Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

Boletim eletrônico para promover acesso
e uso apropriado de medicamentos
http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/

SALUD
Y FÁRMACOS

Volume 2, Edição 2, maio 2025

Boletim Fármacos *é um boletim eletrônico da* ***organização Salud y Fármacos*** *que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: março, junho, setembro e dezembro.*

Editores
Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia
AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Correspondentes
Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster
People Walking

Equipe de Tradutores
Antônio Menezes

Editores Associados
Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fermando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Boletim Fármacos *solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos.* ***Boletim Fármacos*** *inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.*

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. *ISSN 2996-6469 (formato: online).*
DOI: 10.5281/zenodo.15377383

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(2)

Solicitações e Retiradas do Mercado

Bupropiona + naltrexona (MYSIMBA°) para perda de peso: será retirado do mercado na União Europeia?
Prescrire International 2024; 33 (162): 121 1

Informações importantes sobre segurança e eficácia do ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) - Retirada do mercado e acesso restrito mantido)
Health Canada, 2024-06-07 1

Retirada do mercado de produtos de Tianeptina nos EUA: São necessárias medidas mais rigorosas da FDA
Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024 3

Solicitações e Mudanças na Rotulagem/Ficha Técnica

Falta de avisos sobre disfunção sexual "persistente" nos rótulos de antidepressivos comuns: Public Citizen processa a FDA por falta de ação
Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024 4

Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3: risco dependente da dose de fibrilação atrial minimizado nos SmPCs
Prescrire International 2024; 33 (262): 211 6

FDA Emite Advertência Sobre Rara Mas Grave Lesão Hepática Com O Uso De Fezolinetant [Veozah] Para Ondas de Calor Devido À Menopausa
Worst Pills, Best Pills. 16 de setembro de 2024 7

Reações Adversas

Lesão hepática induzida por medicamentos na América Latina: experiencia de 10 anos da Rede Latinoamericana de DILI (LATINDILI)
Bessone, Fernando et al. 8

Novas Evidências de que medicamentos para TDAH Aumentam o Risco Cardiovascular
Worst Pills, Best Pills. Outubro de 2024 8

Violência Causada por Antidepressivos Ignorado Mais uma Vez por Psiquiatras
Peter C. Gøtzsche, 10

Caftors: depressão, ansiedade, suicídio
Prescrire International 2024; 33 (162): 218 11

Ceftriaxone by the subcutaneous route: severe skin necrosis
Prescrire International 2024; 33 (261): 190 12

Exposição intrauterina a corticosteroides: aumento do risco de infecções severas durante o primeiro ano de vida
Prescrire International 2024; 33 (262): 215 13

Corticosteroides inalados na COPD: infecções pulmonares
Prescrire International 2024; 33 (261): 192 14

Antídotos para overdose de opiáceos a serem evitados: Naloxona em dose alta e sprays nasais de Nalmefene
Worst Pills, Best Pills. Setembro de 2024 14

Interações

Interações medicamentosas importantes para o anticoagulante Apixaban [ELIQUIS]
Worst Pills, Best Pills. Setembro de 2024 16

Solicitações e Retiradas do Mercado

Bupropiona + naltrexona (MYSIMBA°) para perda de peso: será retirado do mercado na União Europeia?

(Bupropion + naltrexone (MYSIMBA°) for weight loss: set to be withdrawn from the market in the European Union?)
Prescrire International 2024; 33 (162): 121
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Tags: Orexigen Therapeutics, requisitos pós comercialização, anfebutamona, tratamento para a obesidade, efeitos adversos da Mysimba, taquicardia, crise hipertensiva

A empresa farmacêutica Orexigen Therapeutics falhou em cumprir sua obrigação de realizar um ensaio pós-autorização para avaliar os efeitos adversos cardiovasculares de longo prazo da combinação de dose fixa de bupropiona + naltrexona (Mysimba°), autorizada na União Europeia para uso em pacientes com obesidade ou com excesso de peso. Agora, 9 anos após sua autorização, a Comissão Europeia solicitou à Agência Europeia de Medicamentos que revisse sua relação de danos e benefícios.

A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides, e a bupropiona (anteriormente conhecida como amfebutamona) é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina. A bupropiona tem uma estrutura química semelhante à de certas anfetaminas (1). Desde 2015, a combinação de bupropiona + naltrexona (Mysimba°) está autorizada na União Europeia para adultos com obesidade ou com excesso de peso. Ela é comercializada em alguns países europeus, incluindo a Bélgica, mas não na França. Tem uma eficácia modesta na perda de peso, mas não demonstrou ser eficaz contra as complicações clínicas da obesidade (1-3). A combinação de bupropiona + naltrexona está entre os medicamentos a serem evitados pela Prescrire desde 2017 devido a seus efeitos adversos desproporcionais, em particular transtornos cardiovasculares e neuropsiquiátricos (incluindo convulsões) (4).

Quando a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) aprovou a combinação de bupropiona + naltrexona em 2014, foi com a condição de que a empresa farmacêutica Orexigen Therapeutics realizasse um ensaio de 4 anos para avaliar os efeitos cardiovasculares adversos de longo prazo do medicamento. Essa obrigação foi provocada pelos dados dos ensaios clínicos originais, que mostraram uma incidência maior de taquicardia, infarto do miocárdio e aumento da pressão arterial nos grupos que receberam essa combinação de medicamentos do que nos grupos de placebo. Os resultados desse ensaio foram considerados não interpretáveis devido ao manuseio descuidado dos resultados de uma análise interina (1).

Um segundo ensaio, exigido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) quando a autorização de comercialização europeia foi concedida em 2015, foi suspenso antecipadamente em 2016 (não foram fornecidos mais detalhes). Um terceiro ensaio foi planejado, mas nunca foi iniciado. A EMA rejeitou os protocolos de ensaio propostos subsequentemente pela empresa farmacêutica, chamando-os de inadequados para avaliar esses efeitos adversos. Também rejeitou as medidas propostas pela empresa para mitigar os riscos da combinação de bupropiona + naltrexona em vez desse ensaio, considerando-as insuficientes (1-3).

Em 2021, o efeito adverso "crise hipertensiva" foi adicionado ao resumo europeu das características do produto (European summary of product characteristics, SmPC) para o Mysimba° (2,3). Foi nesse contexto que a Comissão Europeia solicitou à EMA que revisasse a relação de dano-benefício do medicamento (2). Essa análise começou em setembro de 2023, mas, em julho de 2024, a EMA ainda não havia apresentado suas conclusões.

Em resumo: A partir da avaliação inicial (e não surpreendentemente, dada a semelhança química da bupropiona com as anfetaminas), os dados sobre os efeitos adversos da combinação de bupropiona + naltrexona foram alarmantes, dada sua eficácia, na melhor das hipóteses, modesta. Quase 10 anos após sua imprudente autorização de comercialização, já passou da hora de esse medicamento ser retirado do mercado europeu.

Referências:

1. "Naltrexone + bupropion. Too risky for only modest weight loss" Prescrire Int 2015; 24 (164): 229-233.
2. EMA "Notification to the CHMP/EMA secretariat of a referral under article 20 of regulation (EC) 726/2004" + "Timetable for the procedure" 25 January 2024 + "Mysimba - Referral" 16 November 2023 + 30 January 2024 + "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)" 22 April 2021: 12 pages.
3. European Commission "SmPC-Mysimba" 26 March 2015 + 17 June 2021 + 4 July 2023.
4. "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024 (Diabetes – Nutrition)" Prescrire Int 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.

Informações importantes sobre segurança e eficácia do ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) - Retirada do mercado e acesso restrito mantido) *(Important Safety and Efficacy Information on ALBRIOZA [sodium phenylbutyrate and ursodoxicoltaurine] – Market Withdrawal and Continued Restricted Access)*

Health Canada, 2024-06-07
https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-and-efficacy-information-albrioza-sodium-phenylbutyrate-and
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Produtos Afetados
ALBRIOZA; 3 g de fenilbutirato de sódio e 1 g de ursodoxicoltaurina por sachê; pó para administração oral.

Questão
Em 2022, a ALBRIOZA foi autorizada de acordo com a política NOC/c para o tratamento de pacientes com ELA, com base nos

resultados de um estudo clínico de Fase 2 e aguardando os resultados de ensaios para verificar seu benefício clínico.

Hoje a ALBRIOZA está disponível somente para os pacientes atuais sob o Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. e não deve ser iniciada em novos pacientes. Isso se deve aos resultados de um estudo confirmatório de Fase 3 que não atingiu seus desfechos primários ou secundários e levou à decisão de retirada do produto do mercado.

Mensagens-chave

- A Amylyx Pharmaceuticals, Inc. irá retirar o ALBRIOZA do mercado canadense até o dia 31 de dezembro de 2024.

- Em 2022, o ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) foi autorizado de acordo com a política de Notificação de Cumprimento de Condições (NOC/c) para o tratamento de pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA).

- O estudo confirmatório de Fase 3 não atingiu seus desfechos primários e nem secundários.

- Os profissionais de saúde são orientados a:

    - NÃO iniciar ALBRIOZA em novos pacientes. A ALBRIOZA está disponível somente no Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que já estejam recebendo tratamento com ALBRIOZA.
    - Analisar com seus pacientes se devem continuar o tratamento com ALBRIOZA ou mudar para um medicamento alternativo.

- A Monografia de Produto Canadense (CPM) para ALBRIOZA foi atualizada para refletir essas novas informações. O Ministério da Saúde do Canadá irá continuar a trabalhar com o fabricante durante todo o processo de retirada do mercado.

Antecedentes

A AlBRIOZA é indicada para o tratamento de pacientes adultos com ELA.

Em 2022, a ALBRIOZA foi autorizada de acordo com a política NOC/c com base nos resultados de um estudo clínico de Fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos em 137 participantes com ELA familiar ou esporádica.

A autorização de acordo com a política NOC/c dependia da verificação do benefício clínico em um estudo randomizado de Fase 3, multicêntrico, comparando a eficácia e a segurança da ALBRIOZA com o placebo. O estudo confirmatório não foi enviado ao Ministério da Saúde do Canadá para revisão adicional, pois não atingiu os seus desfechos de eficácia primária. Não foi observada diferença significativa entre os participantes tratados com ALBRIOZA e placebo na alteração da pontuação total da Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) em relação à linha basal. Também não foram observadas melhorias estatisticamente significativas nos desfechos secundários de eficácia.

Atualmente, o benefício clínico da ALBRIOZA para o tratamento de pacientes com ELA permanece sem confirmação.

A Amylyx Pharmaceuticals, Inc. irá retirar a ALBRIOZA do mercado canadense até 31 de dezembro de 2024. Novos pacientes não devem iniciar o tratamento com ALBRIOZA.

Informação para consumidores

A ALBRIOZA é um medicamento vendido sob prescrição médica usado para tratar pessoas com ELA.

O ALBRIOZA foi autorizado sob condições de acordo com a política NOC/c com base em evidências promissoras de eficácia clínica após a análise da Health Canada. O fabricante concordou em realizar mais estudos para garantir que o medicamento funcione como esperado.

Em um estudo recente de Fase 3, os participantes com ELA receberam a ALBRIOZA ou um placebo. Esse estudo falhou em demonstrar que a ALBRIOZA foi mais eficaz do que o placebo para retardar a progressão da ELA.

Os pacientes devem discutir quaisquer dúvidas ou preocupações sobre essas informações com seu profissional de saúde. Os pacientes devem continuar a informar seu profissional de saúde se estiverem sentindo quaisquer efeitos colaterais enquanto estiverem recebendo ALBRIOZA.

Informação para profissionais de saúde

A Amylyx Pharmaceuticals, Inc. irá retirar o ALBRIOZA do mercado canadense até o dia 31 de dezembro de 2024.

Os profissionais de saúde são informados do seguinte:

O tratamento com ALBRIOZA não deve ser iniciado em novos pacientes

Hoje a ALBRIOZA está disponível somente no Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que desejam continuar recebendo ALBRIOZA.

Medidas tomadas pela Health Canada

A Health Canada trabalhou com o fabricante para atualizar o CPM da ALBRIOZA para incluir essas novas informações. A Health Canada continuará a trabalhar com o fabricante durante todo o processo de retirada do mercado.

A Health Canada está comunicando essas informações importantes aos profissionais de saúde e aos canadenses por meio do banco de dados de retiradas e alertas de segurança no site da "Healthy Canadians". Essa comunicação será distribuída posteriormente por meio do sistema de notificação por e-mail MedEffect™ e-Notice.

Retirada do mercado de produtos de Tianeptina nos EUA: São necessárias medidas mais rigorosas da FDA

(Removing Tianeptine Products From the U.S. Market: Stronger FDA Actions Needed)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Na edição de julho de 2021 da *Worst Pills, Best Pills News*, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen alertou os consumidores sobre os riscos da tianeptina - uma substância química sintética viciante com efeitos semelhantes aos dos opioides que está associada a graves riscos à saúde e até mesmo à morte. A tianeptina também pode ser usada de maneira abusiva e pode causar dependência física (necessidade de usar doses cada vez mais altas) e tem reações adversas de abstinência [1,2].

Apesar de as agências reguladoras de alguns países classificarem a tianeptina como um medicamento, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) a classifica como um aditivo alimentar inseguro e não a aprovou para nenhuma indicação médica [3]. Ainda assim, algumas empresas têm vendido ilegalmente produtos contendo tianeptina em postos de gasolina, lojas de conveniência e tabacarias nos EUA, assim como na internet [4]. Esses produtos estão disponíveis em formulações orais (incluindo comprimidos, elixires e pós) e são vendidos sob vários nomes (como Neptune's Fix, Pegasus, Tianaa e ZaZa)

Empresas promovem produtos de tianeptina para melhorar a função cerebral e tratar a ansiedade, a depressão, o transtorno do uso de opióides, a dor e outras condições. Porém, não existem evidências que comprovem essas alegações [5]. Ao contrário, em 2023, a tianeptina foi implicada em pelo menos 391 casos de envenenamento nos Estados Unidos [6]. Notavelmente, de junho a novembro de 2023, 20 casos de efeitos adversos graves associados à exposição à tianeptina foram relatados em Nova Jersey, um aumento acentuado desses casos no estado [7]. Flórida, Kentucky, Michigan, Ohio e outros estados proibiram a tianeptina ou a classificaram como uma substância controlada.

Durante vários anos, a FDA alertou os consumidores sobre relatos de efeitos adversos severos associados ao uso da tianeptina e advertiu que a substância tem interações medicamentosas potencialmente mortais. Somente nos últimos meses a agência acelerou os esforços para remover os produtos de tianeptina do mercado dos EUA.

Ações da FDA lentas e inadequadas

Em 2018, a FDA pediu aos consumidores que evitassem todos os produtos que contivessem tianeptina e enviou cartas de advertência a duas empresas na internet que estavam comercializando ilegalmente produtos de tianeptina como suplementos dietéticos [8]. Em 2022, a agência emitiu uma atualização para o consumidor que reiterou seus avisos sobre os riscos da tianeptina e observou que a agência tinha emitido cartas de advertência e alertas de importação para interromper as entregas de tianeptina para os Estados Unidos [9].

Desde novembro de 2023, a FDA solicita aos consumidores que não comprem o produto Neptune's Fix, que contém tianeptina, observando que a ingestão do produto levou a várias notificações de efeitos adversos graves (incluindo perda de consciência, convulsões e morte) [10]. A agência investigou relatos de eventos adversos envolvendo o produto em colaboração com os departamentos de saúde locais e estaduais.

Em janeiro de 2024, a FDA enviou uma carta a lojas de conveniência, postos de gasolina e outras empresas solicitando que parassem de vender o Neptune's Fix e qualquer outro produto que contivesse tianeptina [11]. A partir de junho de 2024, pelo menos dois distribuidores do Neptune's Fix (Neptune Resources, LLC e Super Chill Products) anunciaram que estão retirando voluntariamente esse produto do mercado dos EUA [12],[13]. Notavelmente, em seu anúncio de retirada, a Neptune Resources, LLC reconheceu que a tianeptina pode causar eventos adversos que ameaçam a vida, incluindo ideação ou comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos com menos de 26 anos. A empresa acrescentou que os usuários desse produto podem sofrer overdose involuntária e apresentar riscos graves (incluindo confusão, sonolência, secura na boca, convulsões e falta de ar), que podem ser exacerbados pelo uso de álcool.

Adicionalmente, a Neptune Resources, LLC alertou sobre os riscos de eventos adversos potencialmente graves e ameaçadores à vida quando a tianeptina é tomada em conjunto com uma classe de antidepressivos conhecidos como inibidores da monoamina oxidase. Exemplos desses medicamentos incluem a isocarboxazida (MARPLAN), a rasagilina (AZILECT e genéricos) e a selegilina.

Entretanto, apesar dessas ações, os produtos de tianeptina continuam disponíveis na internet (supostamente para serem usados “principalmente para fins de pesquisa”) [14]. A FDA deve obter dados sobre a extensão em que esses produtos ainda estão disponíveis nas lojas e na internet e ser mais enérgica na proteção dos consumidores. Conforme solicitado em uma carta de 2020 do Centro para a Ciência no Interesse Público (Center for Science in the Public Interest), a FDA deve trabalhar rapidamente com o Departamento de Justiça e com as autoridades estaduais (incluindo autoridades de saúde e procuradores gerais) para identificar todas as empresas que estão promovendo, distribuindo ou vendendo tianeptina (online ou em lojas) e tomar as medidas adequadas para eliminar a tianeptina do mercado dos EUA [15].

O Que Você Pode Fazer

Evite todos os produtos que contenham tianeptina. Entre em contato com seu médico se tiver algum problema de saúde que possa estar relacionado à ingestão de tianeptina. Procure atendimento médico se estiver sofrendo de ansiedade, depressão, dependência de opioides ou outra condição relacionada. Comunique todos os eventos adversos graves relacionados à tianeptina ou a qualquer outro medicamento ou suplemento ao programa de notificação de eventos adversos MedWatch da FDA, acessando www.fda.gov/MedWatch ou ligando para 800-FDA-1088.

Referências:

1. FDA needs to quickly ban the illegal opioid-like substance tianeptine. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2021. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1412. Accessed June 2, 2024.

2. Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. Is it possible to be dependent on tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(3):776-778.
3. Food and Drug Administration. Tianeptine in dietary supplements. February 22, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
4. Hoffman BJ. 'Gas-Station Heroin' sold as dietary supplement alarms health officials. *New York Times*. January 10, 2024. https://www.nytimes.com. Accessed June 2, 2024.
5. Food and Drug Administration. Tianeptine. February 15, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
6. Hoffman BJ. 'Gas-Station Heroin' sold as dietary supplement alarms health officials. *New York Times*. January 10, 2024. https://www.nytimes.com. Accessed June 2, 2024.
7. Counts CJ, Spadaro AV, Cerbini TA, et al. Notes from the field: Cluster of severe illness from Neptune's Fix tianeptine linked to synthetic cannabinoids - New Jersey, June-November 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(4):89-90.
8. Food and Drug Administration. FDA takes action on products marketed as dietary supplements containing tianeptine and warns consumers. November 20, 2018. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
9. Food and Drug Administration. Tianeptine products linked to serious harm, overdoses, death. February 10, 2022. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
10. Food and Drug Administration. FDA warns consumers not to purchase or use Neptune's Fix or any tianeptine product due to serious risks. February 15, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
11. Food and Drug Administration. Letter urging all retailers to STOP selling Neptune's Fix and any tianeptine-containing products. January 11, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
12. Food and Drug Administration. FDA warns consumers not to purchase or use Neptune's Fix or any tianeptine product due to serious risks. February 16, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
13. Food and Drug Administration. Neptune Resources, LLC issues voluntary nationwide recall of Neptune's Fix. January 28, 2024. https://www.fda.gov. Accessed June 2, 2024.
14. Tianeptine Direct. Terms and conditions of purchasing tianeptine. 2024. https://tianeptinedirect.com. Accessed June 2, 2024.
15. Center for Science in the Public Interest. Letter to the Food and Drug Administration regarding tianeptine. August 25, 2020. https://www.cspinet.org. Accessed June 2, 2024.

Solicitações e Mudanças na Rotulagem/Ficha Técnica

Falta de avisos sobre disfunção sexual "persistente" nos rótulos de antidepressivos comuns: Public Citizen processa a FDA por falta de ação *(Missing Warnings About 'Persistent' Sexual Dysfunction in Labeling of Common Antidepressants: Public Citizen Sues FDA for Failure To Act)*

Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024

https://www.worstpills.org/newsletters/view/1623

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Tags: antidepressivos, informações sobre prescrição, litígio, Public Citizen, advertência de evento adverso, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, ISRS, inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (SNRIs), inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (IRSN)

Aprovados comumente na década de 1990 pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs) são usados por milhões de americanos, principalmente para tratar a depressão grave ou outros transtornos psiquiátricos, como ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo. Exemplos comuns desses medicamentos incluem a fluoxetina (PROZAC) e a venlafaxina (EFFEXOR XR).

Embora a bula dos SSRIs e SNRIs nos EUA avise que problemas sexuais (disfunção) podem potencialmente ocorrer durante o tratamento com esses medicamentos, tais avisos são inaceitavelmente insuficientes, de acordo com uma petição da FDA de abril de 2018 apresentada por um grupo internacional de clínicos e pesquisadores [1].

Os requerentes solicitaram que fossem acrescentadas advertências na caixa — as advertências mais proeminentes que a FDA pode requerer — nos rótulos desses medicamentos para indicar que a disfunção sexual grave pode surgir durante o tratamento e permanecer depois, ou surgir ou piorar quando esses medicamentos forem suspensos.

Tabela: os SNRI's e SSRI's Disponíveis nos Estados Unidos [3]

Nome Genérico	Nome Comercial
SNRIs	
desvenlafaxina*	Pristiq
duloxetina**	Cymbalta, Drizalma Sprinkle
levomilnacipran*	Fetzima
milnacipran**	Savella
venlafaxina*	Effexor XR
SSRIs	
citalopram*	Celexa
escitalopram*	Lexapro
fluoxetina*	Prozac, Symbyax†,**
fluvoxamina*	Luvox
paroxetina*	Brisdelle,** Paxil
sertralina*	Zoloft
vilazodona*	Viibryd
vortioxetina*	Trintellix

† Um medicamento de marca em combinação que contém algum outro ingrediente ativo

*Designado como Uso Limitado pelo grupo de pesquisa em saúde Public Citizen

** Designado como Não Usar pelo grupo de pesquisa em saúde Public Citizen

Nota: a menos que seja indicado o contrário, as designações do Grupo de Pesquisa em Saúde são as mesmas para medicamentos de marca e para suas versões genéricas.

Os requerentes também solicitaram que a FDA exigisse a emissão de uma carta formal para os profissionais de saúde para informar os médicos que prescrevem SSRIs e SNRIs sobre os riscos de disfunção sexual persistente. Eles também pediram que a FDA desenvolvesse um guia de medicação e um plano de comunicação para conscientizar os pacientes desses riscos.

Embora a petição tenha sido entregue há seis anos, em agosto de 2024 a FDA não havia respondido a ela. Portanto, em maio de 2024, a Public Citizen processou a FDA devido a esse atraso grave.

Como mostra a tabela abaixo, a organização Public Citizen's Health Reserch Group designou quase todos os SSRIs como de uso limitado porque eles têm uma advertência sobre o aumento do risco de ideação e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e jovens adultos [2]. Os SSRIs estão associados a outros efeitos adversos graves, incluindo convulsões, sangramento anormal e uma condição rara, mas potencialmente fatal, chamada síndrome da serotonina.

Do mesmo modo, classificamos os SNRIs como ou Uso Limitado ou "Não Usar," devido ao fato de estarem associados com mais efeitos adversos do que os medicamentos alternativos.

A petição da FDA de 2018

A bula atual dos SSRIs e dos SNRIs nos EUA informa que esses medicamentos podem causar sintomas de disfunção sexual em homens (incluindo diminuição do desejo sexual [libido] e problemas de ejaculação ou de ereção) e mulheres (incluindo diminuição do desejo sexual ou problemas de orgasmo [conhecidos como anorgasmia]) [4]. Uma suposição comum entre os médicos é que esses sintomas geralmente desaparecem depois que o medicamento é interrompido porque, exceto por uma vaga menção à fluoxetina, a bula desses medicamentos não indica que tais sintomas podem persistir.

Para respaldar as preocupações sobre a persistência da função sexual prejudicada relacionada a todos os SSRIs e SNRIs, os requerentes discutiram as evidências que demonstram que os sintomas de disfunção sexual podem persistir por anos ou até mesmo indefinidamente após a suspensão desses medicamentos. Discutiram também que, em alguns casos, esses efeitos surgem ou pioram somente quando os medicamentos são interrompidos e que esses problemas podem ocorrer mesmo após uma exposição breve a esses medicamentos.

Por exemplo, a disfunção sexual persistiu após a descontinuação do tratamento entre 21% dos 1.475 usuários de SSRI que enviaram relatórios voluntários de reações adversas a medicamentos até o início de janeiro de 2018 ao governo do Reino Unido. De forma parecida, dos 300 relatos de casos de disfunção sexual duradoura induzida por medicamentos de vários países recebidos por alguns dos peticionários, 41 referiam-se a usuários de SSRI ou SNIR cujos sintomas somente apareceram ou pioraram substancialmente quando esses medicamentos foram interrompidos [5]. Adicionalmente, uma revisão sistemática de estudos em animais mostrou efeitos consideráveis e persistentes no comportamento sexual após a exposição a um SSRI no início da vida [6].

Os peticionários destacaram dois tipos de disfunção sexual persistente que não estão refletidos na rotulagem dos SSRIs e SNRIs. A primeira, chamada de disfunção sexual pós-SSRI, é caracterizada por anestesia genital (dormência) e orgasmo sem prazer. A segunda condição, chamada transtorno de excitação genital persistente, é caracterizada por uma sensação incessante e incontrolável de excitação nos órgãos genitais sem qualquer sensação de desejo sexual. Ambas as condições tornam "difícil ou impossível o envolvimento em relacionamentos íntimos normais", segundo os requerentes.

O processo da Public Citizen

Os órgãos reguladores internacionais de medicamentos tomaram medidas de acordo com petições semelhantes. Em 2019 e 2021, respectivamente, a Agência Europeia de Medicamentos e a Health Canada revisaram a bula dos SSRIs e SNRIs para advertir que ocorreram relatos de disfunção sexual de longa duração com sintomas persistentes após a suspensão desses medicamentos [7],[8].

Em contraste, a FDA não respondeu à petição de 2018. Portanto, em maio de 2024, a Public Citizen processou a FDA por sua inação [9]. Nesse processo, a Public Citizen representou o Dr. Antonei B. Csoka, um dos cientistas que enviou a petição.

A ação judicial alega que a FDA se comportou de maneira ilegal ao não tomar nenhuma medida em relação à petição e pede que a Corte obrigue a FDA a emitir uma decisão sobre a petição. "A FDA precisa agir em tempo hábil para informar o público sobre os riscos associados ao uso desses medicamentos", disse Michael Kirkpatrick, advogado do Grupo de Litígio da Public Citizen e principal advogado do processo.

O Que Você Pode Fazer

- Se você tiver algum problema de saúde mental, procure primeiro a terapia comportamental. Os SSRIs e SNRIs devem ser reservados para casos severos.
- Se você estiver usando um SSRIs ou SNRIS, ou outro antidepressivo, não reduza a dose ou interrompa o tratamento sem consultar seu médico.
- Se você estiver experimentando sintomas de disfunção sexual e estiver usando ou tiver usado ISRSs ou ISRSNs no passado, não tenha vergonha de discutir sua condição com seu médico.
- Ligue para o seu médico ou procure ajuda médica de emergência, conforme apropriado, se estiver tomando um ISRS ou ISRSN e desenvolver sinais e sintomas da síndrome da serotonina, como confusão, febre alta, pressão arterial elevada, batimentos cardíacos acelerados ou rigidez muscular.

Referências

1. Healy D, Bahrick AS, Ben-Sheetrit J, et al. Citizen petition: Sexual side effects of SSRIs and SNRIs. *Int J Risk Saf Med.* 2018;29(3-4):135-147.
2. Drug profile for SSRIs. Last reviewed April 30, 2024. https://www.worstpills.org/monographs/view/53. Accessed August 5, 2024.
3. Food and Drug Administration. Depression medicines. September 2019. https://www.fda.gov/media/132665/download. Accessed August 5, 2024.

4. Eli Lilly and Company. Label: fluoxetine (PROZAC). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018936%20s112lbl.pdf. Accessed August 5, 2024.
5. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5α-reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med.* 2018;29(3-4):125-134.
6. Simonsen AL, Danborg PB, Gøtzsche PC. Persistent sexual dysfunction after early exposure to SSRIs: Systematic review of animal studies. *Int J Risk Saf Med.* 2016;28(1):1-12.
7. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. June 11, 2019. https://www.ema.europa.eu. Accessed August 5, 2024.
8. Health Canada. Summary safety review - SSRIs and SNRIs. August 5, 2021. https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR00254. Accessed August 5, 2024.
9. Public Citizen. Press release: FDA sued over inaction on citizen petition. May 20, 2024. https://www.citizen.org. Accessed August 5, 2024.

Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3: risco dependente da dose de fibrilação atrial minimizado nos SmPCs

(Omega-3 polyunsaturated fatty acids: dose-dependent risk of atrial fibrillation downplayed in the SmPCs)

Prescrire International 2024; 33 (262): 211

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Tags: omega 3, efeitos adversos do omega 3, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, etil icosapente, fibrilação atrial

- A informação emitida pelas autoridades de saúde europeias e francesas se concentra no risco mais alto de fibrilação atrial apresentado pelos ácidos graxos ômega-3 em uma dose diária de 4 g. De fato, o risco é dependente da dose e aumenta a partir de uma dose diária de 1 g.

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (incluindo o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico) estão presentes nos alimentos, principalmente em peixes gordurosos (como salmão e atum) (1). Um produto que contém etil icosapente, um éster etílico do ácido eicosapentaenoico, é autorizado na União Europeia (UE) sob o nome comercial de Vazkepa°, em uma dose diária de cerca de 2 g. Ele tem uma relação ruim de danos e benefícios (2). Na França, vários produtos contendo ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 são autorizados na dose de 2 a 4 cápsulas moles (ou seja, 2 a 4 g) por dia em certos tipos de hipertrigliceridemia, quando as medidas dietéticas são insuficientes para controlar os níveis sanguíneos de triglicerídeos. Sua autorização para prevenção cardiovascular secundária após infarto do miocárdio foi revogada na UE em 2019, pois sua eficácia nessa situação não foi demonstrada. Os produtos que contêm ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 também são vendidos como suplementos alimentares (1,3,4).

Risco maior de fibrilação atrial a partir de 1 g por dia, já conhecido desde 2021

Além do fato de não ter sido demonstrado que os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 proporcionam qualquer benefício clínico na prevenção cardiovascular primária ou secundária, eles também podem causar transtornos gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia), acne, eczema, elevação das transaminases hepáticas e, às vezes, sangramentos graves. Em 2022, *a Prescrire* relatou os resultados de 2 revisões sistemáticas com metanálises, publicadas em 2021, que mostraram um risco aumentado de fibrilação atrial ou flutter atrial com uma dose de 1 g por dia de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 em pacientes com fatores de risco cardiovascular, em comparação com aqueles que receberam placebo; com doses altas, o risco foi cerca de 50% maior do que com placebo (1,5).

Risco "maior com uma dose de 4 g" por dia: linguagem ambígua, reproduzida nos SmPCs

O Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (The European Medicines Agency, EMA) avaliou os dados de duas outras metanálises com resultados semelhantes, publicadas em 2021 e 2022. Em 2023, o PRAC concluiu que o risco de fibrilação atrial era dependente da dose e "maior com uma dose de 4 g" por dia de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3. Em uma carta aos profissionais de saúde redigida pelas empresas farmacêuticas envolvidas e aprovada pela EMA e pela Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM), a informação sobre o aumento do risco de 1 g por dia não foi mencionado no resumo do título, mas são citadas somente na seção "Histórico" (6-9).

As mudanças nos resumos das características do produto (SmPCs) e nas bulas dos produtos em questão (Omacor°, Vazkepa°) foram aprovadas em nível da UE e consistem no seguinte adicional: "um risco aumentado dependente da dose de fibrilação atrial em pacientes (...) tratados com ésteres etílicos de ácidos ômega-3 em comparação com placebo. O risco observado é maior com uma dose de 4 g/dia". Essa linguagem não deixa claro que o risco começa a aumentar a partir da dose diária de 1 g (10).

O PRAC também aconselhou os profissionais de saúde a informar os pacientes sobre os sintomas indicativos de fibrilação atrial ("tontura, astenia, palpitações ou falta de ar") e que o tratamento deve ser permanentemente suspenso se a fibrilação atrial for desenvolvida (3,6,9).

NA PRÁTICA: Já que os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 não demonstraram sua eficácia na prevenção cardiovascular, não há justificativa para expor os pacientes aos seus efeitos adversos, que incluem um risco dose-dependente de fibrilação atrial, uma causa potencial de derrame. Uma dieta variada do tipo mediterrânea oferece mais benefícios à saúde do que esses produtos para pacientes com histórico de doença cardiovascular (1). A carta aprovada pela EMA e pela ANSM não é informativa o suficiente e não protege adequadamente os pacientes, pois oculta o fato de que o risco de fibrilação atrial aumentar a partir de uma dose de 1 g por dia.

Referências

1. "Oméga-3: fibrillations et flutters auriculaires" *Rev Prescrire* 2022; 42 (466): 596-597.
2. "Icosapent ethyl (Vazkepa°) in cardiovascular prevention" *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 33-35.

3. ANSM “RCP + notice-Omacor” 2 March 2022 + 1 March 2024 + “RCP + notice-Esters éthyliques d’acides oméga 3 EG labo conseil” 28 September 2020 + 29 January 2024.
4. “Omega-3 fatty acids after myocardial infarction: authorisations revoked in the European Union” *Prescrire Int* 2020; 29 (214): 106.
5. “Patients ayant une hyperlipidémie” + “Acides gras oméga-3 polyinsaturés” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
6. ANSM “Esters éthyliques d’acides oméga-3: risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires - Lettre aux professionnels de santé” November 2023: 3 pages.
7. Lombardi M et al. “Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials” *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7 (4): e69-e70.
8. Yan J et al. “The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?” *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29 (suppl 1): zwac056.186.
9. EMA - PRAC “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25 - 28 September 2023” 29 September 2023 + “PRAC assessment report - Omega-3-acid esters - PSUSA/00010312/202301” 22 July 2023: 134 pages.
10. CMDh “Omega 3 acid ethyl esters - CMDh scientific conclusions and grounds for variation amendments - PSUSA 00010312 - version française” October 2023.

FDA Emite Advertência Sobre Rara Mas Grave Lesão Hepática Com O Uso De Fezolinetant [Veozah] Para Ondas de Calor Devido À Menopausa *(FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant [Veozah] For Hot Flashes Due To Menopause)*

Worst Pills, Best Pills. 16 de setembro de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Tags: tratamento da menopausa, fezolinetant, ondas de calor na menopausa, efeitos adversos do fezolinetant, toxicidade hepática, antagonista do receptor de neuroquinina-3, toxicidade hepática

No dia 12 de setembro de 2024, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) emitiu um alerta de segurança [1] para pessoas que tomam o medicamento oral fezolinetant (VEOZAH) [2] para o tratamento de ondas de calor devido à menopausa, porque esse medicamento pode causar lesões hepáticas raras, mas graves. A FDA recomendou que qualquer pessoa que estiver tomando esse medicamento e apresentar sintomas de lesão hepática — como cansaço anormal, vômito, náusea, fezes de cor clara, coceira incomum, icterícia (olhos ou pele amarelados), urina escura e inchaço ou dor no abdômen — deve parar imediatamente de tomar o medicamento e entrar em contato com o seu médico.

Aprovado em maio de 2023, o fezolinetant é um medicamento não hormonal para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a severos (ondas de calor) devido à menopausa [3]. O fezolinetant é um antagonista do receptor de neuroquinina 3; bloqueia um receptor no cérebro que desempenha um papel na regulação da temperatura corporal. Diferentemente da terapia hormonal para sintomas vasomotores, o fezolinetant é aprovado somente para o tratamento de ondas de calor, e não para qualquer outro sintoma da menopausa. É tomado por via oral em um comprimido de 45 miligramas (mg) uma vez por dia. Em maio de 2024, cerca de 28.700 pacientes receberam o fezolinetant em farmácias de varejo dos EUA, de acordo com a notificação de segurança da FDA.

Na edição de maio de 2024 da revista *Worst Pills, Best Pills News* [4], o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen designou o fezolinetant como um medicamento "Não Usar" porque seus benefícios limitados para os sintomas vasomotores não superavam as questões de segurança já conhecidas, como dor abdominal, diarreia, insônia, dor nas costas, afrontamentos (ondas de calor) e resultados elevados nos exames de sangue do fígado [5].

A nova advertência da FDA se soma a uma advertência geral sobre níveis sanguíneos elevados de uma enzima hepática conhecida como transaminase hepática, que foi incluída nas informações de prescrição quando o medicamento foi aprovado. No momento, a FDA exigiu exames de sangue para avaliar a função hepática dos pacientes antes de iniciar a medicação e aos três, aos seis e aos nove meses de tratamento. Agora, a FDA está exigindo exames de sangue mensais nos primeiros três meses de tratamento e, depois, aos seis e aos nove meses de tratamento. Se certos níveis de exames de sangue do fígado estiverem em uma quantidade específica ou acima do limite superior do valor normal para o exame, o medicamento não deve ser iniciado ou deve ser interrompido imediatamente.

A nova advertência é baseada em um caso pós-comercialização que foi relatado ao banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA. De acordo com a FDA, um paciente com resultados normais no exame de sangue do fígado antes do tratamento apresentou resultados elevados no exame de sangue do fígado e sintomas de lesão hepática grave dentro de 40 dias após o início do uso do fezolinetant [6]. Depois que o medicamento foi suspenso, os sintomas do paciente desapareceram gradualmente e os resultados anormais do exame de sangue do fígado voltaram ao normal.

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen recomenda que você não use o fezolinetant para o tratamento de sintomas vasomotores causados pela menopausa. Se você já estiver tomando esse medicamento, certifique-se de fazer os exames de sangue de acompanhamento do fígado nos primeiros três meses de tratamento e, em seguida, novamente aos seis e nove meses de tratamento, e que seu médico o tenha informado sobre os sinais e sintomas de lesão hepática. Se você apresentar sinais e sintomas que possam indicar problemas hepáticos, pare de tomar o fezolinetanto imediatamente e entre em contato com o seu médico.

Para ver a advertência da FDA, visite o seguinte link: https://www.fda.gov/media/181764/download?attachment.

Para ler nossa revisão recente do fezolinetant (VEOZAH) para o tratamento de ondas de calor (sintomas vasomotores), acesse o seguinte link: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595.

Informe quaisquer eventos adversos associados ao fezolinetant (VEOZAH) ao programa MedWatch da FDA, ligando para 1-888-463-6332 ou acessando https://www.fda.gov/MedWatch.

Referências
1. Food and Drug Administration. FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause. September 12, 2024. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due. Accessed September 12, 2024.
2. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf. Accessed September 12, 2024.
3. Food and Drug Administration. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause. May 12, 2023. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause. Accessed September 12, 2024.
4. Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). May 2024. *Worst Pills, Best Pills News*. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595. Accessed September 12, 2024.
5. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216578s003lbl.pdf. Accessed September 12, 2024.
6. Food and Drug Administration. FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause. September 12, 2024. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due. Accessed September 12, 2024.

Reações Adversas

Lesão hepática induzida por medicamentos na América Latina: experiencia de 10 anos da Rede Latinoamericana de DILI (LATINDILI) *(Drug-induced Liver Injury in Latin America: 10-year Experience of the Latin American DILI (LATINDILI) Network)*

Bessone, Fernando et al.

Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2024 (de livre acesso em inglês)
https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(24)00605-0/fulltext
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Tags: medicamentos hepatotóxicos, DILI idiossincrática, lesão hepática induzida por medicamentos

Resumo

Antecedentes e objetivos: A América Latina é uma região de grande interesse para o estudo da apresentação clínica da lesão hepática idiossincrática induzida por medicamentos (DILI). Apresentamos os resultados de uma análise abrangente dos pacientes incluídos na rede LATINDILI ao decorrer de uma década.

Métodos: Analisamos os dados demográficos, a apresentação clínica, as descobertas histológicas e o resultado dos casos de DILI recrutados prospectivamente pela rede LATINDILI. Os medicamentos suspeitos foram classificados de acordo com a classificação Anatômica Terapêutica Química (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*). A causalidade foi avaliada usando a escala Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM).

Resultados: No total, foram analisados 468 casos de DILI idiossincrática (62% mulheres; idade média, 49 anos). A lesão hepatocelular predominou (62%); a icterícia estava presente em 60% dos pacientes e 42% foram hospitalizados. Dos casos, 4,1% tiveram um resultado fatal e 24 pacientes (12%) desenvolveram DILI crônica. As classes de fármacos mais comuns foram os anti-infecciosos sistêmicos (31%), agentes musculoesqueléticos (12%), agentes antineoplásicos e imunomoduladores (11%) e suplementos dietéticos e de ervas (9%). Notavelmente, nenhum dos pacientes com DILI devido a antibacterianos ou imunossupressores teve um resultado fatal. Realmente, a lei de Hy demonstrou ter um valor preditivo específico para cada fármaco, com fármacos antituberculosos, nimesulida e suplementos dietéticos e fitoterápicos associados ao pior resultado, enquanto a DILI causada por amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoína e diclofenaco, que cumpriram a lei de Hy, não teve um resultado fatal.

Conclusão: As características da DILI na América Latina são comparáveis às de outros registros prospectivos. Sendo assim, o padrão dos fármacos responsáveis pela DILI é diferente. Foi observada uma incidência crescente com o uso de suplementos dietéticos e fitoterápicos, com alta taxa de mortalidade, bem como de nimesulida e nitrofurantoína. Portanto, as políticas de saúde pública devem aumentar a conscientização sobre os possíveis efeitos adversos desses compostos.

Novas Evidências de que medicamentos para TDAH Aumentam o Risco Cardiovascular

(New Evidence That ADHD Medications Increase Cardiovascular Risk)

Worst Pills, Best Pills. Outubro de 2024
https://www.worstpills.org/newsletters/view/1624
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Dois recentes estudos observacionais apoiam uma preocupação de longa data de que o uso de medicamentos estimulantes do sistema nervoso central para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) aumenta o risco de doença cardiovascular, um risco que pode persistir mesmo depois que os pacientes pararem de tomar o medicamento. Esses medicamentos incluem metilfenidato (Aptensio, Concerta, Contempla, Daytrana, Jornay, Metadate, Metilina, Quillichew, Quillivant, Relexxii, Ritalina e genéricos), atomoxetina (Strattera e genéricos) e lisdexamfetamina (Vyvanse e genéricos).

Sobre Medicamentos Estimulantes no Tratamento do TDAH

Medicamentos estimulantes são usados há muito tempo para tratar os sintomas do TDAH em crianças, adolescentes e adultos. Eles demonstraram eficácia limitada, porém incerta, especialmente quando são usados em conjunto com psicoterapia e outras intervenções não farmacológicas, incluindo treinamento para pais e professores de crianças distraídas e hiperativas [1=5].

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen classifica a maioria dos medicamentos para TDAH como de Uso Limitado ou Não Usar, dependendo dos princípios ativos e da idade do paciente (não recomendamos o uso desses medicamentos em crianças em idade pré-escolar) [6]. Como o diagnóstico de TDAH é incerto devido à falta de biomarcadores para o transtorno, recomendamos que se obtenha uma segunda opinião antes de iniciar o tratamento médico.

Os medicamentos estimulantes usados para tratar o TDAH apresentam várias preocupações de segurança. As informações de prescrição incluem uma advertência em caixa, a mais séria das advertências emitidas pela Administração de Alimentos e Medicamentos. Para a maioria dos estimulantes, essas advertências em caixa são para uso indevido, que pode levar a transtornos relacionados ao uso de substâncias (incluindo dependência e overdose) [7, 8]. Para a atomoxetina, um inibidor da recaptação de norepinefrina, a advertência em caixa é de ideação suicida em crianças e adolescentes [9].

Outras preocupações comuns de segurança (frequência de pelo menos 5% em ensaios clínicos e frequência aumentada em comparação com placebo) para medicamentos para TDAH amplamente usados incluem dor abdominal superior, diminuição do apetite, dor de cabeça, boca seca, náusea, insônia, ansiedade, tontura, perda de peso, irritabilidade, hiperidrose (suor excessivo), fadiga, constipação, disfunção erétil e hesitação urinária.

Preocupações menos comuns incluem aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, sintomas psicóticos ou maníacos, agressão, priapismo (ereções prolongadas) e retardo de crescimento. Como muitos desses efeitos adversos e precauções estão associados à função cardiovascular, estudos de acompanhamento a longo prazo são importantes; o uso de estimulantes para o TDAH geralmente começa na infância e pode prolongar-se até a idade adulta [10].

Novos Estudos de Observação

Um estudo de 2024 no *JAMA Psychiatry* considerou se o uso de medicamentos para TDAH estava associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica (bloqueio da artéria cardíaca), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral), hipertensão (pressão alta), insuficiência cardíaca, arritmias, doença tromboembólica e doença arterial [11]. Os pesquisadores usaram os bancos de dados nacionais suecos de diagnóstico e tratamento para identificar 278.027 indivíduos entre 6 e 64 anos de idade que, em algum momento entre 2007 e 2020, receberam um novo diagnóstico ou prescrição de TDAH. Com esses bancos de dados, os pesquisadores construíram um estudo de caso-controle que comparou 10.388 indivíduos que desenvolveram um diagnóstico cardiovascular (casos) com 51.672 indivíduos correspondentes (por sexo, idade e tempo do primeiro diagnóstico de TDAH) que não desenvolveram essa doença (controles).

O estudo revelou que um ano ou menos de uso de medicamentos para TDAH não foi associado a um maior risco de doenças cardiovasculares, mas o tempo adicional de uso desses medicamentos aumentou significativamente esse risco. O aumento do risco foi de cerca de 4% por ano de uso de medicamentos ao longo do acompanhamento de 14 anos e de 8% por ano nos três primeiros anos de exposição. A análise foi ajustada para nível de escolaridade, condições médicas (como diabetes) e condições psiquiátricas (como ansiedade, depressão e transtornos relacionados ao uso de substâncias, incluindo dependência de produtos de tabaco).

O estudo *do JAMA Psychiatry* também descobriu que o aumento do risco cardiovascular foi causado principalmente por um risco maior de hipertensão e doença arterial, e não por outras doenças cardiovasculares. Outra descoberta notável foi que o uso da atomoxetina foi associado somente ao aumento do risco cardiovascular no primeiro ano de uso.

Os limites desse estudo são que ele foi um estudo observacional, não um ensaio randomizado, e, portanto, não pôde estabelecer causa e efeito. Ele também não corrigiu a severidade do TDAH ou da dieta, os exercícios e outros fatores de estilo de vida que influenciam o risco de doença cardiovascular.

Um segundo estudo de 2024 no *Journal of the American College of Cardiology* [12] usou os dados de um registro nacional de adultos dinamarqueses (idade média de 31 a 33 anos) que eram usuários novos de medicamentos para TDAH (em sua maioria metilfenidato, atomoxetina e lisdexamfetamina) entre 1998 e 2020. Os identificados foram divididos em três grupos de exposição a medicamentos: (1) Usuários prévios: Somente preencheram suas prescrições de estimulantes nos primeiros seis meses (n=26.357). (2) Usuários de doses baixas: Preencheram as prescrições nos meses 6 a 12 com somente uma ou menos doses de estimulante por dia (n=31.211). (2).Usuários de doses altas: Tomaram mais de uma dose por dia durante os meses 6 a 12 (n=15.696). (3) Um quarto grupo de controle para comparação sem TDAH ou prescrições de estimulantes foi pareado por sexo e por mês e ano de nascimento (n=145.456).

Os resultados avaliados por até 10 anos (o período mediano de acompanhamento foi de 6,5 anos) após o início do tratamento foram síndrome coronariana aguda (doença cardíaca isquêmica), acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Os aumentos no risco absoluto (em comparação com os controles) para qualquer um dos desfechos cardiovasculares foram mais altos no grupo de maior exposição (mais de uma dose por dia), com 3,9%, e mais baixos naqueles que descontinuaram o medicamento dentro de seis meses, com 3,0%, embora nenhuma diferença significativa tenha sido evidenciada para a síndrome coronariana aguda somente.

Quando as análises foram ampliadas para até cinco anos adicionais, incluindo a consideração da exposição cumulativa a estimulantes ao longo do tempo, esses padrões globais de risco cardiovascular elevados e aproximadamente proporcionais à dose persistiram.

Um comentário anexo que, em geral, elogiou o estudo *do Journal of the American College of Cardiology* observou que um ensaio

clínico randomizado para confirmar os efeitos cardiovasculares dos estimulantes é "pouco provável de ser realizado". O comentário concluiu que os efeitos cardiovasculares prejudiciais de tais medicamentos são reais, mas difíceis e caros de detectar no contexto de um ensaio clínico e, portanto, devem ser considerados cuidadosamente por pacientes individuais e seus médicos antes e durante o tratamento com tais medicamentos.

O Que Você Pode Fazer

Se você foi tratado com medicamentos estimulantes para lidar com os sintomas do TDAH, seja proativo em proteger sua saúde cardiovascular, inclusive informando seus médicos sobre seu histórico completo de uso de estimulantes.

Cuidados com a saúde cardiovascular devem influenciar a decisão inicial de usar estimulantes para tratar o TDAH e podem ser de importância clínica por muitos anos após a suspensão do uso de estimulantes.

Referências:

1. Boesen K, Paludan-Müller AS, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 2. Art. No.: CD012857.
2. Lopez PL, Torrente FM, Ciapponi A, et al. Cognitive-behavioral interventions for ADHD in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD010840.
3. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for ADHD in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD007813.
4. Cândido RCF, Menezes de Padua CA, Golder S, Junqueira DR. Immediate-release methylphenidate for ADHD in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013011.
5. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, et al. Methylphenidate for ADHD in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012069.
6. *Worst Pills Best Pills News*. A guide to treatment for ADHD in children and adolescents. December 2021. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1439. Accessed August 2, 2024.
7. Teva Pharmaceuticals. Label: dextroamphetamine saccharate, amphetamine aspartate, dextroamphetamine sulfate, and amphetamine sulfate (ADDERALL). October 2023. https://www.accessdata.fda.gov. Accessed August 2, 2024.
8. Janssen Pharmaceuticals. Label: methylphenidate HCL (CONCERTA). October 2023. https://www.accessdata.fda.gov. Accessed August 2, 2024.
9. Lilly USA. Label: atomoxetine (STRATTERA). January 2022. https://www.accessdata.fda.gov. Accessed August 2, 2024.
10. Zhang L, Li L, Andell P, et al. ADHD medications and long-term risk of cardiovascular diseases. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(2):178-187.
11. Ibid.
12. Holt A, Strange JE, Rasmussen PV, et al. Long-term cardiovascular risk associated with treatment of ADHD in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(19):1870-1882.

Violência Causada por Antidepressivos Ignorado Mais uma Vez por Psiquiatras

(Violence Caused by Antidepressants Ignored Once Again by Psychiatrists)

Peter C. Gøtzsche,

Mad in America, 13 de agosto de 2024
https://www.madinamerica.com/2024/08/violence-caused-by-antidepressants-ignored-once-again-by-psychiatrists/
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Em 2015, seis psiquiatras do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Oxford, no Reino Unido, publicaram o estudo "Depressão e Violência: A Swedish Population Study" (*Depressão* e violência:um estudo populacional sueco) na *Lancet Psychiatry*. Foi um estudo de população total que incluiu 47.158 pessoas com diagnóstico de depressão, pareadas por idade e sexo com 898.454 controles da população geral (1).

Os autores descobriram que "após o ajuste para fatores de vies sociodemográficos, a taxa de probabilidade de crimes violentos foi de 3,0 (IC 95% 2,8-3,3) em comparação com os controles da população geral". Eles concluíram que o risco de crimes violentos aumentou em indivíduos com depressão após o ajuste de fatores familiares, sociodemográficos e individuais e que as diretrizes clínicas devem considerar a recomendação de avaliação de risco de violência em determinados subgrupos com depressão.

Eles também concluíram que a associação entre um diagnóstico de depressão e crimes violentos era independente de potenciais fatores de confusão. Essa conclusão é inválida porque eles não consideraram o fator de vies mais importante em suas análises, o uso de medicamentos para depressão. É um tabu na psiquiatria convencional considerar que os medicamentos psiquiátricos podem causar violência contra a própria pessoa e a outras.

Quando revisamos os relatórios de estudos clínicos de ensaios controlados por placebo, descobrimos que o risco de agressão dobrava com o uso de antidepressivos (taxa de probabilidade de 1,93, intervalo de confiança de 95% de 1,26 a 2,95) (2). As narrativas dos pacientes listaram ameaça de homicídio, ideação homicida, agressão, abuso sexual, ameaça de levar uma arma para a escola, danos à propriedade, socos em objetos domésticos, agressão violenta, ameaças verbalmente abusivas e agressivas e beligerância.

Os eventos suicidas são frequentemente omitidos ou mal codificados nesses ensaios (3). Quando o psiquiatra David Healy e eu revisamos os dois ensaios que levaram à aprovação da fluoxetina em crianças nos EUA, descobrimos que os eventos suicidas estavam ausentes não somente nas publicações, mas também nos relatórios internos do estudo enviados à FDA. Precursores do suicídio ou da violência ocorreram mais frequentemente com a fluoxetina do que com o placebo (4).

Meu grupo de pesquisa também realizou uma meta-análise de ensaios controlados por placebo em voluntários adultos saudáveis usando eventos precursores definidos pela FDA. Descobrimos que os SSRIs e SNRIs dobram o risco de danos relacionados ao suicídio e à violência, e o número de tramentos necessário para causar danos a uma pessoa saudável foi somente 16 (intervalo de confiança de 95% de 8 a 100) (5).

Em nossa pesquisa, não houve problema de vies, pois baseamos ela em ensaios randomizados em que somente um grupo recebeu antidepressivos. Assim, é absolutamente claro que os antidepressivos aumentam o risco de violência, mas os autores não citaram uma análise de 2010 de 1.937 casos de violência enviados à FDA, 387 dos quais eram homicídios (6). Essa análise mostrou que a violência foi relatada com frequência principalmente em relação a comprimidos para depressão, sedativos/hipnóticos, medicamentos para TDAH e um medicamento para o tabagismo que também afeta a função cerebral.

Então, o que os seis psiquiatras disseram sobre o vies? Eles escreveram: "Uma implicação potencial importante de nossas descobertas está relacionada à interpretação dos dados de segurança de medicamentos antidepressivos. Curiosamente, os antidepressivos têm sido associados à automutilação e à violência severa, o que atraiu grande atenção do público e da mídia há uma década. (7) A redução da prescrição de antidepressivos para jovens que aconteceu em seguida não conseguiu reduzir as taxas de automutilação, com evidências recentes sugerindo que, nos EUA, as taxas de automutilação na verdade aumentaram. (8) Embora nosso estudo não tenha relação direta com a associação entre antidepressivos e violência, ele sugere que um diagnóstico de depressão pode confundir a interpretação dos efeitos do tratamento da depressão sobre a violência (e a automutilação). Portanto, os dados de farmacovigilância para antidepressivos precisam ser interpretados com muito cuidado."

Os autores falam de "evidências anedóticas". Isso é gravemente desonesto. A FDA já relatou em 2006 que os remédios para depressão dobram o risco de suicídio, tentativas de suicídio ou preparação para suicídio em pessoas com menos de 25 anos de idade com base em ensaios controlados por placebo e emitiu um Aviso de Tarja Preta. O estudo ao qual os autores se referem quando afirmam que uma queda no uso de antidepressivos levou a um aumento na automutilação é totalmente inconfiável. Não faz sentido que as tentativas de suicídio em jovens tenham aumentado depois que a FDA alertou que os medicamentos para depressão podem aumentar o comportamento suicida. Observei que os autores usaram estatísticas complicadas com termos quadráticos para defender seu ponto de vista e que, em vez disso, deveríamos analisar os gráficos, que eram reveladores. Os envenenamentos e suicídios aumentaram significativamente entre os adolescentes quando o uso dos comprimidos começou a aumentar novamente (9).

Os autores escreveram que as intervenções psicológicas poderiam ser "potencialmente" benéficas para pessoas com alto risco de suicídio. Esse não é somente um potencial benefício. Ele é verdadeiro. Ensaios randomizados mostraram que a psicoterapia para pacientes que tenham tentado suicídio reduz pela metade o risco de outra tentativa de suicídio.

Referências:

1. Fazel S, Wolf A, Chang Z, Larsson H, Goodwin GM, Lichtenstein P. Depression and violence: a Swedish population study. Lancet Psychiatry. 2015 Mar;2(3):224-32. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00128-X. PMID: 26236648; PMCID: PMC4520382.
2. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. BMJ. 2016 Jan 27;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65. PMID: 26819231; PMCID: PMC4729837.
3. Deadly Psychiatry and Organized Denial. By P. C. Gøtzsche . (Pp. 372; ISBN: 978-87-7159-623-6 Soft cover) Copenhagen: People's Press, 2015.
4. Bielefeldt AØ, Danborg PB, Gøtzsche PC. Precursors to suicidality and violence on antidepressants: systematic review of trials in adult healthy volunteers. J R Soc Med. 2016 Oct;109(10):381-392. doi: 10.1177/0141076816666805. PMID: 27729596; PMCID: PMC5066537.
5. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. PLoS One. 2010 Dec 15;5(12):e15337. doi: 10.1371/journal.pone.0015337. PMID: 21179515; PMCID: PMC3002271.
6. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. PLoS Med. 2006;3:e372. doi: 10.1371/journal.pmed.0030372
7. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. BMJ. 2014;348:g3596. doi: 10.1136/bmj.g3596.
8. Gøtzsche PC. Study of study of changes in antidepressant use after FDA warnings is not reliable. BMJ. 2014 Oct 9;349:g5623. doi: 10.1136/bmj.g5623. PMID: 25300434.
9. Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. J R Soc Med. 2017 Oct;110(10):404-410. doi: 10.1177/0141076817731904. PMID: 29043894; PMCID: PMC5650127.

Caftors: depressão, ansiedade, suicídio *(Caftors: depression, anxiety, suicide)*

Prescrire International 2024; 33 (162): 218
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Uma combinação de três moduladores CFTR (ou "caftores"), ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor, é comercializada sob o nome comercial Kaftrio° para uso na fibrose cística, um transtorno genético causado por mutações no gene CFTR. Essa terapia tripla demonstrou eficácia sintomática a curto prazo, particularmente contra sintomas respiratórios, em casos de fibrose cística com pelo menos uma mutação F508del no gene CFTR (1).

Em 2023, uma equipe dos EUA publicou os resultados de uma análise dos registros médicos de 148 adultos com fibrose cística tratados com ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor. Depois de uma média de cerca de 2 anos de tratamento (5 a 43 meses), 31 pacientes tiveram pelo menos uma consulta por transtornos neuropsiquiátricos. Em 16 desses pacientes, o início ou a piora de tais transtornos foi atribuído ao uso combinado de ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (2).

Os transtornos eram: Alterações cognitivas (10 pacientes), como dificuldade na fala, névoa cerebral, problemas de memória ou de atenção/concentração; ansiedade (6 pacientes), incluindo 2 com sintomas de pânico; depressão (6 pacientes); pensamentos suicidas (3 pacientes); sintomas hipomaníacos (3 pacientes); distúrbios do sono, incluindo pesadelos (4 pacientes); fadiga (3 pacientes); assim como preocupações com a imagem corporal

com bulimia (2 pacientes), culpa do sobrevivente (2 pacientes), angústia sobre mudanças na vida relacionadas à melhora da função pulmonar (2 pacientes) e redução da libido (2).

Quinze pacientes receberam medicamentos psicotrópicos. 9 pacientes reduziram a dose da combinação de caftor, 1 alterou o horário em que ela era administrada e 4 pararam de tomar (2 temporariamente e 2 permanentemente) (2).

Em 2022, outra equipe publicou uma análise dos registros médicos de 100 pacientes tratados com caftors, que mostrou que 22 pacientes aumentaram a dose de medicação psicotrópica, acrescentaram uma nova droga psicotrópica ou mudaram o tratamento com drogas psicotrópicas. 23 pacientes relataram novos distúrbios do sono. 2 pacientes pararam de tomar caftors devido à insônia, depressão ou ansiedade (3).

O mecanismo subjacente a esses transtornos não foi estabelecido. Porém, os caftors são lipofílicos e entram facilmente no sistema nervoso central, no qual os receptores CFTR também se encontram. Adicionalmente, in vitro, foi demonstrado que os caftors se ligam ao subtipo 5HT2C dos receptores de serotonina (2,4).

NA PRÁTICA É importante informar aos pacientes que os efeitos adversos dos caftors podem incluir mudanças de humor ou outros transtornos de saúde mental.

Referências

1- Prescrire Editorial Staff "Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio°) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age" Prescrire Int 2023; 32 (249): 151-152.
2- Baroud E et al. "Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor" Pediatr Pulmonol 2023; 58: 1920-1930 + Suppl.: 2 pages.
3- Zhang L et al. "Impact of elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis" Ther Adv Respir Dis 2022; 16: 10 pages.
4- Heo S et al. "Mental status changes during elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor therapy" J Cyst Fibros 2022; 21: 339-343.

Ceftriaxone by the subcutaneous route: severe skin necrosis *(Ceftriaxone by the subcutaneous route: severe skin necrosis)*

Prescrire International 2024; 33 (261): 190
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

● 18 casos de necrose cutânea severa atribuídos à injeção subcutânea de ceftriaxona foram relatados na França entre 1985 e 2022. Em 3 casos, os pacientes requereram tratamento cirúrgico da necrose.

A ceftriaxona é um antibiótico cefalosporínico de "terceira geração", usado na forma injetável (1,2). Em 2014, na União Europeia, o uso de produtos contendo ceftriaxona foi restrito às formas intravenosa ou intramuscular. A via subcutânea não foi mais autorizada, dada a falta de avaliação em seres humanos. Porém, em 2019, na França, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) considerou que "em algumas situações, o clínico pode julgar que a administração subcutânea de ceftriaxona é indispensável (...) desde que [o paciente] ou sua família sejam informados" (tradução do francês para o inglês da Prescrire) (1,3-5).

Um estudo realizado por um centro de farmacovigilância regional francês examinou 18 relatos de necrose cutânea atribuídos à ceftriaxona injetada por via subcutânea, registrados no banco de dados de farmacovigilância francês entre 1985 e julho de 2022 (6). 18 casos de necrose cutânea analisados. A idade média dos pacientes foi de 78,7 anos, e cerca de três quartos deles eram mulheres (6). A ceftriaxona foi usada para tratar infecções pulmonares, gastrintestinais ou do trato urinário, ou a sepse. Em 16 pacientes, a ceftriaxona foi o único medicamento suspeito.

Em 2 pacientes, a ceftriaxona foi combinada com outro medicamento: um aminoglicosídeo ou lidocaína. A dose diária foi de 1 g em 44% dos pacientes e 2 g em 33%, ou seja, em conformidade com a dosagem recomendada no Resumo das Características do Produto (summary of product characteristics, SmPC) francês para o Rocephin° para uso intravenoso ou intramuscular. O solvente usado para a diluição não foi especificado na maioria dos relatórios. Um solvente é incluído na embalagem de alguns produtos contendo ceftriaxona destinados à administração intramuscular, e geralmente contém lidocaína porque a injeção intramuscular é dolorosa (7).

Dependendo do caso, a necrose estava associada a eritema, formação de bolha ou hematoma, ou outras reações locais. Todos os casos foram graves, e 6 pacientes requereram internação hospitalar ou prolongamento da internação. Três pacientes foram operados (6).

O tempo mediano para o início da necrose cutânea foi de 4 dias após o início da exposição (variando do dia da injeção até 16 dias depois). Em sete pacientes, a necrose cutânea apareceu no dia da primeira injeção ou no dia seguinte (6).

O SmPc francês do Rocephin° não adverte sobre os riscos da injeção subcutânea (7). O mecanismo por trás do início da necrose permanece desconhecido. Os autores não especificaram o número de casos de necrose registrados após 2014 (data a partir da qual a via subcutânea não foi mais autorizada na União Europeia) ou após 2019 (quando a ANSM abriu a possibilidade de usar a via subcutânea em determinadas situações).

NA PRÁTICA A via subcutânea: somente em casos raros. Essas observações nos lembram que a ceftriaxona subcutânea expõe os pacientes ao risco de necrose cutânea, adicionalmente aos efeitos adversos comuns às outras vias de administração. Esses casos de necrose às vezes são graves o suficiente para justificar o tratamento cirúrgico. São muito raras as situações clínicas que requerem terapia antibiótica em que a injeção subcutânea é somente a via praticável e em que a ceftriaxona é a melhor opção possível.

Referências selecionadas da literatura da Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Ceftriaxone par voie sous-cutanée: une pratique incertaine très peu évaluée" Rev Prescrire 2020; 40 (436): 107.

2- Prescrire Rédaction "Céphalosporines" Interactions Médicamenteuses. Prescrire 2024.
3- Janosch L et al. "Enquête de pratique sur l'utilisation de la voie sous-cutanée pour administrer des antibiotiques en médecine ambulatoire" Infect Dis Now 2021; 51 (5) Suppl.: S50-S51.
4- Forestier E et al. "Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks" Clin Microbiol Infect 2015; 21 (4): 370-373.
5- ANSM "Lettre aux professionnels de santé – Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019. Ceftriaxone (Rocéphine° et génériques). Rappel sur les voies d'administration" November 2019. Published online at www.ansm.sante.fr 14 April 2021: 2 pages.
6- Pecquet PE et al. "Skin necrosis after subcutaneously administered ceftriaxone: Cases notified to the French national pharmacovigilance database" Poster PS-011 Fundam Clin Pharmacol 2023; 37 (suppl.1): 97 + poster + abstract PS-011: full version 1 page.
7- ANSM "RCP-Rocéphine 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)" 10 November 2023 + "RCP-Rocéphine 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)" 10 November 2023 + "RCP-Ceftriaxone Viatris" 16 February 2022.

Exposição intrauterina a corticosteroides: aumento do risco de infecções severas durante o primeiro ano de vida

(In-utero exposure to corticosteroids: increased risk of serious infections during the first year of life)

Prescrire International 2024; 33 (262): 215

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Um estudo usando bancos de dados de serviços de saúde de Taiwan, incluindo cerca de 2 milhões de crianças, avaliou o risco de infecção associado à exposição intrauterina a um corticosteroide prescrito para prevenir a síndrome da angústia respiratória relacionada ao nascimento prematuro. O risco de internação por uma infecção grave durante o primeiro ano de vida pareceu ser cerca de 25% maior nas crianças expostas.

Em mulheres grávidas com risco de parto prematuro antes de 34 semanas de gestação, o tratamento com corticosteroides (2 injeções intramusculares com 24 horas de intervalo) demonstrou eficácia na prevenção de problemas respiratórios em recém-nascidos (1). Isso aumenta o risco de infecções nessas crianças expostas in utero? Um estudo publicado em 2023 avaliou esse risco em crianças com 3, 6 ou 12 meses de idade, usando bancos de dados de seguros de saúde e de assistência médica de Taiwan. Os autores definiram o grupo exposto como aqueles para os quais um único curso pré-natal de corticosteroides foi prescrito por um obstetra. Em Taiwan, isso geralmente é feito com betametasona intramuscular (IM) (duas doses de 12 mg com 24 horas de intervalo) ou dexametasona IM (quatro doses de 6 mg com 12 horas de intervalo) (2).

Aproximadamente 45.000 gestações expostas a um corticosteroide. Nesse estudo, foram identificados cerca de 2 milhões de filhos únicos, nascidos entre 2008 e 2019. 45.232 crianças haviam sido expostos in útero a esse tipo de terapia com corticosteroides. Aproximadamente 40% das crianças do grupo exposto acabaram nascendo a termo, em comparação com 95% do grupo não exposto (2).

O resultado de interesse foi a incidência de internação de bebês por uma infecção grave durante o primeiro ano de vida (2). Os autores apresentaram resultados ajustados para vários fatores de vies relacionados à gravidez ou ao parto, ao recém-nascido (incluindo idade gestacional e peso ao nascer), ao bebê (acompanhamento pós-natal), aos transtornos maternos e ao status socioeconômico (2).

Risco maior de infecções graves durante o primeiro ano de vida: sepse, gastroenterite, pneumonia. O risco de internação por uma infecção grave foi maior em crianças expostas in utero a um corticosteroide. No geral, durante o primeiro ano de vida, o risco relativo estimado a partir da taxa de risco ajustada (aHR) foi de 1,24 (intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,16-1,32). Esse excesso de risco foi observado em todas as faixas etárias estudadas, ou seja, no 3º, 6º e 12º mês de vida, particularmente para sepse, gastroenterite aguda e pneumonia (2). Com relação a outras infecções graves, o número de casos identificados foi menor e os resultados menos conclusivos (particularmente para pielonefrite), mas não se pode descartar um risco maior.

Os resultados foram semelhantes com a betametasona e com a dexametasona. Adicionalmente, foi realizada uma análise de irmãos em 506.071 famílias, na qual 254.791 crianças expostas in útero foram comparadas a 605.146 irmãos ou irmãs não expostos. Essa análise mostrou um risco maior de internação por sepse nos primeiros 12 meses de vida em crianças expostas, com um aHR de 1,65 (95CI 1,02-2,69) (2). O mecanismo por trás da persistência do risco de infecção quando o corticosteroide não está mais presente no organismo não é conhecido.

NA PRÁTICA A partir de 2024, em casos de ameaça de parto prematuro, a administração de um corticosteroide à mãe demonstrou ser eficaz na redução do risco da síndrome da angústia respiratória neonatal. Porém, essa intervenção aumenta o risco de infecções graves durante o primeiro ano de vida; o efeito em idades posteriores não é conhecido. Quando se considera que os riscos relacionados à prematuridade justificam a administração de um corticosteroide a uma gestante, é importante informar os futuros pais sobre o risco de seu filho desenvolver uma infecção grave e aconselhá-los a ficarem particularmente vigilantes pelo menos durante o primeiro ano de vida da criança.

Referências selecionadas da literatura da Prescrire

1- Prescrire Editorial Staff "Risk of preterm delivery: a single course of antenatal corticosteroids" Prescrire Int 2010; 19 (108): 168-169.
2- Yao TC et al. "Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study" BMJ 2023; 382 (online): 19 pages + Supplementary materials Online Appendix: 21 pages.

Corticosteroides inalados na COPD: infecções pulmonares *(Inhaled corticosteroids in COPD: lung infections)*
Prescrire International 2024; 33 (261): 192
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Em 2023, um estudo usando bancos de dados de saúde dinamarqueses investigou o risco de infecção pulmonar por Moraxella catarrhalis em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) tratados com um corticosteroide inalado (1). A M. catarrhalis é uma das bactérias mais comumente responsáveis pela infecção que leva a uma exacerbação da COPD (1,2).

Nesse estudo, os pacientes foram considerados como tendo uma infecção clínica por M. catarrhalis se tivessem sido internados ou se tivessem recebido uma prescrição de antibiótico durante o período entre 7 dias antes e 14 dias depois de terem um exame de cultura do trato respiratório inferior positiva para M. catarrhalis (1).

A exposição aos corticosteroides foi expressa em doses equivalentes de budesonida. A exposição baixa foi definida como uma dose equivalente de budesonida inferior a 328 microg por dia, a exposição moderada como uma dose entre 328 e 821 microg por dia e a exposição alta como uma dose superior a 821 microg por dia (1).

18.867 pacientes com COPD foram incluídos, dos quais 521 tiveram um exame de cultura positivo para M. catarrhalis durante o período médio de acompanhamento de 332 dias. 455 pacientes desenvolveram uma infecção clínica conforme definido acima, 309 dos quais foram internados e 258 receberam uma prescrição de antibiótico (1).

Depois de ajustar para vários fatores de risco, os pacientes expostos às doses mais altas de um corticosteroide inalado tiveram um risco de infecção clínica por M. catarrhalis até 3 vezes maior do que os pacientes não expostos (taxa de risco [HR] 2,8; intervalo de confiança de 95% [95CI] 2,1-3,8; diferença estatisticamente significativa). Mesmo doses baixas foram associadas a um risco maior (HR 1,6; IC95% 1,2-2,3) (1). O risco pareceu ser dose dependente.

NA PRÁTICA Este estudo é um alerta para o fato de que os corticosteroides, inclusive as formulações inaladas, são imunossupressores que apresentam risco de infecção. Um corticosteroide inalatório reduz o risco de internação relacionado às exacerbações da COPD, mas, considerando o aumento do risco de infecção, ele deve ser usado somente para sintomas persistentes e na menor dose eficaz.

Referências

1- Johnsen RH et al. “Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with Moraxella catarrhalis in patients with chronic obstructive pulmonary disease” BMJ Open Respir Res 2023; 10: e001726, 8 pages.
2- Prescrire Rédaction “Bronchopneumopathie chronique obstructive” Premiers Choix Prescrire, updated November 2022: 9 pages.

Antídotos para overdose de opiáceos a serem evitados: Naloxona em dose alta e sprays nasais de Nalmefene
(Opioid Overdose Antidotes to Avoid: High-Dose Naloxone and Nalmefene Nasal Sprays)
Worst Pills, Best Pills. Setembro de 2024
https://www.worstpills.org/newsletters/view/1618
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

A naloxona (Kloxxado, Narcan, Rextovy, Rezenopy, Rivive e genéricos) pode ser um antídoto que salva vidas em caso de overdose de opióides. A naloxona funciona mimetizando os opioides, bloqueando assim seu efeito contínuo e potencialmente fatal no sistema nervoso.

Recentemente, a FDA aprovou dois medicamentos adicionais para o transtorno de uso de opióides, ambos em formulações de spray nasal. Um dos medicamentos é a naloxona em dose alta e o outro é um derivado da naloxona conhecido como nalmefeno (OPVEE). Apesar de eficazes, nem a naloxona em dose alta nem o nalmefeno devem ser considerados tratamentos preferenciais para overdose de opióides. O spray nasal de naloxona, vendido sem receita, é uma opção mais segura. As novas formulações são mais caras, geralmente não são mais eficazes e podem desencadear uma abstinência mais longa e mais intensa.

Sobre a naloxona e o nalmefeno
Em 1971, a FDA aprovou pela primeira vez a naloxona como antídoto para overdose de opioides [1]. Em 1995, o nalmefeno foi aprovado pela primeira vez para a mesma indicação [2]. O nalmefeno é quase idêntico em estrutura ao naloxona, exceto por duas mudanças relativamente pequenas no agrupamento químico. Em doses semelhantes, o nalmefeno se liga aos receptores de opióides por um período de tempo mais longo do que a naloxona.

Quando aprovados pela primeira vez, tanto a naloxona quanto o nalmefeno estavam disponíveis somente como formulação injetável. As formulações de naloxona em spray nasal de venda sem prescrição são um avanço importante para os medicamentos de reversão de overdose de opióides, conforme discutido na edição de novembro de 2023 da Worst Pills, Best Pills News [3]. O spray nasal de nalmefeno, porém, está disponível somente com receita médica. O spray nasal Nalmefene foi aprovado pela primeira vez pela FDA em maio de 2023[4] e tinha um preço médio de atacado de $59 por dose de 2,7 miligramas (mg) [5]. O produto é aprovado para uso em resposta imediata a uma overdose de opióides conhecida ou suspeita em pessoas com 12 anos ou mais, em conjunto conforme necessário com a reanimação cardiopulmonar e repetidamente conforme necessário para obter uma resposta (movimento, verbalizações) que inclui restauração da respiração para um mínimo de aproximadamente 12 inspirações por minuto [6].

A assistência médica de emergência deve ser acionada imediatamente após a administração da primeira dose, como no caso do uso da naloxona. Os cuidados pós-overdose geralmente

não requerem internação, mas devem incluir aconselhamento sobre transtorno de uso de substâncias e encaminhamento para tratamento, incluindo o possível início do tratamento com buprenorfina.

As doses de naloxona em spray nasal de venda sem prescrição (Narcan, Rivive e genéricos) são de 3 a 4 mg cada. Versões do spray nasal (Kloxxado) vendidos somente com prescrição médica, que fornecem o dobro dessas doses ou mais, foram aprovadas recentemente. Em 2021, a FDA aprovou um spray de 8 mg ao preço de $75 por doce [7]. Em abril de 2024, a agência aprovou um spray de 10 mg (Rezenopy; preço não disponível) [8].

Segurança e eficácia comparadas
As bulas dos medicamentos naloxona em dose alta e nalmefeno spray nasal têm advertências quase idênticas. As preocupações com o tratamento imediato de ambos incluem depressão respiratória recorrente (respiração lenta ou ausente), eficácia limitada para reverter a overdose causada pela buprenorfina (um tratamento comum para o transtorno do uso de opióides), sintomas graves de abstinência e eventos cardiovasculares. Quando o nalmefeno é usado, a reintrodução de opióides para aliviar os sintomas de abstinência pode levar a uma overdose inesperada. O nalmefeno não é o medicamento de primeira escolha para reverter a overdose de opióides, porque a naloxona é normalmente eficaz e porque a meia-vida do nalmefeno no corpo é mais longa do que a da naloxona [9].

Apesar de o nalmefeno ter sido desenvolvido como uma alternativa de ação mais rápida e prolongada à naloxona, esses atributos também aumentam o risco de abstinência intensa e prolongada [10]. Apesar da potência dos opióides sintéticos agora muito comuns, como o fentanil, as doses padrão de naloxona geralmente são suficientes para reverter uma overdose [11]. A naloxona em doses altas é mais cara e é geralmente necessária.

Custo, acessibilidade e estigma
A demanda pelo spray nasal de naloxona tem sido substancial: Pelo menos 20 milhões de doses de venda sem prescrição médica ou com prescrição médica foram distribuídas por uma única empresa em 2023, de acordo com um relatório recente da NBC News [12]. Porém, o lançamento do spray nasal de naloxona de venda sem prescrição tem sido inconsistente; muitas farmácias não têm vendido o medicamento ou o colocaram em locais que estavam escondidos dos consumidores. Lojas de conveniência e postos de gasolina podem não ter o produto.

Uma caixa com duas doses de spray nasal de naloxona de venda sem prescrição custa cerca de $45; previamente, alguns centros de saúde comunitários ou seguradoras ofereciam o medicamento de prescrição gratuitamente. Embora a naloxona de venda sem prescrição seja uma questão de saúde pública óbvia, a especulação aumentou o preço desse medicamento que salva vidas, cuja fabricação custa somente centavos por dose, de acordo com um comentário recente na STAT News [13].

Esse comentário de especialista também apontou a resistência de mitos estigmatizantes que podem desestimular o uso da naloxona, como a desinformação que sugere que os medicamentos de reversão de opioides aumentam o consumo de opióides.

O Que Você Pode Fazer
Manter um estoque pronto de naloxona é recomendado para pessoas (ou qualquer pessoa próxima a uma pessoa) com risco substancial de overdose de opióides, incluindo pessoas que usam opióides ilegalmente ou como tratamento para um transtorno de uso de substâncias. É pouco provável que um indivíduo seja capaz de autoadministrar a naloxona durante uma overdose.

Os sinais de overdose de opióides incluem ausência de reação, respiração fraca, claudicação, lábios azuis, batimentos cardíacos lentos ou irregulares ou pupilas dilatadas [14, 15]. A naloxona deve ser administrada a qualquer pessoa que esteja sofrendo uma overdose de opióides reconhecida ou suspeita; doses adicionais podem ser necessárias se a pessoa não responder em dois ou três minutos ou se responder e depois entrar em depressão respiratória [16, 17].

Os sprays nasais são administrados inserindo o tubo que contém o medicamento levemente em uma narina do indivíduo afetado e pressionando o botão. Não force o botão; empurre-o somente depois que ele tiver sido inserido no nariz. Imediatamente após a administração da primeira dose, ligue para o serviço de emergência médica.

Uma pessoa reanimada pela naloxona pode apresentar agitação, náusea, vômito, diarreia, bocejos, lágrimas e corrimento no nariz, assim como outros sintomas de abstinência de opioides [18]. Função cardiovascular anormal, comportamento violento e um desejo por drogas também podem ocorrer.

Referências

1. Summit Biosciences Inc. Label: naloxone hydrochloride nasal spray (REZENOPY). April 2024 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215487s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
2. Opiant Pharmaceuticals. Label: nalmefene nasal spray (OPVEE). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217470Orig1s000.pdf. Accessed July 4, 2023.
3. Over the counter availability of naloxone(NARCAN) nasal spray. Worst Pills, Best Pills News.November 2023. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1567. Accessed June 25, 2024.
4. U.S. Food and Drug Administration. Information about naloxone and nalmefene. https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-naloxone-and-nalmefene. Accessed July 9, 2024.
5. Nalmefene: drug information. UpToDate. June 2024.
6. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. UpToDate. May 2024.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves higher dosage of naloxone nasal spray to treat opioid overdose. April 30, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-higher-dosage-naloxone-nasal-spray-treat-opioid-overdose. Access July 9, 2024.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA roundup: April 23, 2024. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-april-23-2024. Accessed July 9, 2024.
9. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. UpToDate. May 2024.
10. The Associated Press. A new nasal spray to reverse fentanyl and other opioid overdoses gets FDA approval. May 23, 2023.

https://www.npr.org/2023/05/22/1177597319/fda-approves-opvee-naloxone-opioid-overdose-fentanyl. Accessed July 5, 2025.
11. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. UpToDate. May 2024.
12. Miller SG, Lovelace B. Where's the Narcan? At pharmacies across the U.S., the OTC antidote can be hard to find. NBC News, Health & Medical Unit. March 11, 2024. https://www.yahoo.com/news/wheres-narcan-pharmacies-across-u-110000394.html. Accessed June 28, 202
13. Stoltman JJK, Terplan M. OTC naloxone is a baby step toward making the life-saving medication accessible. STAT+. April 17, 2023.
14. Food and Drug Administration. Access to naloxone can save a life during and opioid overdose. Undated. https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/access-naloxone-can-save-life-during-opioid-overdose. Accessed September 18, 2023.
15. Strang J, McDonald R, Campbell G, et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. Drugs.2019;79(13):1395-1418.
16. Emergent. Label: naloxone (Narcan). 2023.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208411Orig1s006lbl.pdf. Accessed September 18, 2023.
17. So many loved one can still be saved. Revive.com. https://rivive.com/. Accessed September 18, 2023.
18. Strang J, McDonald R, Campbell G et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. Drugs.2019;79(13):1395-1418.

Interações

Interações medicamentosas importantes para o anticoagulante Apixaban [ELIQUIS]

(Important Drug Interactions for the Blood Thinner Apixaban [ELIQUIS])
Worst Pills, Best Pills. Setembro de 2024
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(2)

Os pacientes que estiverem tomando o anticoagulante apixaban (ELIQUIS) devem estar cientes de que esse medicamento tem interações clinicamente importantes e potencialmente perigosas com muitos outros medicamentos. O apixaban pertence a uma classe de medicamentos denominados anticoagulantes orais de ação direta (direct-acting oral anticoagulants, DOACs). A FDA aprovou o apixaban pela primeira vez em 2012 para diminuir o risco de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica (um coágulo de sangue alojado dentro de um vaso sanguíneo) em pacientes com fibrilação atrial não valvular (tipo comum de ritmo cardíaco irregular não causado por um problema na válvula cardíaca) [1]. Subsequentemente, foi aprovado para tratar e reduzir o risco de recorrência de trombose venosa profunda (um coágulo de sangue em uma veia grande, geralmente na perna) e embolia pulmonar (que ocorre quando um coágulo de sangue bloqueia uma das artérias dos pulmões). Em pacientes submetidos à cirurgia de substituição de quadril ou de joelho, o apixaban também é indicado para reduzir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. O apixaban está disponível em doses de 2,5 ou 5 miligramas e é tomado por via oral duas vezes ao dia.

Baseado em uma revisão recente dos dados de eficácia e segurança na edição de abril de 2024 da Worst Pills, Best Pil News, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen alterou nossa designação de apixabana de Não Usar para Uso Limitado [2]. Designamos todos os outros DOACs, incluindo rivaroxabana (XARELTO) e dabigatrana (PRADAXA e genéricos), como Não Usar porque as diversas preocupações de segurança associadas a esses medicamentos excedem seus benefícios.

Interações medicamentosas do apixaban
Embora as interações que ocorrem quando dois medicamentos são tomados juntos (interações medicamentosas) sejam relativamente comuns para todos os medicamentos, os pesquisadores estimam que a maioria dos pacientes com fibrilação atrial tratados com um anticoagulante oral tomará pelo menos um outro medicamento que interage com o anticoagulante [3]. Essas interações ocorrem com mais frequência em idosos, naqueles que têm vários problemas de saúde e naqueles que tomam vários medicamentos concomitantemente (ao mesmo tempo) [4].

As duas interações medicamentosas mais preocupantes para os DOACs são com medicamentos que aumentam a ação do apixaban (causando sangramento) ou diminuem seus efeitos (causando eventos trombóticos) [5]. É importante observar que, embora essas sejam as principais preocupações para todos os DOACs, existem algumas diferenças entre os medicamentos dessa clase [6]. Este artigo discutirá as interações medicamentosas somente do apixaban.

Medicamentos que aumentam o risco de sangramento
Todos os anticoagulantes podem aumentar o risco de sangramento grave ou com risco de morte [7, 8] Esse risco é particularmente alto quando o apixaban é tomado junto com outros medicamentos que também podem causar sangramento, como outros anticoagulantes (incluindo varfarina [JANTOVEN e genéricos]) ou antiplaquetários (como aspirina [BAYER e genéricos]) [9]. Adicionalmente, vários outros medicamentos podem inibir (ou desacelerar) certas enzimas hepáticas responsáveis pela metabolização da apixabana, incluindo anti-inflamatórios não esteróides, antidepressivos e antifúngicos. [10] Quando esses medicamentos são tomados concomitantemente com a apixabana, eles podem aumentar a concentração sanguínea do apixaban, levando a um maior risco de sangramento. Exemplos de medicamentos de via oral que podem aumentar o risco de sangramento do apixaban são mostrados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1. Exemplos de medicamentos de via oral que podem aumentar o risco de exposição ao Apixaban e sangramento [11,12]

Nome Genérico	Nome(s) de marca	Classe de Droga
amiodarona*	Pacerone e genéricos	Medicamento para Arritmia
atazanavir	Reyataz e genéricos	Medicamento antiviral para infecção por HIV
darunavir	Medicamento antiviral para infecção por HIV	Medicamento antiviral para infecção por HIV
dronedarona	Multaq e genéricos	Medicamento para Arritmia
fluconazole	Diflucan e genéricos	Medicamento antifúngico
itraconazole*	Sporanox, Tolsura e genéricos	Medicamento antifúngico
naproxen	Aleve, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn, e genéricos	Anti-inflamatório não esteróide
posaconazole	Noxafil e genéricos	Medicamento antifúngico
voriconazole	Vfend e genéricos	Medicamento antifúngico

†Produtos combinados de marca que contêm outros princípios ativos não estão inclusos.
*Designado como Uso Limitado pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
**Designado como Não Usar pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
***Designado como Não Usar Exceto para Infecções Fúngicas Graves pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen

Medicamentos que aumentam o risco de eventos trombóticos

Alguns outros medicamentos induzem (ou estimulam) enzimas do fígado, como o citocromo P450 3A4, que reduzem os níveis sanguíneos de apixaban, fazendo com que o medicamento seja menos eficaz no tratamento ou na prevenção de coágulos sanguíneos e derrames [13, 14]. Os medicamentos que reduzem a eficácia do apixaban incluem certos antibióticos e medicamentos anticonvulsivos, assim como o suplemento de erva de São João. É importante notar que, embora certos medicamentos, como a carbamazepina (CARBATROL, EPITOL, EQUETRO, TEGRETOL, TERIL e genéricos) e a fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK e genéricos), diminuam os níveis sanguíneos de apixabana, esse risco é muito maior com outros DOACs, como dabigatran e rivaroxabán [15].

Exemplos de medicamentos orais que podem diminuir os níveis sanguíneos do apixabana e aumentar o risco de eventos trombóticos são mostrados na Tabela 2, abaixo.

Tabela 2. Exemplos de medicamentos orais que diminuem a exposição ao apixaban e aumentam o risco de eventos trombóticos [16, 17]

Nome Genérico	Nome(s) de Marca	Classe de Droga
apalutamida	Erleada	Medicamento para câncer de próstata
enzalutamida	Xtandi	Medicamento para câncer de próstata
primidona	Mysoline e genéricos	Anticonvulsivo
rifampin	Rimactane e genéricos	Antibiótico/Medicamento para Tuberculose
topiramato*	Eprontia, Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR, e genéricos	Anticonvulsivo/ Medicamento para prevenção de enxaqueca

†Produtos combinados de marca que contêm outros princípios ativos não estão inclusos.
*Designado como Uso Limitado pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
**Designado como Não Usar pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
***Designado como Não Usar Exceto para Infecções Fúngicas Graves pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen

O Que Você Pode Fazer

Se você estiver sendo tratado com apixaban ou precisar de tratamento com esse medicamento ou outro anticoagulante, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico para identificar interações medicamentosas potencialmente significativas. Nunca interrompa qualquer anticoagulante sem antes falar com seu médico, pois isso pode aumentar o risco de desenvolver coágulos sanguíneos ou um derrame. Se estiver tomando um medicamento que interage com o apixaban, seu médico pode recomendar a interrupção ou o ajuste da dosagem do medicamento que tenha interação ou do apixaban, ou pode aconselhá-lo a tomar outro medicamento, como a varfarina. Esteja ciente de que os medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com o apixaban.

Referências

1. Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
2. The blood thinner apixaban (Eliquis): an update. Worst Pills, Best Pills News. April 2024. https://www.worstpills.org/newsletters/view/1589. Accessed July 9, 2024.
3. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022;15(6):e007956.
4. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. Pharmaceutics. 2022;14(6):1120.
5. Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.

6. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. Pharmaceutics. 2022;14(6):1120.
7. Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
8. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1341-1350.
9. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022;15(6):e007956.
10. Terrier J, Gaspar F, Fontana P, et al. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: practical recommendations for clinicians. Am J Med. 2021;134(8):939-942.
11. Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
12. IBM Micromedex. Drug interactions. http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch. Search term: "apixaban." Accessed July 9, 2024.
13. Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
14. Terrier J, Gaspar F, Fontana P, et al. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: practical recommendations for clinicians. Am J Med. 2021;134(8):939-942.
15. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice. Pharmaceutics. 2022;14(6):1120.
16. Bristol Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s034lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
17. IBM Micromedex. Drug interactions. http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch. Search term: "apixaban" Accessed July 9, 2024.