abdominal, dor abdominal, desconforto estomacal, dor na região superior do abdome; **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** erupção cutânea, pele seca, caspa, dermatite seborreica, hiperqueratose; **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** dor nas costas, artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades; **Distúrbios Renais e Urinários:** incontinência (falta de controle) urinária; **Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas:** distúrbios da ejaculação; **Distúrbios Gerais:** fadiga, astenia, febre, dor torácica; **Testes:** aumento da creatina fosfoquinase no sangue, aumento da frequência cardíaca. *Parkinsonismo inclui: distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez da roda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui: acatisia e agitação. Distonia inclui: distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculogiração, paralisia da língua. Tremores incluem: tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui: discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose. - Pacientes idosos As reações adversas foram relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas anteriormente ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas anteriormente: **Infecções e Infestações:** infecção do trato urinário, pneumonia, celulite; **Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo:** diminuição do apetite; **Distúrbios Psiquiátricos:** estado confusional; **Distúrbios do Sistema Nervoso:** letargia, ataque isquêmico transitório, nível deprimido de consciência, produção excessiva de saliva, acidente vascular cerebral (perda repentina do suprimento de sangue ao cérebro); **Distúrbios Oftalmológicos:** conjuntivite; **Distúrbios Vasculares:** hipotensão (pressão baixa); **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** tosse, rinorreia (secreção nasal); **Distúrbios Gastrointestinais:** disfagia (dificuldade para engolir), fecaloma (fezes muito duras); **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** eritema (vermelhidão da pele); **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** postura anormal, inchaço articular; **Distúrbios Gerais:** edema periférico, febre, distúrbio de marcha, edema depressível; **Testes:** aumento da temperatura corporal. - Pacientes Pediátricos As reações adversas foram observadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas para os pacientes adultos ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas para os pacientes adultos. **Infecções e Infestações:** infecção do trato respiratório superior, rinite, gripe; **Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo:** apetite aumentado; **Distúrbios Psiquiátricos:** insônia, apatia; **Distúrbios do Sistema Nervoso:** sonolência, cefaleia, sedação, tontura, tremores, produção excessiva de saliva, disartria (problemas com a fala), distúrbio da atenção, distúrbio do equilíbrio, hipersonia (períodos de sono excessivamente longos); **Distúrbios Cardíacos:** palpitações (vibração ou sensação anormal de esmagamento no peito); **Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino:** tosse, rinorreia (secreção nasal), epistaxe (sangramento nasal), dor faringolaríngea (dor de garganta), congestão pulmonar; **Distúrbios Gastrointestinais:** vômitos, dor na região superior do abdome, diarreia, hipersecreção salivar, desconforto estomacal, dor abdominal; **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** prurido, acne; **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** mialgia (dor muscular), dor no pescoço

Continuação: Risperidona

Distúrbios Renais e Urinários: enurese (perda involuntária de urina), incontinência urinária, polaciúria (urinar com maior frequência); Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas: galactorreia (produção anormal de leite); Distúrbios Gerais: fadiga, febre, sensação anormal, letargia, desconforto torácico; Testes: aumento do peso, prolactina sanguínea aumentada (cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual). Outros Dados de Estudos Clínicos A seguir listamos as reações adversas observadas em estudos clínicos, em $\geq 1\%$ e $<1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona (composto ativo resultante da metabolização da risperidona). As seguintes reações adversas foram observadas em $\geq 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona: Distúrbios Psiquiátricos: agitação, insônia*; Distúrbios do Sistema Nervoso: acatisia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, discinesia (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorcidos ou contorções)*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*, Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento “congelado” e depois reiniciando. Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva, e perda da expressão do rosto)*; Distúrbios Vasculares: hipertensão (pressão alta); Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: dor musculoesquelética; Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: marcha anormal, edema*, dor; Lesões, Envenenamento e Complicações do Procedimento: queda. *Insônia inclui: insônia inicial, insônia média; Acatisia inclui: hipercinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; Discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; Distonia inclui: blefaroespasma, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hipertonia, laringoespasma, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculógira, opistotono, espasmo orofaríngeo, pleurotótomo, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo; Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda denteadas, produção de saliva aumentada, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; Edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível. As seguintes reações adversas foram observadas em $< 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona: Estudos em pacientes idosos com demência demonstraram que risperidona administrada isoladamente ou com furosemida está associado a um maior índice de **óbito**. Infecções e Infestações: acarodermatite (inflamação da pele causada por ácaros), bronquite, cistite (infecção da bexiga), infecção de ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, oncomicosose (micose nas unhas), infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral; Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático: contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos; Distúrbios Endócrinos: presença de glicose na urina, hiperprolactinemia (aumento do hormônio prolactina no sangue, cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual); Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: anorexia (falta de apetite), aumento do colesterol sanguíneo, aumento do triglicérides sanguíneo, hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), polidipsia (sede excessiva), diminuição do peso; Distúrbios Psiquiátricos: embotamento afetivo (falta de emoção), depressão, redução da libido (desejo sexual), pesadelo, distúrbio do sono; Distúrbios do Sistema Nervoso: distúrbio vascular cerebral (problemas nos vasos sanguíneos do cérebro), convulsão*, coordenação anormal, coma diabético (coma devido à diabetes não controlada), hipoestesia (sensibilidade diminuída ao estímulo), perda da consciência, parestesia (sensação de formigamento, pontadas ou dormência na pele), hiperatividade psicomotora, discinesia tardia (contorções ou movimentos involuntários na face, língua, ou outras partes do corpo que você não pode controlar), ausência de resposta a estímulos; Distúrbios Oftalmológicos: olhos secos, crise oculógira, crosta na margem da pálpebra, glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular), aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular (vermelhidão dos olhos); Distúrbios do Ouvido e Labirinto: tinido, vertigem; Distúrbios Cardíacos: bloqueio atrioventricular (interrupção da condução entre a parte superior e inferior do coração), bradicardia (batimentos lentos do coração), distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal; Distúrbios Vasculares: rubor; Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: disfonia (dor ou dificuldade para falar), hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado; Distúrbios Gastrointestinais: queilite (eritema e ulceração no canto da boca). incontinência fecal. flatulência. gastroenterite. inchaço da língua. dor de dente:

Continuação: Risperidona

Distúrbios Hepatobiliares: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminase; Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele; Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo: rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise (destruição das fibras musculares e dor nos músculos); Distúrbios Renais e Urinários: disúria (dificuldade ou dor ao urinar); Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas: amenorreia (ausência de menstruação), secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia (aumento das mamas), distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal; Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: redução da temperatura do corpo, calafrios, desconforto, síndrome de abstinência (retirada do medicamento), edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede; Lesões, Envenenamento e Complicações do Procedimento: dor do procedimento. *Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal, Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia (menstruação escassa). As seguintes reações adversas foram relatadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com risperidona: Distúrbios do Sistema Imunológico: reação anafilática (reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e levar a dificuldade em respirar); Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: hiperinsulinemia (aumento da insulina no sangue); Distúrbios Psiquiátricos: anorgasmia (incapacidade de alcançar o orgasmo); Distúrbios do Sistema Nervoso: instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna (confusão, redução ou perda da consciência, febre alta, e rigidez muscular grave); Distúrbios Oftalmológicos: distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia (hipersensibilidade dos olhos à luz); Distúrbios Cardíacos: síndrome da taquicardia postural ortostática; Distúrbios Gastrointestinais: obstrução intestinal; Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: erupção medicamentosa, urticária; Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas: desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação; Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração: endurecimento. Eventos Adversos e outras medidas de segurança em pacientes pediátricos com transtorno autista As seguintes reações adversas foram relatadas com risperidona em dois estudos clínicos em pacientes pediátricos tratados por irritabilidade associada ao transtorno autista, com incidência igual ou maior do que 5%: Distúrbios Psiquiátricos: sonolência, aumento do apetite, confusão; Distúrbios Gastrointestinais: sialorreia, constipação, boca seca; Geral: fadiga (cansaço); Distúrbios do Sistema Nervoso Central e Periférico: tremor, distonia, vertigem, automatismo, discinesia, Parkinsonismo; Distúrbios Respiratórios: infecção do trato respiratório superior; Distúrbios Metabólicos e Nutricionais: aumento de peso; Frequência e ritmo cardíaco: taquicardia. Dados Pós-Comercialização As reações adversas observadas com a risperidona e/ou paliperidona durante a experiência após o início da comercialização de risperidona estão descritas a seguir. Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados: Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose (redução de um tipo de células brancas do sangue), trombocitopenia (redução das plaquetas, células do sangue que auxiliam na interrupção do sangramento); Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético (hormônio que controla o volume de urina); Distúrbios metabólicos e nutricionais: diabetes mellitus, cetoacidose diabética (complicações da diabetes não controlada que podem ser **fatais**), hipoglicemia (diminuição do nível de açúcar no sangue), intoxicação por água; Distúrbios psiquiátricos: mania (humor eufórico); Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (perda do paladar ou sensação de gosto estranho); Distúrbios oftalmológicos: síndrome de íris flácida (intraoperatória), uma condição que pode ocorrer durante a cirurgia de catarata em pacientes que utilizam ou já utilizaram risperidona; Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial (ritmo anormal do coração); Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda (coágulos de sangue nas pernas), embolia pulmonar (coágulos de sangue nos pulmões); Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono (dificuldade para respirar durante o sono); Distúrbios gastrointestinais: pancreatite (inflamação do pâncreas), íleo (obstrução do intestino); Distúrbios hepatobiliares: icterícia (pele e olhos amarelados); Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema (reação alérgica grave caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábio ou língua, falta de ar, coceira, erupção cutânea e, algumas vezes, queda na pressão arterial), alopecia (queda de cabelo); Distúrbios renais e urinários: retenção urinária; Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal (síndrome de retirada do medicamento que ocorre em recém-nascidos); Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo (ereção prolongada e dolorosa do pênis);

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1826932015&pIdAnexo=2487109

Aripiprazol

Esquizofrenia - Reações adversas comumente observadas A única reação adversa mais frequentemente observada associada ao uso de aripiprazol em pacientes com esquizofrenia foi acatisia (inquietação interna). Mania Bipolar - Monoterapia - Reações adversas comumente observadas As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao uso de aripiprazol em pacientes com mania bipolar foram: acatisia, sedação, inquietação, tremores e distúrbio extrapiramidal. - Reações adversas menos comuns Reações adversas menos comuns que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas em esquizofrenia e até três semanas em mania bipolar) foram: Distúrbios oculares: visão embaçada. Distúrbios gastrointestinais: náusea, constipação, vômito, dispepsia, boca seca, dor de dente, desconforto abdominal e desconforto estomacal. Distúrbios gerais: fadiga e dor. Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo: rigidez musculoesquelética, dor nas extremidades, mialgia e espasmos musculares. Distúrbios do sistema nervoso: cefaléia, vertigem, acatisia, sedação, distúrbio extrapiramidal, tremores e sonolência. Transtornos psiquiátricos: agitação, insônia, ansiedade e inquietação. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dor faringolaríngea e tosse. Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de incidência diferencial de reação adversa com relação à idade, sexo ou raça. - Terapia adjuntiva com mania bipolar As reações medicamentosas adversas mais comuns associadas à descontinuação em pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva, em comparação a pacientes tratados com placebo em terapia adjuntiva, foram acatisia e tremores. - Reações adversas comumente observadas As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao aripiprazol em terapia adjuntiva e lítio ou valproato em pacientes com mania bipolar foram: acatisia, insônia e distúrbio extrapiramidal. - Reações adversas menos comuns: As Reações adversas que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas), incluindo apenas aquelas reações que ocorreram em, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva e lítio ou valproato foram: Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, hipersecreção salivar e boca seca. Infecções e infestações: nasofaringite Investigações: aumento de peso. Distúrbios do sistema nervoso: acatisia, tremores, distúrbio extrapiramidal, vertigem e sedação. Transtornos psiquiátricos: insônia, ansiedade e inquietação. Reações adversas relacionadas à dose - Esquizofrenia A única reação adversa possivelmente relacionada à dose, e mais notável apenas com 30 mg, foi sonolência [incluindo sedação]. - Sintomas extrapiramidais Esquizofrenia Em estudos de esquizofrenia em adultos foram relatados eventos relacionados à síndrome extrapiramidal e eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol. Mania Bipolar Em estudos de mania bipolar em adultos foram relatados eventos relacionados à síndrome extrapiramidal e eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol, tanto na monoterapia quanto na terapia adjuntiva. - Distonia Sintomas de distonia, contrações anormais prolongadas de conjuntos de músculos, podem ocorrer em indivíduos susceptíveis durante os primeiros dias de tratamento. Os sintomas da distonia incluem: espasmos nos músculos do pescoço, algumas vezes progredindo para compressão da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar e/ou protrusão da língua. Embora estes sintomas possam ocorrer em doses baixas, eles ocorrem mais frequentemente e com maior gravidade sob concentrações maiores e doses mais altas de drogas antipsicóticas de primeira geração. Um risco elevado de distonia aguda é observado em grupos de homens e indivíduos mais jovens. - Ganho de Peso Em estudos de quatro a seis semanas em adultos com esquizofrenia, houve uma leve diferença no ganho de peso médio entre pacientes recebendo aripiprazol e placebo (+0,7 kg versus -0,05 kg, respectivamente) e também foi observada diferença na proporção de pacientes que atendiam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal [aripiprazol (8%) comparado a placebo (3%)]. Em estudos de três semanas de monoterapia de aripiprazol em adultos com mania, o ganho de peso médio para pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,1 kg versus 0,0 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal foi de 2% com aripiprazol em comparação a 3% com placebo. No estudo de seis semanas em Mania com aripiprazol como terapia adjuntiva com lítio ou valproato, o ganho de peso médio para os pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,6 kg versus 0,2 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal foi de 3% com aripiprazol em comparação a 4% com placebo em terapia adjuntiva. Achados adicionais observados em estudos clínicos - Reações adversas em estudo de longo prazo As reações adversas relatadas em um estudo de 26 semanas, comparando aripiprazol e placebo em pacientes com esquizofrenia, foram em geral consistentes com aquelas relatadas em outros estudos de curto prazo e controlados por placebo, exceto por uma incidência maior de tremores. Neste estudo, a maioria dos casos de tremores teve intensidade leve, ocorreu no início da terapia e apresentou duração limitada. Em casos raros, os tremores levaram à descontinuação (<1%) de aripiprazol. Ademais, em um estudo de longo prazo (52 semanas), ocorreu tremores em 5% dos indivíduos (40/859) para aripiprazol. Um perfil semelhante foi observado em um estudo de longo prazo com transtorno bipolar.

4

feito hoje

SUPORTE AO PACIENTE INDEØV; 05/11/2019

Continuação: Aripiprazol

- Outras reações adversas observadas durante a avaliação pré-comercialização de aripiprazol Abaixo pode ser encontrada uma relação das reações adversas relatadas por pacientes tratados com aripiprazol durante qualquer fase de um estudo no banco de dados de 13.543 pacientes adultos. Todos os eventos avaliados como possíveis reações adversas foram incluídos, exceto pelos eventos mais frequentes. Além disso, reações adversas médica ou clinicamente significativas, em especial aquelas provavelmente mais úteis para o médico responsável pela prescrição, ou que apresentam plausibilidade farmacológica, também foram incluídas. Eventos já listados em outras partes da bula foram excluídos. Apesar de as reações relatadas terem ocorrido durante o tratamento com aripiprazol, elas não foram necessariamente causadas pelo medicamento. Os eventos são, ainda, categorizados pela classe de sistemas de órgãos e listados em frequência decrescente de acordo com as definições abaixo: Comum (frequente): ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento (apenas aqueles ainda não listados nos resultados tabelados de estudos controlados por placebo aparecem nessa relação); Incomum (infrequente): ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento; Raro: ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento. Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: Incomuns – leucopenia (diminuição de um tipo de células brancas do sangue), neutropenia (diminuição de um tipo de células brancas do sangue), trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue). Distúrbios cardíacos: Incomuns – bradicardia (frequência cardíaca baixa), palpitações, insuficiência cardiopulmonar, infarto do miocárdio, parada cardiorrespiratória, bloqueio atrioventricular, extrassístoles, taquicardia sinusal, fibrilação atrial, angina pectoris, isquemia miocárdica; Raros – flutter atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular. Distúrbios oculares: Incomuns – fotofobia (sensibilidade excessiva à luz), diplopia (visão dupla), edema na pálpebra, fotopsia (visão de traços luminosos não existentes). Distúrbios gastrintestinais: Incomuns – diarreia, doença do refluxo gastroesofágico, língua inchada, esofagite; Raro – pancreatite. Distúrbios gerais e condições no local de administração: Comuns – astenia (fraqueza), edema periférico, dor no peito, pirexia (febre), irritabilidade; Incomuns – edema facial, angioedema, sede; Raro – hipotermia (temperatura corpórea abaixo do normal). Distúrbios hepatobiliares: Raros – hepatite, icterícia (coloração amarelada de pele e mucosas). Distúrbios do sistema imunológico: Incomum – hipersensibilidade. Lesões, intoxicação e complicações do procedimento: Comum – queda; Incomum – automutilação; Raro – insolação. Investigações: Comuns - redução do peso, creatinofosfoquinase elevada; Incomuns – enzima hepática elevada, glicose sérica elevada, prolactina sérica elevada, ureia sérica elevada, prolongamento do QT no eletrocardiograma, creatinina sérica elevada, bilirrubina sérica elevada; Raros – lactato desidrogenase sérico elevado, hemoglobina glicosilada elevada, gama glutamil transferase elevada. Distúrbios metabólicos e nutricionais: Comum – apetite reduzido; Incomuns – hiperlipidemia, anorexia (disfunção alimentar), diabetes mellitus (incluindo insulina sérica elevada, tolerância a carboidratos reduzida, diabetes mellitus não dependente de insulina, tolerância à glicose prejudicada, glicosúria, glicose na urina, glicose presente na urina, hiperglicemia (aumento da glicose no sangue), hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue), hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue), polidipsia (sede excessiva); Raro – cetoacidose diabética (acúmulo de certos ácidos no organismo). Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo: Incomuns – rigidez muscular, fraqueza muscular, compressão muscular, mobilidade reduzida; Raro – rabdomiólise (destruição muscular). Distúrbios do sistema nervoso: Comuns – coordenação anormal, discinesia (dificuldade nos movimentos voluntários); Incomuns – distúrbio na fala, parkinsonismo, comprometimento da memória, rigidez de roda dentada, acidente vascular cerebral, hipocinesia (lentificação de movimentos involuntários), discinesia tardia (movimentos repetitivos involuntários), hipotonia (diminuição do tônus muscular), mioclonia (contração muscular brusca, involuntária e de brevíssima duração), hipertonia (aumento anormal do tônus muscular), acinesia (perda completa dos movimentos involuntários), bradicinesia (movimentos lentos ou retardados); Raros – convulsão de grande mal, coreoatetose (associação de movimentos involuntários). Transtornos psiquiátricos: Comum – ideação suicida; Incomuns – agressividade, perda da libido, tentativa de suicídio, hostilidade, libido elevada, raiva, anorgasmia, delírios, automutilação intencional, suicídio concluído, tique, ideação homicida; Raros – catatonía, sonambulismo. Distúrbios renais e urinários: Incomuns – retenção urinária, poliúria (aumento do volume de urina), noctúria (eliminação excessiva de urina durante a noite). Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: Incomuns – menstruação irregular, disfunção erétil, amenorreia (ausência de menstruação), dor nas mamas; Raros – ginecomastia (crescimento das mamas nos homens), priapismo (ereção persistente). Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Comuns – congestão nasal, dispneia (falta de ar), pneumonia por aspiração. Distúrbios cutâneos e subcutâneos: Comuns – rash (incluindo rash eritematoso, esfoliativo, generalizado, macular, maculopapular, papular; dermatite acneiforme, alérgica, de contato, esfoliativa, seborréica, neurodermatite e erupção medicamentosa), hiperidrose (transpiração anormalmente aumentada); Incomuns – prurido, reação fotossensível, alopecia (queda dos cabelos),

Continuação: Aripiprazol

Experiência pós-comercialização As reações adversas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de aripiprazol. Em razão de essas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal com a exposição à droga: ocorrências raras de reação alérgica (reação anafilática, angioedema, laringoespasma, prurido/urticária ou espasmo orofaríngeo), oscilação da glicose sérica e comportamentos compulsivos (relacionados à jogos, alimentação, compras e sexo). Estes comportamentos são raros e cessaram com a redução da dose ou interrupção do tratamento com o medicamento. Pacientes e cuidadores devem comunicar o médico prescritor ao identificar comportamento compulsivo em pacientes em tratamento com aripiprazol. Os pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com drogas antipsicóticas correm maior risco de **morte**. Foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou **morte**, em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. O medicamento não deve ser descontinuado sem a ciência do médico. Nos estudos clínicos, houve uma incidência elevada de eventos adversos cardiovasculares (como AVC, ataque isquêmico transitório), **incluindo fatalidades** (idade média: 84 anos; faixa: 78-88 anos).

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4155272017&pIdAnexo=5358120

5

feito hoje

SUPORTE AO PACIENTE INDEØV; 05/11/2019

VENVANSE(dimesilato de lisdexanfetamina)

VENVANSE é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH)

O ABUSO DESTA MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA. AS ANFETAMINAS TÊM ALTO POTENCIAL DE ABUSO. A ADMINISTRAÇÃO DE ANFETAMINAS POR PERÍODOS PROLONGADOS PODE LEVAR À DEPENDÊNCIA DO FÁRMACO. ATENÇÃO PARTICULAR DEVE SER DADA À POSSIBILIDADE DE INDIVÍDUOS OBTEREM ANFETAMINAS PARA USO NÃO-TERAPÊUTICO OU DISTRIBUIÇÃO PARA OUTROS, E OS FÁRMACOS DEVEM SER PRESCRITOS OU DISPENSADOS COM CRITÉRIO. O USO INDEVIDO DE ANFETAMINAS PODE CAUSAR MORTE SÚBITA E EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES GRAVES. Eventos Cardiovasculares Graves • Morte súbita e anormalidades estruturais cardíacas pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves Crianças e adolescentes: **Morte súbita, associada ao tratamento com estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais, foi relatada em crianças e adolescentes, incluindo aqueles com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves do coração.** • Hipertensão e outras condições cardiovasculares • Psicose pré-existente A administração de estimulantes pode exacerbar sintomas de distúrbio do comportamento e transtorno de pensamento em pacientes com transtorno psicótico pré-existente. • Doença bipolar. Antes de iniciar o tratamento com estimulantes, os pacientes com sintomas de depressão comórbida devem ser selecionados de forma adequada para determinar se estão sob risco de transtorno bipolar. Tal seleção deve incluir histórico psiquiátrico detalhado, incluindo história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. • **Aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos novos** Sintomas psicóticos ou maníacos emergentes do tratamento, como alucinações, pensamento delirante ou mania em crianças e adolescentes, sem história anterior de doença psicótica ou mania • **Agressão Comportamento agressivo ou hostilidade são frequentemente observados**, em geral, em crianças e adolescentes com TDAH e têm sido relatados em estudos clínicos e pela experiência pós-comercialização de alguns medicamentos indicados para o tratamento de TDAH. Estimulantes podem causar comportamento agressivo ou hostilidade. Convulsões Há alguma evidência clínica que os estimulantes podem diminuir o limiar convulsivo em pacientes com história prévia de convulsões, em pacientes com anormalidade no EEG, mas sem convulsões prévias e, muito raramente, em pacientes sem história de convulsões e sem evidência prévia de anormalidade no EEG. O medicamento deve ser descontinuado na presença de convulsões. **Interrupção do crescimento**

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24013492016&pIdAnexo=3961937

2019



Article | [Open Access](#) | Published: 17 January 2019

Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy

Lihi Bar-Lev Schleider, Raphael Mechoulam, [...] Victor
Novack 

188 patients
30% CBD 1,5% THC

Após os seis meses, a boa qualidade de vida foi relatada por 66,8% dos pacientes. A capacidade de se vestir e tomar banho de forma independente foi significativamente melhorada para um quarto das pessoas.

| | Intake prevalence Total (188) | Change at six months | | |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------|----------------------------|
| | | Symptom disappeared | Improvement | No change or deterioration |
| Restlessness, No. (%) | 170 (90.4) | 1 (1.2) | 71 (89.8) | 7 (8.8) |
| Rage attacks, No. (%) | 150 (79.8) | 1 (1.3) | 65 (89.0) | 7 (9.5) |
| Agitation, No. (%) | 148 (78.7) | 1 (1.4) | 57 (83.8) | 10 (14.7) |
| Sleep problems, No. (%) | 113 (60.1) | 9 (19.5) | 27 (58.6) | 10 (21.7) |
| Speech Impairment, No. (%) | 113 (60.1) | — | 15 (30) | 35 (70) |
| Cognitive impairment, No. (%) | 91 (48.4) | — | 15 (27.2) | 40 (72.7) |
| Anxiety, No. (%) | 69 (36.7) | — | 24 (88.8) | 3 (11.1) |
| Incontinence, No. (%) | 51 (27.1) | 2 (9.0) | 7 (31.8) | 13 (59.0) |
| Seizures, No. (%) | 23 (12.2) | 2 (15.3) | 11 (84.6) | — |
| Limited Mobility, No. (%) | 17 (9.0) | 2 (18.1) | — | 9 (81.8) |
| Constipation, No. (%) | 15 (8.0) | 1 (12.5) | 6 (62.5) | 2 (25) |
| Tics, No. (%) | 15 (8.0) | 1 (20.0) | 4 (80.0) | — |
| Digestion Problems, No. (%) | 14 (7.4) | 1 (12.5) | 5 (62.5) | 2 (25.0) |
| Increased Appetite, No. (%) | 14 (7.4) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) |
| Lack of Appetite, No. (%) | 14 (7.4) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 2 (40.0) |
| Depression, No. (%) | 10 (5.3) | — | 5 (100.0) | — |



Symptom prevalence at intake in 188 patients assessed at intake and change at six months in patients responding to the six-month questionnaire.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Front. Neurol., 31 October 2019 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>



Effects of CBD-Enriched *Cannabis sativa* Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use

 Paulo Fleury-Teixeira¹,  Fabio Viegas Caixeta²,  Leandro Cruz Ramires da Silva^{3,4},  Joaquim Pereira Brasil-Neto² and  Renato Malcher-Lopes^{2*}

¹PrimeCare Healthcare SA, Belo Horizonte, Brazil

²Department of Physiological Sciences, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

³Clinical Hospital, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁴Associação Brasileira de Pacientes de Cannabis Medicinal, Belo Horizonte, Brazil

1. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (ADHD);
2. Transtornos Comportamentais (BD);
3. Déficits Motores (MD);
4. Déficits de autonomia (AD);
5. Déficits de Comunicação e Interação Social (CSID);
6. Déficits Cognitivos (CD);
7. Distúrbios do sono (SD);
8. Convulsões (SZ).

Pelo menos **60% dos pacientes apresentaram melhorias de 20% ou mais em ADHD, BD, CSID, BD, SD e SZ**. Dos 15 pacientes que apresentaram **BD**, oito (**53,3%**) tiveram melhorias iguais ou superiores a 20% nessa categoria de sintomas. Em **AD**, quatro (**26,7%**) tiveram melhorias iguais ou superiores a 20%. Os resultados mais robustos foram encontrados para **ADHD, SD e SZ, com mais de 80% dos pacientes apresentando melhorias iguais ou acima de 30%. Redução de convulsões de 50% em três casos e 100% nos outros dois casos.**

Diminuição na dosagem ou interrupção de outros medicamentos neuropsiquiátricos de **8 em 10** pacientes que estavam recebendo óleo rico em canabinoides.

EPILEPSIA



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia - Ministério da Saúde 2019

Adultos com epilepsia focal – **carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;**

Crianças com epilepsia focal – carbamazepina; Idosos com epilepsia focal – **lamotrigina e gabapentina;**

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf

Lamotrigina

Reações observadas durante estudos em monoterapia Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – dor de cabeça Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – sonolência, insônia – tontura, tremor – enjojo, vômito, diarreia Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): – ataxia (falta de coordenação dos movimentos musculares) – diplopia (visão dupla), visão turva – nistagmo (movimento involuntário dos olhos) Reações observadas durante outras experiências clínicas Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – sonolência – ataxia (falta de coordenação dos movimentos musculares) – vertigem (impressão de que tudo gira), dor de cabeça – diplopia (visão dupla), visão turva – enjojo, vômito Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – nistagmo (movimento involuntário dos olhos) – tremor, insônia – diarreia Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): – meningite asséptica, uma inflamação nas membranas que cobrem o cérebro e a medula espinhal. Os principais sintomas são: febre, enjojo, vômito, dor de cabeça, rigidez na nuca e extrema sensibilidade à luz – conjutivite Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): - agitação - inconstância - distúrbios do movimento - piora da doença de Parkinson, movimentos involuntários - aumento na frequência das convulsões, pesadelos Dados pós-comercialização Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – erupções cutâneas (exantema) Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): – agressividade, irritabilidade, cansaço Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): - Síndrome de Stevens-Johnson Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): - necrólise epidérmica tóxica - reações semelhantes ao lúpus - tiques, alucinações, confusão - disfunção hepática (alteração no funcionamento do fígado) - anormalidades hematológicas (alterações no exame de sangue) - reações de hipersensibilidade (reações alérgicas graves)

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10968362013&pIdAnexo=1921554



The NEW ENGLAND

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome

Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabbout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D. for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group*

120 patients. The median frequency of convulsive seizures per month decreased from 12.4 to 5.9 with cannabidiol, as compared with a decrease from 14.9 to 14.1 with placebo. The percentage of patients who had at least a 50% reduction in convulsive-seizure frequency was 43% with cannabidiol and 27% with placebo. The patient's overall condition improved by at least one category on the seven-category Caregiver Global Impression of Change scale in 62% of the cannabidiol group as compared with 34% of the placebo group. The percentage of patients who became seizure-free was 5% with cannabidiol and 0% with placebo.

Table 4. Adverse Events Occurring with a Frequency of Greater Than 10% in Either Trial Group, According to System Organ Class and Preferred Term.*

| System Organ Class and Preferred Term | Cannabidiol (N = 61) | Placebo (N = 59) |
|---|----------------------------|---------------------|
| | <i>no. of patients (%)</i> | |
| Gastrointestinal | | |
| Diarrhea | 19 (31) | 6 (10) |
| Vomiting | 9 (15) | 3 (5) |
| General | | |
| Fatigue | 12 (20) | 2 (3) |
| Pyrexia | 9 (15) | 5 (8) |
| Infections: upper respiratory tract infection | 7 (11) | 5 (8) |
| Metabolism: decreased appetite | 17 (28) | 3 (5) |
| Nervous system | | |
| Convulsion | 7 (11) | 3 (5) |
| Lethargy | 8 (13) | 3 (5) |
| Somnolence | 22 (36) | 6 (10) |

Of the 22 patients in the cannabidiol group in whom somnolence was reported, 18 were taking clobazam, as compared with 5 of 6 patients in the placebo group.

Adverse events led to a dose reduction in 10 patients in the cannabidiol group.

After dose reduction, the adverse events resolved completely in 8 patients and partially in 1 patient



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome

In May 2018, the *New England Journal of Medicine* [published an update](#) on this ongoing research showing that patients taking just 20mg of CBD per kilogram of body weight had 42% fewer seizures, on average, compared with a 17% reduction in the placebo group.

225 patients. The median percent reduction of drop seizures was:

41.9% in the 20-mg cannabidiol group

ANSIEDADE



O Brasil é recordista mundial em prevalência de transtornos de ansiedade: 9,3% da população sofre com o problema. Ao todo, são 18,6 milhões de pessoas.

O Brasil foi apontado como o país que mais consome [Clonazepam](#) (princípio ativo do Rivotril) em volume.

Segundo um levantamento feito pela [SulAmérica Seguros](#), houve um salto de 74% no número de antidepressivos adquiridos pela seguradora em um período de seis anos. No mesmo período, o incremento nas aquisições de medicações para a ansiedade tiveram um aumento de 110%.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>

<https://super.abril.com.br/saude/nacao-rivotril/>

<https://saude.abril.com.br/mente-saudavel/consumo-de-antidepressivos-cresce-74-em-seis-anos-no-brasil/>

Rivotril

Algumas reações são transitórias e desaparecem espontaneamente no decorrer do tratamento ou com redução da dose. As reações que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em estudos clínicos foram: sonolência, dor de cabeça, infecção das vias aéreas superiores, cansaço, gripe, depressão, vertigem, irritabilidade, insônia, incoordenação de movimentos e da marcha, perda do equilíbrio, náusea, coordenação anormal, sensação de cabeça leve, sinusite e concentração prejudicada. Pós-comercialização: Distúrbios do sistema imunológico: reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia (reação alérgica grave). Distúrbios endócrinos: casos isolados, reversíveis, de puberdade precoce incompleta em crianças. Distúrbios psiquiátricos: amnésia, alucinações, histeria, alterações da libido, insônia, psicose, tentativa de suicídio, despersonalização, disforia, instabilidade emocional, desinibição orgânica, lamentações, diminuição da concentração, inquietação, estado confusional e desorientação. Depressão pode estar associada à doença de base. Reações paradoxais: excitabilidade, irritabilidade, agressividade, agitação, nervosismo, ansiedade, distúrbios do sono. Dependência e retirada, vide item “Abuso e dependência do medicamento”. Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, lentificação, hipotonia muscular, tonturas, ataxia são frequentes e geralmente transitórias. Dor de cabeça (raro). Distúrbios reversíveis: dificuldade para articular a fala, incoordenação de movimentos e da marcha, movimento anormal dos olhos. Pode haver esquecimento de fatos recentes, associado a alteração de comportamento. Pode haver aumento das crises convulsivas em determinadas formas de epilepsia. Perda da voz, movimentos grosseiros e descoordenados de braços e pernas, coma, tremor, perda de força de um lado do corpo, sensação de cabeça leve, falta de energia e formigamento e alteração da sensibilidade nas extremidades. Distúrbios oculares: visão dupla reversível, aparência de “olho vítreo”. Distúrbios cardiovasculares: palpitações, dor torácica, insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca. Distúrbios respiratórios: congestão pulmonar, congestão nasal, hipersecreção, tosse, falta de ar, bronquite, rinite, faringite. Pode ocorrer depressão respiratória. Clonazepam pode aumentar a produção de saliva ou de secreção brônquica em lactentes e crianças. Distúrbios gastrintestinais: perda do apetite, língua saburrosa, constipação, diarreia, boca seca, incontinência fecal, gastrite, aumento do fígado, apetite aumentado, gengivas doloridas, dor abdominal, inflamação gastrintestinal, dor de dente. Náuseas e sintomas epigástricos (raro). Distúrbios da pele/tecido subcutâneo: urticária, coceira, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, crescimento anormal de pelos, inchaço na face e tornozelo, alterações da pigmentação (raro). Distúrbios musculoesqueléticos/tecido conectivo: fraqueza muscular, frequente e geralmente transitória. Dor muscular, dor nas costas, fratura traumática, dor na nuca, deslocamentos e tensões. Distúrbios renais/urinários: dificuldade para urinar, perda urinária durante o sono, noctúria (levantar para urinar à noite), retenção urinária, infecção do trato urinário. Incontinência (raro). Distúrbios do sistema reprodutivo: cólicas menstruais, diminuição de interesse sexual. Impotência (raro). Distúrbios gerais: fadiga frequente e geralmente transitória. Reações paradoxais: vide item “Distúrbios psiquiátricos”. Lesões e envenenamento: quedas e fraturas. Risco maior em pessoas usando outros sedativos incluindo bebidas alcoólicas e em idosos. Exames complementares: diminuição do número de plaquetas (raro). Diminuição dos glóbulos brancos e anemia, alterações dos exames da função do fígado. Distúrbios do ouvido: otite, vertigem. Diversas: desidratação, deterioração geral, febre, aumento dos gânglios linfáticos, ganho ou perda de peso, infecção viral. A superdose de clonazepam está raramente associada com risco de **morte**, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em idosos.

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8688542015&pIdAnexo=2876450

8

rivotril feito hoje

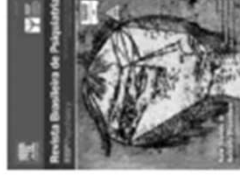
SUPORTE AO PACIENTE INDEØV; 05/11/2019

Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S104-S117



Revista Brasileira de Psiquiatria
Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June 2012

Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June 2012



ARTIGO

**Canabidiol, um componente da *Cannabis sativa*,
como um ansiolítico**

Seres Humanos

| | | | | |
|---|--|------|---------|---|
| Zuardi <i>et al.</i> ⁷ | Redução dos escores elevados no IDATE induzida por THC (voluntários saudáveis) | Oral | 1 mg/kg | * |
| Zuardi <i>et al.</i> ²² | Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS após falar em público (voluntários saudáveis) | Oral | 300 mg | * |
| Crippa <i>et al.</i> ²⁴ | Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS antes do procedimento SPECT (voluntários saudáveis) | Oral | 400 mg | * |
| Fusar-Poli <i>et al.</i> ²⁵ | Redução na flutuação da condutância da pele na tarefa de expressões faciais de medo em RMf (voluntários saudáveis) | Oral | 600 mg | * |
| Crippa <i>et al.</i> ¹⁷ | Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS antes do procedimento SPECT (pacientes com fobia social) | Oral | 400 mg | * |
| Bergamaschi <i>et al.</i> ²³ | Redução dos escores dos fatores de ansiedade na VAS após falar em público (pacientes com fobia social) | Oral | 600 mg | * |

REFLEXÕES



Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep

Brian J Piper^{1,2,3}, Rebecca M DeKeuster^{4,12}, Monica L Beals⁵, Catherine M Cobb^{4,6}, Corey A Burchman^{7,8}, Leah Perkinson⁹, Shayne T Lynn⁹, Stephanie D Nichols¹⁰ and Alexander T Abess¹¹

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology
2017, Vol. 31(5) 569–575

© The Author(s) 2017

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269881117699616

journals.sagepub.com/home/jpp

SAGE

Abstract

A prior epidemiological study identified a reduction in opioid overdose deaths in US states that legalized medical cannabis (MC). One theory to explain this phenomenon is a potential substitution effect of MC for opioids. This study evaluated whether this substitution effect of MC for opioids also applies to other psychoactive medications. New England dispensary members ($n = 1,513$) completed an online survey about their medical history and MC experiences. Among respondents that regularly used opioids, over three-quarters (76.7%) indicated that they reduced their use since they started MC. This was significantly ($p < 0.0001$) greater than the patients that reduced their use of antidepressants (37.6%) or alcohol (42.0%). Approximately two-thirds of patients decreased their use of anti-anxiety (71.8%), migraine (66.7%), and sleep (65.2%) medications following MC which significantly ($p < 0.0001$) exceeded the reduction in antidepressants or alcohol use. The patient's spouse, family, and other friends were more likely to know about their MC use than was their primary care provider. In conclusion, a majority of patients reported using less opioids as well as fewer medications to treat anxiety, migraines, and sleep after initiating MC. A smaller portion used less antidepressants or alcohol. Additional research is needed to corroborate these self-reported, retrospective, cross-sectional findings using other data sources.

Keywords

Marijuana, opioids, stigma

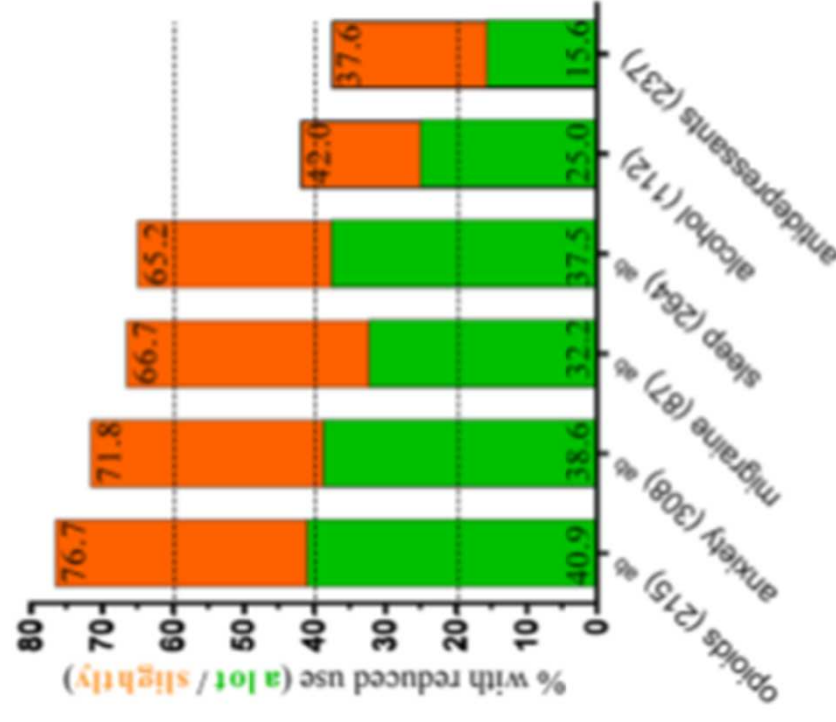


Figure 1. Percent of respondents with a reduction in opioid pain medications, agents for anxiety, migraine, drugs to improve sleep, alcohol consumption, and antidepressants. Total N that regularly used each group of drugs is in parentheses. Lower number on each bar is the % that reduced use 'a lot'. Upper number is the total that reduced use. ^a $p \leq 0.0001$ versus antidepressants. ^b $p \leq 0.0005$ versus alcohol.

CANNABIS APRESENTA

EFICÁCIA RELEVANTE

**EFICIÊNCIA SUPERIOR AOS
MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS**

- 2 inclui por conta Dra, confere e ve se é útil, mesmo artigo do slide anterior
Natasha Juliana; 05/11/2019

Então, confira, abaixo, a lista dos dez medicamentos mais vendidos no Brasil. A saber, os medicamentos foram elencados de acordo com o faturamento (segundo vendas, no canal varejo):

- 1) **Dorflex** (relaxante muscular) – R\$ 470,7 milhões
dipirona monoidratada + citrato de orfenadrina + cafeína anidra
- 2) **Xarelto** (anticoagulante) – R\$ 286,8 milhões
- 3) **Selozok** (redução da pressão arterial) – R\$ 230,3 milhões
- 4) **Neosaldina** (analgésico) – R\$ 222,4 milhões
- 5) **Torsilax** (relaxante muscular) – R\$ 215,3 milhões
- 6) **Aradois** (anti-hipertensivo) – R\$ 212,2 milhões
- 7) **Glifage XR** (antidiabético) – R\$ 201,8 milhões
- 8) **Addera D3** (suplemento de vitamina D) – R\$ 195 milhões
- 9) **Anthelios** (protetor solar) – R\$ 187,7 milhões
- 10) **Buscopan composto** (reduz sintomas de cólicas menstruais) – R\$ 181,7 milhões

<https://guiadafarmacia.com.br/interfarma-faz-lista-dos-dez-medicamentos-mais-vendidos-no-brasil/>

ANÁLISE CIENTÍFICA...

COM COMPAIXÃO

SEM PRECONCEITO

SEM VIÉS IDEOLÓGICO

SEM DISCUSSÕES MORAIS OU RELIGIOSAS

CONSIDERAR...

TERAPIA MILENAR (5000 MIL ANOS DE HISTORIA)

QUALIDADE DE VIDA

SEGURANÇA

OBRIGADA!





dracarolinanocetti@gmail.com



@dracarolinanocetti



INTERCAN

INTERNATIONAL CANNABIS ACADEMY

WWW.INTERCAN.ACAD

EMAV



INTERDOC

WWW.INTERDOC.CO

AMDD