

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

*Boletim eletrônico para promover acesso
e uso apropriado de medicamentos*

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volume 1, Edição 1, Fevereiro de 2024



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, Espanha

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Comunicadores

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, Espanha
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
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, Espanha
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, Espanha
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: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10674380>

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)

Novidades sobre a Covid

Tentamos melhorar a rotulagem da vacina contra a COVID - a FDA disse “não, obrigado” Doshi P, Wastila L, Witczak K,	1
A CDC e a FDA identificam sinal preliminar de segurança da vacina contra a COVID-19 para pessoas com 65 anos de idade ou mais FDA, 31 de maio 2023	2

Solicitações e Retiradas do Mercado

Mero Macho. Saúde pública retira todos os produtos Mero Macho do mercado por conterem o ingrediente ativo do Viagra. EFE	3
---	---

Solicitações e Mudanças na Rotulagem

A FDA atualiza as advertências para melhorar o uso seguro de estimulantes prescritos para tratar o TDAH e outras condições FDA, 11 de maio de 2023	4
A FDA atualiza a informação sobre a prescrição de todos os analgésicos opióides para oferecer orientações adicionais sobre o seu uso seguro FDA, 13 de abril de 2023	10
Clormadinona, nomegestrol: risco de meningioma é adicionado às recomendações de prescrição de produtos anticoncepcionais Rev Prescrire 2023; 32 (248): 130	20
GLP-1. Petição Cidadã (Citizen Petition) à FDA sobre o rótulo de medicamentos análogos de GLP-1 Neal D. Barnard, 20 de junho de 2023	21
Isotretinoína. MHRA. Isotretinoína (Roaccutane): novas medidas de segurança serão introduzidas nos próximos meses, incluindo supervisão adicional no início do tratamento em pacientes com menos de 18 anos de idade. DTB 2023;16:1.	23

Reações Adversas

Insonia induzida por medicamentos Worst Pills, Best Pills, março de 2023	24
Medicamentos que provocam sensibilidade à luz solar Worst Pills, Best Pills, junho de 2023	27
Risco infeccioso dos fármacos sintéticos usados em doenças inflamatórias imunomediadas. Patricia Garcia, Amaya Arrondo, Maria de Miguel	29
Ácido tranexâmico para menorragia: trombose e embolia Rev Prescrire 2023; 32 (247): 106	29
Amoxicilina e cefalosporinas de terceira geração. Nefrotoxicidade da amoxicilina e das cefalosporinas de terceira geração: Uma Avaliação Atualizada Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.	30
Apetamina — Um produto importado ilegalmente para ganhar peso e melhorar a aparência física FDA, 27 de abril de 2023	30
Resumo de notícias: FDA alerta que medicamento para osteoporose pode estar relacionado a hipocalcemia grave em alguns pacientes Worst Pills, Best Pills., abril de 2023	31

As gliptinas para o diabetes tipo 2, designadas como "Não usar", têm aumentam o risco de inflamao da vesícula biliar. Worst Pills, Best Pills, março de 2023	32
Ibrutinib: aumento no risco de morte súbita Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104-105	33

Interaes

Interaes medicamentosas importantes de o medicamento Felodipino para hipertensão Worst Pills, Best Pills, abril de 2023	34
Interaes medicamentosas e alimentares de o medicamento para tireoide Levotiroxina Worst Pills, Best Pills, março de 2023	36
Interaes medicamentosas importantes de o medicamento supressor de ácido estomacal Rabeprazol (ACIPHEX) Worst Pills, Best Pills, junho de 2023	38
Interaes medicamentosas importantes de o medicamento antifúngico voriconazol Worst Pills, Best Pills, maio de 2023	40
Cuidado com as combinaes perigosas de medicamentos para resfriado de venda livre e medicamentos prescritos - dois especialistas em farmacoepidemiologia explicam os riscos Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González	43
Medicamentos que não se devem consumir com cannabidiol Salud y Fármacos	45

Precaues

Maior risco de sintomas de abstinência de antidepressivos Worst Pills, Best Pills, maio de 2023	46
Abuso de olanzapina e de quetiapina Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104	47
O uso ps-cirúrgico de gabapentina aumenta o risco de delírio, de uso de antipsicóticos e de pneumonia Worst Pills, Best Pills, junho de 2023	48
Paracetamol, gravidez e desregulao endócrina urogenital: estudos inconclusivos Rev Prescrire 2023; 32 (247): 102-103	50
Efeito da aspirina de baixa dose versus placebo na incidência de anemia em idosos: uma análise secundária do estudo "A aspirina na reduo de eventos em idosos". McQuilten ZK, Phuong Thao LT, Pasricha SR et al.	52
O metilfenidato é um tratamento eficaz para crianças e adolescentes com transtorno de déficit de ateno e hiperatividade (TDAH) e causa efeitos indesejados? Storeb OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J, Skoog M et al	52

Outros Temas de Farmacovigilância

OMS. Lista de substâncias que podem causar dependência OMS, 1 de junho de 2023	53
---	----

Novidades sobre a Covid

Tentamos melhorar a rotulagem da vacina contra a COVID - a FDA disse “não, obrigado”

(We tried to improve COVID vaccine labeling — the FDA said ‘no thanks’)

Doshi P, Wastila L, Witczak K,

The Hill, 9 de junho de 2023

<https://thehill.com/opinion/healthcare/4037145-we-tried-to-improve-covid-vaccine-labeling-the-fda-said-no-thanks/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: pandemia, Covid, política da FDA, FDA não responde a critérios técnicos, informação ao cidadão sobre as vacinas, resposta à pandemia, vacinas para Covid, eventos adversos devido às vacinas de Covid, rótulos incompletos de medicamentos.

Tentamos melhorar a rotulagem da vacina contra a COVID - a FDA disse “não, obrigado”.

Os profissionais de saúde confiam na rotulagem dos produtos para obter informações precisas, imparciais e atualizadas sobre os produtos médicos. Mas os rótulos atuais aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para as vacinas contra a COVID-19 da Pfizer e da Moderna são obsoletos, enganosos e estão fora de sintonia com os órgãos reguladores de outros países. Independentemente do que se pensava sobre as primeiras vacinas, as pessoas agora estão sendo vacinadas indefinidamente com poucas informações confiáveis sobre os avanços científicos.

Tomemos como exemplo a incerteza contínua sobre se as vacinas reduzem a transmissão viral. Pedimos à FDA que esclarecesse na rotulagem que não há evidências substanciais de que as vacinas de RNAm reduzam a transmissão viral. Essa foi uma solicitação fácil - a FDA declarou repetidamente que a eficácia contra a transmissão permanece não comprovada. A agência afirmou isso em dezembro de 2020, quando as vacinas foram autorizadas pela primeira vez, e novamente em agosto de 2021, quando aprovou totalmente a vacina da Pfizer. Atualmente a agência ainda declara em seu site "Embora se espere que esse seja o caso, a comunidade científica ainda não sabe se a vacina Comirnaty reduzirá essa transmissão."

A transmissão viral é apenas uma das várias questões relacionadas a vacinas para as quais a FDA não atualizou a rotulagem do produto.

Em janeiro, vários de nós - atuais e ex-conselheiros da FDA e acadêmicos de todo o país - tentaram corrigir esse problema solicitando à FDA que fizesse alterações críticas nos rótulos oficiais dos produtos. Porém, quatro meses depois, em uma carta de resposta de 33 páginas, a agência negou quase todas as solicitações.

Ao fazer isso, a FDA não seguiu o exemplo dos órgãos reguladores de outros lugares, inclusive da Europa e do Japão. Por exemplo, citamos o fato de o órgão regulador europeu ter acrescentado o sangramento menstrual intenso às informações do produto como uma possível reação adversa à vacina. A resposta da FDA foi uma versão sofisticada de "quem se importa!" "As expectativas e regulamentações das agências reguladoras estrangeiras com relação à rotulagem de produtos podem ser diferentes das da FDA dos EUA", escreveu a agência. A FDA também disse que a Agência Europeia de Medicamentos não havia comprovado a causalidade com relação a esse evento adverso.

A FDA também não alertou sobre o risco documentado de morte súbita, embora a miocardite seja agora um evento adverso bem reconhecido, principalmente entre homens jovens. Para apoiar a inclusão de "morte súbita" na rotulagem do produto, apontamos vários estudos de autópsia sobre miocardite letal associada à vacinação. (Desde nossa petição, outro estudo desse tipo, com autoridades de saúde pública coreanas como coautores, foi publicado na última sexta-feira e encontrou oito casos de morte súbita cardíaca atribuíveis à miocardite relacionada à vacinação contra a COVID-19).

A FDA rejeitou novamente nossa solicitação, argumentando que as evidências "não são suficientes para demonstrar uma associação causal entre morte cardíaca súbita e vacinação", declarando que "causas alternativas de morte podem não ser aparentes na autópsia".

A legislação federal exige que a rotulagem do produto liste as reações adversas que os consumidores podem apresentar. Obviamente, nem todos os tipos de eventos adversos relatados no período pós-comercialização precisam ser listados no rótulo (alguns podem ser fortuitos), mas sim "apenas os eventos adversos para os quais há alguma base para acreditar que exista uma relação causal".

Desta forma, pedimos à FDA que acrescentasse sete tipos de eventos adversos à rotulagem do produto: síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-P), embolia pulmonar, morte súbita cardíaca, distúrbios neuropáticos e autonômicos, diminuição da concentração de esperma, sangramento menstrual intenso e detecção de RNAm da vacina no leite materno. Para cada um desses casos, há alguma base para acreditar que existe uma relação causal. Em relação ao SIM-P - evento médico grave que requer hospitalização, um estudo publicado pelos autores do CDC e da FDA identificou seis crianças que desenvolveram SIM-P após a vacinação e que não poderia ser explicado por outra causa que não a vacinação. (As crianças não tinham evidência de infecção por SARS-CoV-2, histórico anterior de SIM-P ou diagnósticos alternativos).

A FDA rejeitou nossa solicitação, mais uma vez argumentando que a causalidade não havia sido estabelecida de forma definitiva. Em outras palavras, a FDA não está seguindo suas próprias regras. Ao se recusar a adicionar esses eventos adversos ao rótulo, a FDA invoca o mais rigoroso dos padrões (demonstrar a causalidade), contradizendo a lei federal que exige o uso do padrão "alguma base para acreditar".

É possível que a FDA não tenha lido a parte da lei federal que deixa claro que "uma relação causal não precisa ter sido definitivamente estabelecida" antes da advertência? Certamente,

explicações alternativas para reações adversas observadas devem sempre ser consideradas. Mas a prova de 100% de causalidade é um padrão quase impossível de ser cumprido, e o padrão de evidência de "alguma base para acreditar" foi amplamente cumprido pelas publicações revisadas por pares que citamos.

Quanto ao fato das vacinas bloquearem ou não a transmissão viral, achamos que é bastante óbvio que há uma grande confusão pública sobre o que as vacinas podem ou não fazer. Destacamos as mensagens da liderança em saúde pública. Anthony Fauci, até recentemente diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, declarou que a vacina transforma os indivíduos em "becos sem saída" para o vírus e Rochelle Walensky, diretora dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), declarou que "as pessoas vacinadas não são portadoras do vírus".

Essas mensagens criam um mal-entendido generalizado sobre o que exatamente esses produtos podem ou não fazer, e pedimos à FDA que usasse a rotulagem do produto para ajudar a esclarecer as coisas.

A FDA rebateu, alegando que escolhemos "declarações seletivas" ao citar Fauci e Walensky. "Sua petição também não leva em conta as declarações contrárias feitas por alguns desses funcionários", afirmou a resposta. "O Dr. Fauci declarou que as vacinas não foram desenvolvidas para proteger contra a infecção, e o Dr. Walensky declarou que as altas cargas virais em indivíduos vacinados 'sugerem um risco maior de transmissão'". Enquanto isso, o site do CDC ainda informa às pessoas que as vacinas são eficazes para "limitar a disseminação do vírus".

Apesar de todas as mensagens contraditórias, a FDA aparentemente acha que o público está de alguma forma esclarecida. "Não estamos convencidos de que exista um equívoco generalizado sobre isso", afirmou a agência.

Houve, no entanto, um ponto que a FDA atendeu: nossa solicitação para adicionar dados sobre os resultados dos testes randomizados dos fabricantes de vacinas de reforço bivalentes. Mas havia um porém – ela só poderia fazer isso para a vacina da Pfizer. Para a Moderna, a FDA disse que não poderia atualizar os prestadores de serviços de saúde porque "a FDA não realizou uma avaliação dos dados". No entanto, de alguma forma, a agência parece não ter problemas em autorizar e recomendar esse reforço, o que começou a fazer em agosto passado.

O duplo padrão da FDA - deixar de alertar sobre possíveis danos e, ao mesmo tempo, não fazer nada para impedir que uma agência irmã faça alegações de benefícios não comprovados - prejudica os pacientes e enfraquece a confiança do público nas instituições governamentais estabelecidas para agir em seu interesse.

A rotulagem dos produtos deve ser informativa e precisa, não promocional. A lei exige isso, e seguir a lei não deveria ser opcional.

Peter Doshi e Linda Wastila são membros do corpo docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Maryland. Kim Witczak é defensora da segurança de medicamentos e atua como representante dos consumidores em um comitê consultivo da FDA.

A CDC e a FDA identificam sinal preliminar de segurança da vacina contra a COVID-19 para pessoas com 65 anos de idade ou mais

(CDC and FDA Identify Preliminary COVID-19 Vaccine Safety Signal for Persons Aged 65 Years and Older)

FDA, 31 de maio 2023

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/cdc-and-fda-identify-preliminary-covid-19-vaccine-safety-signal-persons-aged-65-years-and-older>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Eventos adversos da vacina Covid, Covid, pandemia, vacinas em idosos, vacina Pfizer-BioNTech, acidente vascular cerebral isquêmico.

Na reunião de 19 de abril de 2023 do Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) apresentaram dados relacionados a análises adicionais de um sinal de segurança preliminar para pessoas com 65 anos ou mais que receberam a vacina bivalente Pfizer-BioNTech contra a COVID-19 em um sistema de monitoramento de segurança, o Vaccine Safety Datalink (VSD). Outros sistemas de monitoramento de segurança não observaram resultados semelhantes. Com o passar do tempo e o acúmulo de mais dados de segurança, o achado inicial diminuiu, e os cientistas acreditam que outros fatores, além da vacinação, podem ter contribuído para o achado inicial. As evidências atuais não apoiam a existência de um problema de segurança. A Food and Drug Administration (FDA) e o CDC continuarão avaliando os dados à medida que estiverem disponíveis e atualizarão o público conforme necessário.

A transparência e a segurança das vacinas são as principais prioridades dos CDC e da FDA. As agências governamentais dos EUA usam vários sistemas complementares de monitoramento de segurança para ajudar a detectar possíveis sinais de segurança para vacinas e outras contramedidas médicas o mais cedo possível e para facilitar a investigação adicional, conforme apropriado. Muitas vezes, esses sistemas de segurança detectam sinais que podem ser devidos a outros fatores que não a própria vacina.

Todos os sinais exigem investigação adicional e confirmação por meio de estudos epidemiológicos formais. Quando um sistema detecta um sinal, os outros sistemas de monitoramento de segurança são verificados para validar se o sinal representa uma preocupação real com a vacina ou se pode ser determinado como não tendo relevância clínica.

Após a disponibilidade e o uso das vacinas bivalentes contra a COVID-19, o Vaccine Safety Datalink do CDC, um sistema de vigilância quase em tempo real, atendeu aos critérios estatísticos para solicitar uma investigação adicional sobre a existência de

uma preocupação de segurança em relação ao AVC isquêmico em pessoas com 65 anos ou mais que receberam a vacina Pfizer-BioNTech contra a COVID-19 bivalente. A investigação de resposta rápida do sinal no VSD levantou a questão de saber se as pessoas com 65 anos ou mais que receberam a Vacina Pfizer-BioNTech COVID-19 bivalente tinham maior probabilidade de sofrer um AVC isquêmico nos 21 dias após a vacinação em comparação com os dias 22-42 após a vacinação.

Esse sinal preliminar não foi identificado com a Vacina da Moderna COVID-19, Bivalente. Também pode haver outros fatores de confusão que contribuem para o sinal identificado no VSD e que merecem uma investigação mais aprofundada. Além disso, é importante observar que, até o momento, nenhum outro sistema de segurança apresentou um sinal semelhante e várias análises subsequentes não validaram esse sinal:

- Um grande estudo de vacinas bivalentes, da Pfizer-BioNTech e Moderna, usando o banco de dados do Centers for Medicare and Medicaid Services não revelou aumento do risco de AVC isquêmico.
- Um estudo preliminar usando o banco de dados do Veterans Affairs não indicou um aumento do risco de AVC isquêmico após uso da vacina bivalente.
- O Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS), gerenciado pelo CDC e pela FDA, não observou um aumento no número de AVCs isquêmicos após uso da vacina bivalente.
- O banco de dados de segurança global da Pfizer-BioNTech não indicou um sinal de AVC isquêmico com a vacina bivalente.
- Outros países não observaram um aumento no risco de AVC isquêmico com as vacinas bivalentes.

Embora a totalidade dos dados atualmente sugira que é muito improvável que o sinal no VSD represente um risco clínico real, acreditamos que é importante compartilhar essas informações com o público, como fizemos no passado [1], quando um de nossos sistemas de monitoramento de segurança detectou um sinal. O CDC e a FDA continuarão a avaliar dados adicionais desses e de outros sistemas de segurança de vacinas. Esses dados e análises adicionais serão discutidos na próxima reunião de 26 de janeiro/2024 do Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados da FDA [2].

Nenhuma mudança na prática de vacinação é recomendada. O CDC continua a recomendar que todas as pessoas com 6 meses de idade ou mais se mantenham atualizadas com a vacinação contra a COVID-19, isso inclui indivíduos que atualmente são elegíveis para receber uma vacina bivalente. Manter a vacinação em dia é a ferramenta mais eficaz que temos para reduzir mortes, hospitalizações e doenças graves causadas pela COVID-19, como já foi demonstrado em vários estudos realizados nos Estados Unidos e em outros países:

- Os dados mostraram [3] que uma vacina bivalente contra a COVID-19 reduz o risco de hospitalização por COVID-19 em quase três vezes em comparação com aqueles que foram vacinados anteriormente, mas ainda não receberam a vacina bivalente.
- Os dados mostraram [4] que a vacina bivalente contra a COVID-19 também reduz o risco de morte por COVID-19 em quase 19 vezes em comparação com aqueles que não foram vacinados.
- Outros dados preliminares [5] de fora dos EUA demonstraram mais de 80% de proteção contra doença grave e morte com a vacina bivalente em comparação com aqueles que não a receberam.

Referências

1. Food and Drug Administration. Initial Results of Near Real-Time Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines in Persons Aged 65 Years and Older. July 12, 2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/initial-results-near-real-time-safety-monitoring-covid-19-vaccines-persons-aged-65-years-and-older>
2. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023 Meeting Announcement. January 26, 2023. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement>
3. New Hospital Admissions of Patients with Confirmed COVID-19, United States. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#new-hospital-admissions>
4. Rates of COVID-19 Cases and Deaths by Vaccination Status. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#rates-by-vaccine-status>
5. Arbel, R., Peretz, A., Sergienko, R., Friger, M., Beckenstein, T., Yaron, S., Hammerman, A., Bilenko, N., & Netzer, D. Effectiveness of the bivalent mRNA vaccine in preventing severe COVID-19 outcomes: an observational cohort study. Social Science Research Network. 2022. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4314067>

Solicitações e Retiradas do Mercado

Mero Macho. Saúde pública retira todos os produtos Mero Macho do mercado por conterem o ingrediente ativo do Viagra.

EFE

El Mundo, 19 de abril 2023

<https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/04/19/64400424fc6c8358728b45d9.html>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Mero Macho, Sildenafil, retirada do mercado do Mero Macho, uso seguro de medicamentos

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) retirou do mercado os produtos "Mero Macho" e "Mero Macho Premium", um estimulante sexual que contém

sildenafil, o ingrediente ativo do Viagra, mas que não foi declarado na rotulagem, que indica erroneamente vários produtos de origem vegetal.

O sildenafil é contraindicado em pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina instável, angina de esforço, insuficiência cardíaca, arritmias não controladas, hipotensão, hipertensão não controlada, histórico de acidente vascular cerebral isquêmico, em pacientes com insuficiência hepática grave e em pessoas com neuropatia óptica isquêmica ou distúrbios hereditários da retina, diz a AEMPS.

O medicamento também apresenta interações com outros medicamentos, e podem ocorrer reações adversas de gravidade variável, como reações adversas cardiovasculares, pois seu uso tem sido associado a infarto agudo do miocárdio, angina,

arritmia, palpitações, taquicardia, acidente cerebrovascular e até morte súbita.

A AEMPS insiste no fato de que esses produtos são apresentados como naturais, ocultando do consumidor sua verdadeira composição e fornecendo informações falsas sobre sua segurança.

A presença do sildenafil representa um risco para pessoas suscetíveis a reações adversas quando consomem inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (IPDE-5). Considerando que esses dois produtos não foram submetidos a avaliação e autorização antes de sua comercialização e que sua presença no mercado é ilegal, a AEMPS decidiu, como medida de precaução, proibir sua comercialização e retirá-los do mercado.

Solicitações e Mudanças na Rotulagem

A FDA atualiza as advertências para melhorar o uso seguro de estimulantes prescritos para tratar o TDAH e outras condições

FDA, 11 de maio de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-advertencias-para-mejorar-el-uso-seguro-de-los-estimulantes-recetados>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: estimulantes prescritos para TDAH, atualização dos rótulos de estimulantes para TDAH, uso abusivo de estimulantes, intoxicação por medicamentos para TDAH, uso seguro de medicamentos estimulantes, estimulantes do SNC

Quais são as preocupações de segurança que a FDA está anunciando?

Tendo em vista as preocupações contínuas sobre o uso indevido, abuso, dependência e overdose de estimulantes prescritos, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está exigindo a atualização das advertências e de outros dados para garantir que as informações de prescrição sejam consistentes em toda classe desses medicamentos. A informação para prescrição de alguns estimulantes vendidos com receita médica não contém advertências atualizadas sobre os danos do uso indevido e do abuso e, em particular, sobre o fato de que a maioria das pessoas que abusam de estimulantes prescritos os obtêm de outros membros da família ou de colegas. Além disso, as pessoas que recebem prescrição de estimulantes geralmente recebem pedidos para compartilhar seus medicamentos. Compartilhar esses medicamentos com outras pessoas pode levar ao desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias e dependência naqueles com quem esses medicamentos são compartilhados.

A prescrição de estimulantes pode ser uma opção terapêutica importante para os transtornos para os quais são indicados. Entretanto, mesmo quando prescritos para tratar um transtorno indicado, eles podem levar ao uso indevido ou ao abuso. O uso indevido e o abuso, também chamados de uso não médico, podem incluir a ingestão do próprio medicamento de maneira diferente da prescrita. O uso indevido pode incluir tomar o próprio medicamento de maneira diferente da prescrita ou usar o medicamento de outra pessoa. Por esse motivo, o compartilhamento de estimulantes prescritos com pessoas que não possuem indicação e acompanhamento é uma grande

preocupação e um dos principais fatores que contribuem para o uso não médico e a dependência. O uso indevido e o abuso de desses medicamentos podem levar a overdose e morte, e esse risco aumenta com doses mais altas ou métodos não aprovados de tomar o medicamento, como cheirar ou injetar.

O que a FDA está fazendo?

Estamos exigindo a atualização do quadro de advertências e estamos adicionando outras informações importantes sobre a prescrição de todos os estimulantes vendidos com receita médica. Estamos incluindo a informação de que os pacientes nunca devem compartilhar os estimulantes que lhes foram prescritos com ninguém, e o quadro de advertências descreverá os riscos do uso indevido, abuso, dependência e overdose de forma consistente em todos os medicamentos dessa classe. O quadro de advertência na embalagem também aconselhará os profissionais de saúde a monitorarem de perto os pacientes quanto a sinais e sintomas de uso indevido, abuso e dependência.

As informações sobre esses riscos estão sendo exigidas em várias seções das informações de prescrição, incluindo as seções Advertências e Precauções, Abuso e Dependência de Drogas, Overdose e Orientação ao Paciente. Também estamos exigindo que os Guias de medicamentos existentes sejam atualizados para ajudar a educar pacientes e cuidadores sobre esses riscos.

O que é um estimulante sujeito a prescrição e como ele pode me ajudar?

Os estimulantes prescritos são usados para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o transtorno da compulsão alimentar e os episódios incontroláveis de sono profundo chamados narcolepsia. Os estimulantes prescritos podem ajudar a diminuir a impulsividade, hiperatividade e aumentar a atenção em pacientes com TDAH; reduzir o número de episódios de alimentação excessiva em pacientes com transtorno da compulsão alimentar; e promover a vigília em

pacientes com narcolepsia. Esses medicamentos são benéficos quando usados adequadamente, mas também apresentam sérios riscos, incluindo uso indevido e abuso, dependência, overdose e morte. Exemplos de estimulantes de prescrição comuns incluem Adderall (anfetamina/dextroanfetamina), Concerta (metilfenidato), Venvanse (lisdexanfetamina) e Ritalina (metilfenidato).

O que os profissionais de saúde devem fazer?

Avaliar o risco de uso indevido, abuso e dependência do paciente antes de prescrever medicamentos estimulantes. Aconselhar os pacientes a não compartilhar o estimulante prescrito com ninguém. Instruir os pacientes e suas famílias sobre esses riscos graves, o armazenamento adequado da medicação e o descarte adequado de qualquer medicamento não utilizado. Durante todo o tratamento, avaliar e monitorar os pacientes periodicamente quanto a sinais e sintomas de uso não médico, dependência e possível desvio, o que pode ser evidenciado por solicitações de recarga mais frequentes do que a dose prescrita garante.

O que os pacientes e cuidadores devem fazer?

Sempre tomar o medicamento exatamente como prescrito por seu médico. Não aumente a dose ou tome com mais frequência do que o prescrito. Nunca dê nenhum medicamento estimulante prescrito a outra pessoa, pois ele pode trazer sérios riscos para aqueles para os quais não foi prescrito. Guarde os medicamentos estimulantes prescritos com segurança, fora da vista e do alcance das crianças e em um local inacessível a outras pessoas, inclusive visitantes da casa. Descarte imediatamente os estimulantes de prescrição não utilizados ou vencidos de forma adequada ou leve-os a um local, ponto ou programa de devolução de medicamentos. Converse com um profissional de saúde se o uso dos estimulantes prescritos causar problemas de saúde ou de relacionamentos, responsabilidades, até mesmo com a lei, ou se você tiver problemas com o abuso desses ou de outros medicamentos. Vá a um pronto-socorro ou ligue para a emergência se tiver sintomas de overdose de estimulantes, incluindo novos tremores ou alterações nos tremores existentes, convulsões, comportamento inquieto ou agressivo, reflexos hiperativos, respiração rápida, pulso rápido ou irregular, confusão, cólicas estomacais ou sintomas mais graves, como ataque cardíaco ou derrame. Converse com seu médico se tiver dúvidas ou preocupações sobre os riscos de tomar estimulantes prescritos.

O que a FDA encontrou?

Analisamos a literatura médica publicada de janeiro de 2006 a maio de 2020 sobre o uso indevido e o abuso, também chamado de uso não médico, de estimulantes prescritos e os efeitos adversos associados. Em geral, a fonte mais comum de estimulantes prescritos para uso não médico na população em geral são amigos ou parentes, com estimativas que variam de 56% a 80%, geralmente fornecidos gratuitamente. O consumo não médico segundo sua própria prescrição foi responsável por aproximadamente 10 a 20% dos que relataram uso não médico de estimulantes no último ano. Fontes menos frequentes incluíam traficantes de drogas ou estranhos, representando entre 4% e 7% das pessoas que relataram uso não médico de estimulantes no último ano, e a Internet, representando entre 1% e 2%.

Nossa análise revelou que o uso não médico permaneceu relativamente estável nas últimas duas décadas, apesar do número crescente de estimulantes prescritos dispensados. No entanto, a prevalência do uso não médico desses medicamentos no último ano varia entre subpopulações específicas e é maior nos seguintes grupos: jovens adultos de 18 a 25 anos (as estimativas variaram de 4,1% a 7,5%), estudantes universitários (4,3%), adolescentes e jovens adultos diagnosticados com TDAH (as estimativas variaram de 14% a 32%). De acordo com os dados disponíveis, as pessoas que usam estimulantes prescritos por razões não médicas têm um risco maior de desenvolver um transtorno por uso de substâncias do que aquelas que não usam. Os danos mais graves foram observados com mais frequência no uso não medicinal e não oral, como cheirar ou injetar.

Qual é o meu risco?

Todos os medicamentos têm efeitos colaterais, mesmo que sejam usados corretamente, de acordo com a prescrição. É importante saber que as pessoas respondem de formas diferentes a todos os medicamentos, dependendo de sua saúde, das doenças que têm, carga genética, de outros medicamentos que estão tomando e de muitos outros fatores. Portanto, não podemos determinar a probabilidade de alguém apresentar reações adversas ao tomar estimulantes prescritos. Entretanto, é prejudicial tomar esses estimulantes ou outros medicamentos que não sejam os prescritos por seu médico. Converse com um profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre os riscos de tomar medicamentos estimulantes sujeitos a prescrição médica.

Como posso obter novas informações sobre a segurança dos medicamentos que estou prescrevendo ou tomando?

Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail, comunicações sobre segurança de medicamentos, sobre os medicamentos ou especialidades médicas de seu interesse.

Alterações na rotulagem dos estimulantes

As tabelas a seguir fornecem comparações das atualizações mais importantes que a FDA está exigindo para garantir que as informações sobre os graves riscos de uso indevido, abuso, dependência e compartilhamento desses medicamentos sejam consistentes em toda a classe de medicamentos estimulantes prescritos.

A coluna "Anterior" contém a linguagem atual, e as modificações são indicadas pelo texto em vermelho. A coluna "Novo" mostra o idioma atualizado em negrito na coluna "Novo", que será adicionado à Advertência na embalagem (Tabela 1), Advertências e Precauções (Tabela 2), Abuso e Dependência de Drogas (Tabela 3), Overdose (Tabela 4) e Informações de aconselhamento ao paciente (Tabela 5).

* Nota: existem diferentes versões da linguagem de exemplo em toda a classe de estimulantes. Outras atualizações menores foram incorporadas a essa ação, mas não estão listadas abaixo e estarão disponíveis assim que as atualizações dos rótulos de cada produto forem aprovadas pela FDA.

Tabela 1. Advertência na Embalagem	
Anterior*	Novo*
<p>POTENCIAL DE ABUSO E DEPENDÊNCIA Os estimulantes do SNC, incluindo [DROGA-X], outros produtos contendo anfetamina e metilfenidato, têm um alto potencial de abuso e dependência. Avalie o risco de abuso antes de prescrever o medicamento e monitore o paciente quanto a sinais de abuso e dependência durante o tratamento (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (5.1) e ABUSO E DEPENDÊNCIA DE DROGAS (9.2, 9.3)).</p>	<p>AVISO: ABUSO, USO INDEVIDO E VÍCIO DROGA-X tem um alto potencial de abuso e uso indevido, o que pode levar ao desenvolvimento de um transtorno por uso de substâncias, inclusive dependência. O uso indevido e o abuso de estimulantes do SNC, incluindo o DROGA-X, podem levar à overdose e morte [veja Overdose (10)] e esse risco aumenta com doses mais altas ou métodos de administração não aprovados, como inalação ou injeção. Antes de prescrever DROGA-X, avalie o risco de abuso, uso indevido e dependência para cada paciente. Eduque os pacientes e suas famílias sobre esses riscos, o armazenamento adequado do medicamento e o descarte adequado de qualquer medicamento não utilizado. Durante o tratamento com DROGA-X, reavalie o risco de abuso, uso indevido e dependência de cada paciente e monitore o paciente com frequência quanto a sinais e sintomas de abuso, uso indevido e dependência [ver Advertências e precauções (5.1) e Abuso e dependência de drogas (9.2)].</p>

Tabela 2. Advertências e Precauções	
Anterior*	Novo*
<p><u>Potencial de abuso e dependência</u> Os estimulantes do SNC, incluindo o DROGA-X, outros produtos contendo metilfenidato e anfetaminas, têm um alto potencial de abuso e dependência. Avalie o risco de abuso antes de prescrever o medicamento e monitore o paciente quanto a sinais de abuso e dependência durante o tratamento (veja Advertência em caixa, Abuso e dependência de drogas (9.2, 9.3)).</p>	<p><u>Abuso, uso indevido e dependência</u> DROGA-X tem um alto potencial de abuso e uso indevido. O uso de DROGA-X expõe os indivíduos aos riscos de abuso e uso indevido, o que pode levar ao desenvolvimento de um transtorno de uso de substâncias, incluindo a dependência. DROGA-X pode ser desviado para uso não médico em canais ilícitos ou de distribuição (consulte Abuso e dependência de drogas (9.2)). O uso indevido e o abuso de estimulantes do SNC, incluindo o DROGA-X, podem levar à overdose e morte [ver Overdose (10)], e esse risco aumenta com doses mais altas ou métodos de administração não aprovados, como inalação ou injeção. Antes de prescrever DROGA-X, avalie o risco de abuso, uso indevido e dependência de cada paciente. Eduque os pacientes e suas famílias sobre esses riscos e sobre o descarte adequado de qualquer medicamento não utilizado. Aconselhe os pacientes a armazenar DROGA-X em um local seguro, de preferência trancado, e instrua os pacientes a não darem DROGA-X a ninguém. Durante todo o tratamento com DROGA-X, reavalie o risco de abuso, uso indevido e dependência de cada paciente e monitore frequentemente os sinais e sintomas de abuso, uso indevido e dependência.</p>

Tabela 3. Abuso e Dependência de Drogas	
Anterior*	Novo*
<p>Os estimulantes do SNC, inclusive o DROGA-X, outras anfetaminas e produtos que contêm metilfenidato, têm um alto potencial de abuso. O abuso é o uso não terapêutico intencional de uma droga, mesmo que uma única vez, para obter um efeito psicológico ou fisiológico desejado. A dependência a drogas é um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que podem incluir um forte desejo pela droga, dificuldades para controlar o uso da droga (por exemplo, continuar a usar apesar das consequências prejudiciais, dar mais prioridade ao uso do que a outras atividades e obrigações) e possível tolerância ou dependência física. Tanto o abuso quanto o uso indevido podem levar à dependência, e algumas pessoas podem desenvolver dependência mesmo quando tomam [DROGA-X] conforme prescrito.</p> <p>Os sinais e sintomas de abuso de estimulantes do SNC podem incluir aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória,</p>	<p>DROGA-X tem um alto potencial de abuso e uso indevido que pode levar ao desenvolvimento de um transtorno de uso de substâncias, incluindo dependência [ver Advertências e precauções (5.1)]. DROGA-X pode ser desviado para uso não médico por meio de canais ou distribuição ilícitos. Abuso é o uso não médico intencional de um medicamento, mesmo que uma única vez, para obter um efeito psicológico ou fisiológico desejado. O uso indevido é o uso intencional, para fins terapêuticos, de um medicamento por uma pessoa de maneira diferente da prescrita por um profissional de saúde ou por uma pessoa para a qual não foi prescrito. A dependência de drogas é um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que podem incluir um forte desejo de usar a droga, dificuldades em controlar o uso da droga (por exemplo, continuar a usar apesar das consequências prejudiciais, priorizar o uso da droga em detrimento de outras atividades e</p>

<p>pressão arterial e/ou sudorese, pupilas dilatadas, hiperatividade, inquietação, insônia, diminuição do apetite, perda de coordenação, tremores, pele ruborizada, perda de coordenação, etc, tremores, pele ruborizada, vômitos e/ou dor abdominal. Também foram observadas ansiedade, psicose, hostilidade, agressividade e ideação suicida ou homicida. As pessoas que abusam de estimulantes do SNC podem mastigar, cheirar, injetar ou usar outras vias de administração não aprovadas, o que pode levar à overdose e à morte [consulte OVERDOSE (10)]. Para reduzir o abuso de [DROGA X], avalie o risco de abuso antes de prescrever. Depois de prescrever o medicamento, mantenha um registro detalhado da prescrição, instrua os pacientes e seus familiares sobre o abuso e o armazenamento e descarte adequados dos estimulantes do SNC, monitore os sinais de abuso durante o tratamento e reavalie a necessidade do uso de [DROGA-X].</p>	<p>obrigações) e possível tolerância ou dependência física. O uso indevido e o abuso de [inserir substância ativa] podem resultar em aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória ou da pressão arterial; sudorese; dilatação das pupilas; hiperatividade; inquietude; insônia; diminuição do apetite; perda de coordenação; tremores; rubor da pele; vômitos; e/ou dor abdominal. Ansiedade, psicose, hostilidade, agressividade e ideação suicida ou homicida também foram observadas com o abuso e/ou uso indevido de estimulantes do SNC. O uso indevido e o abuso de estimulantes do SNC, incluindo o DROGA-X, podem levar à overdose e morte [ver Overdose (10)], e esse risco aumenta com doses mais altas ou métodos de administração não aprovados, como inalação ou injeção.</p>
<p><u>Dependência física</u> A [DROGA-X] pode produzir dependência física com terapia contínua. A dependência física é um estado que se desenvolve como resultado da adaptação fisiológica em resposta ao uso repetido da droga, manifestado por sinais e sintomas de abstinência após a interrupção abrupta ou redução significativa da dose de uma droga. Os sintomas de abstinência após a interrupção abrupta após a administração prolongada de altas doses de estimulantes do SNC incluem humor disfórico, depressão, fadiga, sonhos vívidos e desagradáveis, insônia ou hipersonia, aumento do apetite e retardo psicomotor ou agitação.</p> <p><u>Tolerância</u> O [DROGA-X] pode produzir tolerância com a terapia continuada. A tolerância é um estado fisiológico caracterizado por uma resposta reduzida a um medicamento após a administração repetida (ou seja, uma dose maior de um medicamento é necessária uma dose maior de um medicamento para produzir o mesmo efeito que foi obtido anteriormente com uma dose menor)</p>	<p><u>Dependência física</u> DROGA-X pode causar dependência física. A dependência física é um estado que se desenvolve como resultado da adaptação fisiológica em resposta ao uso repetido do medicamento, manifestado por sinais e sintomas de abstinência após a interrupção abrupta ou a redução significativa da dose do medicamento. Os sinais e sintomas de abstinência após a interrupção abrupta ou a redução da dose após o uso prolongado de estimulantes do SNC, incluindo o DROGA-X, incluem humor disfórico; depressão; fadiga; sonhos vívidos e desagradáveis; insônia ou hipersonia; aumento do apetite; e retardo psicomotor ou agitação.</p> <p><u>Tolerância</u> DROGA-X pode causar tolerância. A tolerância é um estado fisiológico caracterizado por uma resposta reduzida a um medicamento após a administração repetida (ou seja, é necessária uma dose maior de um medicamento para produzir o mesmo efeito que foi obtido anteriormente com uma dose menor).</p>

Tabela 4. Overdose	
Anterior*	Novo* (informação reordenada)
<p>As manifestações de overdose de anfetamina incluem inquietação, tremor, hiperreflexia, respiração rápida, confusão, agressão, alucinações, estados de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise. A fadiga e a depressão geralmente acompanham a estimulação do sistema nervoso central. Foram relatados casos de síndrome da serotonina com o uso de anfetaminas. Os efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Os sintomas gastrointestinais incluem náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais. O envenenamento fatal geralmente é precedido por convulsões e coma.</p> <p>Remova imediatamente todos os sistemas transdérmicos e limpe a(s) área(s) para remover qualquer adesivo remanescente. A absorção contínua da dextroanfetamina pela pele, mesmo após a remoção do sistema transdérmico, deve ser considerada no tratamento de pacientes com overdose.</p> <p>A dextroanfetamina não é dialisável (<i>se moveu pelo controle de uma overdose</i>)</p> <p><u>Tratamento de uma overdose</u> Consulte um Centro de Controle de Envenenamento Certificado (1-800-222-</p>	<p><u>Efeitos clínicos da overdose</u> A overdose de estimulantes do SNC é caracterizada pelos seguintes efeitos simpaticomiméticos: - Efeitos cardiovasculares, incluindo taquiarritmias e hipertensão ou hipotensão. O vasoespasm, o infarto do miocárdio ou a dissecação da aorta podem precipitar a morte cardíaca súbita. A cardiomiopatia de Takotsubo pode se desenvolver. -Efeitos no sistema nervoso central (SNC), incluindo agitação psicomotora, confusão e alucinações. Podem ocorrer síndrome da serotonina, convulsões, acidentes vasculares cerebrais e coma. Pode ocorrer hipertermia com risco de vida (temperaturas acima de 104°F) e rabdomiólise.</p> <p><u>Tratamento de uma overdose</u> O tratamento da overdose de estimulantes do SNC deve consistir nas medidas gerais usadas no tratamento de qualquer overdose de drogas.</p>

<p>1222) para obter orientação e aconselhamento atualizados sobre o tratamento de uma overdose de metilfenidato. Forneça cuidados de apoio, incluindo supervisão e monitoramento médico rigorosos. O tratamento deve consistir nas medidas gerais usadas no tratamento de overdose de qualquer medicamento. Considere a possibilidade de overdose de múltiplos medicamentos. Garanta vias aéreas, oxigenação e ventilação adequadas. Monitore a frequência cardíaca e os sinais vitais. Use medidas sintomáticas e de suporte. A resposta individual do paciente às anfetaminas varia muito. Os sintomas tóxicos podem aparecer de forma idiossincrática em doses baixas.</p>	<p>Considere a possibilidade de ingestão de vários medicamentos. [para anfetaminas: a d'anfetamina não é dialisável] [para metilfenidato indicar: Como o metilfenidato tem um grande volume de distribuição e é rapidamente metabolizado, a diálise não é útil]]. Considere entrar em contato com a Poison Helpline (1-800- 222-1222) ou com um médico toxicologista para obter recomendações adicionais sobre o tratamento de uma overdose</p>
<p>Descarte Cumpra as leis e as regulamentações locais com relação ao descarte de medicamentos estimulantes do SNC. Descarte o [DROGA-X] restante, não utilizado ou vencido por meio de um programa de devolução de medicamentos ou em um ponto de coleta licenciado registrado na Administração de Controle de Drogas. Se não houver um programa de devolução ou um coletor licenciado disponível, cada sistema não utilizado deve ser removido de sua bolsa individual, separado do revestimento protetor, dobrado ao meio e descartado da mesma forma que os sistemas usados.</p>	<p>(Texto de descarte foi eliminado)</p>

Tabela 5. Informações de aconselhamento ao paciente	
Anterior*	Novo* (foi adicionada informação sobre o uso indevido e desvio)
<p>Aconselhe o paciente a ler a bula aprovada pela FDA (Guia do Medicamento).</p> <p><u>Condição de substância controlada/alto potencial de abuso e dependência</u> Informe aos pacientes que [DROGA-X] é uma substância controlada e pode ser usada de forma abusiva e causar dependência. Instrua os pacientes a não dar [DROGA-X] a nenhuma outra pessoa. Aconselhe os pacientes a manter [DROGA-X] em um local seguro, de preferência trancado, para evitar o uso indevido. Oriente os pacientes a cumprir as leis e os regulamentos sobre o descarte de produtos medicinais. Aconselhe os pacientes a descartar [DROGA-X] não utilizado ou vencido por meio de um programa de recolhimento de medicamentos, se disponível [ver Advertências e precauções (5.1), Abuso e dependência de drogas (9.1, 9.2, 9.3), Como fornecido/armazenado e manuseado (16)].</p>	<p>Aconselhe o paciente a ler a bula aprovada pela FDA (Guia do Medicamento).</p> <p><u>Abuso, uso indevido e dependência</u> Oriente os pacientes e seus familiares sobre os riscos de abuso, uso indevido e dependência de DRUG-X, que podem levar à overdose e morte, e sobre o descarte adequado de qualquer medicamento não utilizado [consulte Advertências e precauções (5.1), Abuso e dependência de drogas (9.2) e Overdose (10)]. Aconselhe os pacientes a armazenarem DRUG-X em um local seguro, de preferência trancado, e instrua os pacientes a não darem DROGA-X a ninguém.</p>

NOTA: A FDA define uso indevido como o uso intencional, para fins terapêuticos, de um medicamento diferente do prescrito ou por uma pessoa para a qual ele não foi prescrito. A FDA define abuso como o uso intencional e não terapêutico de um medicamento para o efeito psicológico ou fisiológico pretendido. O termo abuso é usado neste documento para descrever um comportamento específico que acarreta um risco de resultados adversos à saúde; ele não implica um julgamento moral. A FDA tem o compromisso de reduzir o estigma, expandir as opções de tratamento e garantir o acesso ao tratamento baseado em evidências para pessoas com transtornos por consumo de substâncias.

Informações sobre estimulantes prescritos

- Os estimulantes prescritos podem ajudar os pacientes com TDAH a se concentrarem por mais tempo, ouvirem melhor e se movimentarem menos; os pacientes com transtorno da compulsão alimentar a reduzirem o número de episódios de

alimentação excessiva; e os pacientes com narcolepsia a permanecerem acordados durante o dia.

- Os estimulantes prescritos também apresentam sérios riscos, incluindo uso indevido e abuso, transtorno de abuso de substâncias e dependência, overdose e morte.
- Há duas categorias principais de estimulantes prescritos: os de liberação imediata e os de liberação prolongada. Os estimulantes de liberação imediata geralmente são tomados duas ou três vezes ao dia, e os de liberação prolongada geralmente são tomados uma vez ao dia.
- Os estimulantes prescritos estão disponíveis em formulações diferentes, como comprimidos, cápsulas e na forma líquida.
- Os efeitos colaterais comuns dos estimulantes prescritos incluem perda de apetite, problemas de sono, dor de cabeça,

dor de estômago, irritabilidade, batimentos cardíacos acelerados e pressão alta.

- Armazene os estimulantes prescritos com segurança, fora da vista e do alcance de crianças e em um local inacessível a outras pessoas, inclusive visitantes da casa. Não compartilhe esses medicamentos com ninguém e descarte imediatamente os estimulantes de prescrição não utilizados ou vencidos de forma adequada ou leve-os a um local, ponto ou programa de coleta de medicamentos.

Informações adicionais para profissionais de saúde

- Aconselhe os pacientes a não darem seus medicamentos a outras pessoas e monitore-os quanto a sinais e sintomas de desvio, como a solicitação de recargas com mais frequência do que o necessário. Metade dos jovens com prescrições válidas para esses medicamentos são contatados por colegas e por outras pessoas de seu grupo para venderem ou darem seus medicamentos.
- Durante todo o tratamento com estimulantes prescritos, avalie e monitore regularmente os sinais e sintomas de uso não medicinal e dependência.
- Mantenha registros detalhados das informações de prescrição, incluindo quantidade, frequência e solicitações de recarga, conforme exigido pelas leis estaduais e federais.
- Eduque pacientes e cuidadores sobre a importância do armazenamento e descarte adequados de estimulantes prescritos.
- Avise os pacientes e cuidadores que tomar um estimulante prescrito de maneira diferente da prescrita, ou em conjunto com álcool ou outras substâncias controladas, pode aumentar o risco de overdose e morte.
- Informe os pacientes e cuidadores sobre como reconhecer os sinais e sintomas de overdose.
- Aconselhe aos pacientes que o uso não médico de estimulantes prescritos pode causar ansiedade, nervosismo, perda de apetite e privação de sono, o que pode interferir nos estudos e no desempenho nas provas.
- Incentive os pacientes a lerem o Guia de Medicamentos que recebem com suas prescrições. Essas informações importantes serão incluídas, bem como informações adicionais sobre o medicamento.

Informações adicionais para pacientes, cuidadores e outros

- Mesmo quando os estimulantes prescritos são tomados conforme a orientação de um profissional de saúde, eles podem levar ao uso indevido e abusivo, também chamado de uso não médico, e à dependência, que pode resultar em overdose e morte.
- O risco de overdose e morte aumenta com doses mais altas ou quando um comprimido é manipulado (por exemplo, esmagado ou tornado líquido) e inalado ou injetado.

- Tome os estimulantes prescritos exatamente como prescrito por seu profissional de saúde.
- Tomar estimulantes prescritos, que são substâncias controladas, sem a prescrição de um médico ou usar indevidamente a prescrição de outra pessoa é perigoso e é contra a lei.
- Não compre estimulantes prescritos de traficantes ou vendedores online ilegais. Tomar estimulantes que não foram prescritos para você pode ser prejudicial, e vendedores ilegais podem fornecer produtos falsificados que parecem ser produtos de prescrição legítima, mas que contêm drogas ilícitas perigosas, como fentanil ou metanfetamina, que podem ter consequências fatais.
- Não tome estimulantes prescritos com álcool ou com outras substâncias controladas, como opiáceos, se eles não forem prescritos para você, pois isso pode ter consequências graves e possivelmente fatais.
- Procure atendimento médico imediatamente, indo a um pronto-socorro ou ligando para o 911, se tiver efeitos colaterais graves ou sintomas de overdose de estimulantes, que podem levar a ataque cardíaco, derrame ou convulsões. Os sintomas podem incluir:
 - o Frequência cardíaca acelerada
 - o Respiração rápida
 - o Aumento da pressão arterial
 - o Pupilas dilatadas
 - o Inquietude
 - o Tremores
 - o Reflexos hiperativos
 - o Perda de coordenação
 - o Dor muscular
 - o Cólicas estomacais
 - o Náuseas e vômitos
 - o Comportamento agressivo
 - o Pânico
 - o Confusão
 - o Alucinações

Resumo dos antecedentes

Analisamos a literatura médica publicada de janeiro de 2006 a maio de 2020 sobre os efeitos adversos associados ao uso indevido e abusivo, também conhecido como uso não médico, de estimulantes prescritos. Nossa análise revelou que a fonte mais comum de prescrição de estimulantes para uso não médico é a família e os amigos, bem como os colegas do indivíduo. Esses medicamentos compartilhados geralmente são fornecidos gratuitamente e não provêm de prescrições dos próprios usuários, com estimativas que normalmente variam de 56% a 80%. Em geral, os indivíduos usam esses medicamentos sem fins medicinais na crença de que eles melhorarão seu trabalho ou desempenho acadêmico, e, com menos frequência, por motivos recreativos ou sociais.

Nossa análise revelou que o uso não médico permaneceu relativamente estável nas últimas duas décadas, apesar do número crescente de estimulantes prescritos dispensados. De modo geral, a prescrição de estimulantes do Cronograma II aumentou nas últimas três décadas, quase dobrando nos últimos

10 anos, de aproximadamente 12,5 milhões de prescrições no primeiro trimestre de 2011 para 20 milhões no primeiro trimestre de 2022. A prevalência do uso não médico de estimulantes prescritos varia em subpopulações específicas e é mais alta em jovens adultos (as estimativas de prevalência dos últimos anos variaram de 4,1% a 7,5%), 1% a 7,5%), pessoas que frequentam a faculdade (estimativa nacionalmente representativa da prevalência no ano passado de 4,3%), e pessoas com diagnóstico de TDAH (a prevalência no ano passado variou de 14% a 32%). O uso não médico de estimulantes prescritos é mais comum em jovens adultos com idade entre 18 e 25 anos, e geralmente começa no início da vida adulta. Em geral, as pessoas que fazem uso não médico de estimulantes prescritos os usam com pouca frequência, com aproximadamente 50% a 75% relatando uso não médico menos de uma vez por mês, embora alguns estudantes universitários tenham relatado usá-los com mais frequência.

As pessoas que fazem uso não médico de estimulantes prescritos podem ter maior risco de desenvolver um transtorno por uso de substâncias, do que aquelas que não o fazem. O uso de outras substâncias em anos anteriores foi comum entre os usuários não médicos de estimulantes prescritos. As substâncias comuns incluem álcool, maconha, cocaína e opiáceos. Os dados sugerem que os estudantes universitários que usam estimulantes prescritos de forma não médica podem não perceber o uso de várias substâncias como um comportamento de risco.

Entre os indivíduos que sofreram um evento adverso agudo relacionado ao uso não médico de estimulantes prescritos, os danos mais graves são observados com mais frequência quando o uso não médico foi não oral, conforme observado nos dados dos centros de intoxicação dos EUA. Entre os casos de centros de intoxicação com documentação de uso não médico de um estimulante de prescrição do Anexo II 30 de 2001 a 2018, aproximadamente 70% dos casos que citaram a via de injeção tiveram um resultado médico relacionado a efeitos clínicos moderados (ou seja, de natureza prolongada ou sistêmica e que geralmente exigem tratamento) ou graves (ou seja, com risco de vida ou resultando em incapacidade residual significativa). Aproximadamente 65% dos casos nasais/inalatórios e aproximadamente 56% dos casos orais tiveram um resultado médico relacionado a um efeito moderado ou importante.

As mortes relacionadas a estimulantes continuam a aumentar e geralmente envolvem várias substâncias, como opiáceos. As mortes relacionadas a estimulantes ilícitos ou opiáceos superam o número de mortes relacionadas a estimulantes prescritos. As pessoas que tentam obter ilegalmente estimulantes prescritos de outras pessoas foram expostas a riscos maiores nos últimos anos devido à presença crescente de vendedores ilícitos que oferecem produtos estimulantes prescritos falsificados que contêm substâncias nocivas, como metanfetamina ou fentanil.

A FDA atualiza a informação sobre a prescrição de todos os analgésicos opióides para oferecer orientações adicionais sobre o seu uso seguro

FDA, 13 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-la-informacion-sobre-la-prescripcion-de-todos-los-analgescicos-opioides-para-ofrecer>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: analgésicos opióides, dependência de opioides, analgésicos opióides de liberação prolongada, opióides de liberação imediata, hiperalgesia induzida por opióides, uso seguro de opioides, naloxona em spray nasal, uso abusivo de opióides

Quais as preocupações pela segurança da FDA?

Como parte de seus esforços contínuos para enfrentar a crise de opióides do país, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está atualizando as informações de prescrição de analgésicos opióides para fornecer orientações adicionais sobre o uso desses potentes medicamentos. Os analgésicos opióides são uma opção terapêutica importante quando usados conforme prescrito, no entanto, eles também apresentam sérios riscos, como o uso indevido e o abuso, dependência, overdose e morte.

Embora o número de prescrições dispensadas de analgésicos opióides tenha diminuído significativamente, as mortes por overdose relacionadas a opióides prescritos permaneceram estáveis. Os dados também sugerem que:

- Muitas condições de dor aguda tratadas em ambiente ambulatorial não requerem mais do que alguns poucos dias de um analgésico opióide, embora a dose e a duração do tratamento necessárias para controlar adequadamente a dor variem dependendo da causa subjacente e de fatores individuais do paciente.

- Os pacientes que usam analgésicos opióides após cirurgia geralmente têm comprimidos não utilizados, o que pode representar um risco de uso acidental, uso indevido e de abuso, de dependência e de overdose, inclusive por crianças e adolescentes.
- Os analgésicos opióides de liberação prolongada e ação prolongada (ER/LA) apresentam riscos exclusivos e só devem ser usados para dor intensa e persistente.

Com base em nossa análise dos dados disponíveis, a FDA também determinou que é necessária uma nova advertência para a hiperalgesia induzida por opióides (HIO), que é quando um opióide prescrito e tomado para o alívio da dor causa aumento da dor (chamada hiperalgesia) ou aumento da sensibilidade à dor (chamada alodinia). Embora a HIO possa ocorrer com qualquer dose de opióides, ela é mais comum com doses mais altas e de uso prolongado. Essa condição pode ser difícil de reconhecer e pode resultar em um aumento na dosagem de opióides que pode piorar os sintomas e aumentar o risco de depressão respiratória.

O que a FDA está fazendo?

Estamos exigindo várias atualizações nas informações de prescrição de analgésicos opióides de liberação imediata (IR) e de liberação prolongada/ação prolongada (ER/LA). Isso inclui a declaração, para todas as dores causadas por opióides, de que o risco de overdose aumenta à medida que a dose aumenta. As

atualizações de opióides IR afirmam que esses produtos não devem ser usados por um período prolongado, a menos que a dor permaneça grave o suficiente para exigí-los e que os tratamentos alternativos permaneçam inadequados, e que muitas condições de dor aguda tratadas em ambiente ambulatorial não exigem mais do que alguns poucos dias de um analgésico opióide. Isso pode incluir a dor causada por várias condições cirúrgicas ou lesões musculoesqueléticas. Também estamos atualizando o uso aprovado de analgésicos opióides ER/LA para recomendar que sejam reservados para dores graves e persistentes que exijam um período prolongado de tratamento com um analgésico opióide diário e para as quais opções alternativas de tratamento sejam inadequadas.

Além disso, estamos adicionando uma nova advertência sobre a hiperalgesia induzida por opióides (HIO) para os analgésicos opióides IR e ER/LA. Isso inclui informações que descrevem os sintomas que diferenciam a HIO da tolerância e da abstinência aos opióides.

As informações na Advertência da embalagem, a advertência mais proeminente da FDA, para todos os analgésicos opióides IV e ER/LA serão atualizadas e reordenadas para destacar a importância das advertências sobre depressão respiratória com risco de morte e os riscos associados ao uso de analgésicos opióides em conjunto com benzodiazepínicos ou outros medicamentos que deprimem o sistema nervoso central (SNC). Outras alterações também são necessárias em várias seções das informações de prescrição, incluindo as seções Indicações e Uso, Posologia e Administração e Advertências e Precauções. Também exigimos que os Guias de Medicação existentes sejam atualizados para educar os pacientes e cuidadores sobre esses riscos.

Essas alterações nas informações de prescrição têm o objetivo de informar a prescrição adequada de analgésicos opióides, reconhecendo que eles continuam sendo uma opção terapêutica importante em situações apropriadas e que o subtratamento da dor (incluindo interrupções abruptas e redução forçada) traz seus próprios riscos, como outras condições e até mesmo o risco de uso de substâncias ilícitas como autotratamento. Essas alterações foram projetadas para fornecer as informações essenciais de que os prescritores precisam para prescrever analgésicos opióides de forma adequada, mas as informações de prescrição, por si só, não podem substituir o julgamento clínico individual e o diálogo com os pacientes sobre o controle da sua dor.

O que é um opióide e como ele pode me ajudar?

Os analgésicos opióides são uma classe de analgésicos potentes que são prescritos para tratar a dor que não responde bem a outros tratamentos ou analgésicos não opióides. Eles ativam uma área de células nervosas no cérebro e no corpo que bloqueiam os sinais de dor. Esses medicamentos são benéficos quando usados adequadamente, mas também apresentam sérios riscos, como de uso indevido e abuso, de dependência, de overdose e de morte. Exemplos de analgésicos opióides comuns incluem codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, fentanil e tramadol.

O que devem fazer os profissionais de saúde?

Ao avaliar a gravidade da dor, converse com o paciente sobre o impacto da dor em suas atividades de vida diárias e em sua

qualidade de vida. A avaliação da dor deve levar em conta tanto a causa da dor quanto os fatores individuais do paciente.

Se a dor do paciente for grave o suficiente para exigir um analgésico opióide e as opções alternativas de tratamento forem insuficientes, prescreva a menor dose eficaz de um opióide IR pelo menor tempo possível para reduzir os riscos associados a esses produtos. Reserve o escalonamento para doses mais altas somente quando as doses mais baixas forem inadequadas e os benefícios do uso de uma dose mais alta superarem os riscos substanciais. Muitas condições de dor aguda, como após várias cirurgias ou lesões musculoesqueléticas, não requerem mais do que alguns dias de um analgésico opióide IR.

Reserve os analgésicos opióides ER/LA apenas para dores graves e persistentes que exijam um período prolongado de tratamento com um analgésico opióide diário e para as quais as opções alternativas de tratamento sejam inadequadas. Para pacientes que estejam recebendo atualmente um opióide ER/LA e que tenham dor grave o suficiente para exigir um opióide, mas que não sejam considerados como tendo dor grave e persistente, certifique-se de que eles tenham uma abordagem multimodal para o controle da dor, incluindo apoio à saúde mental. Discuta as opções para otimizar o tratamento, que pode incluir a mudança para um opióide IR ou outro tratamento alternativo para a dor, com a possibilidade de reduzir o opióide de forma adequada e cuidadosa, mas evitando a descontinuação abrupta. Reavalie e discuta regularmente com os pacientes o tratamento ideal para a dor que equilibre adequadamente os benefícios e riscos conhecidos e avalie com frequência o desenvolvimento de dependência, uso indevido ou abuso. Informe os pacientes sobre os riscos adicionais do uso de analgésicos opióides com benzodiazepínicos e outros depressores do SNC, e instrua-os sobre os sinais e sintomas de depressão respiratória.

Todos os pacientes que recebem prescrição de analgésicos opióides devem ser informados sobre a disponibilidade de naloxona e considerar a possibilidade de prescrevê-la para aqueles com maior risco de overdose. Esses podem ser pacientes que também usam benzodiazepínicos ou outros medicamentos que deprimem o sistema nervoso central, que têm histórico de transtorno por uso de opióides (OUD) ou que já tiveram uma overdose anterior de opióides. Os profissionais de saúde também devem considerar a prescrição de naloxona se o paciente tiver familiares, inclusive crianças, ou outros contatos próximos com risco de ingestão acidental ou overdose de opióides. Em março de 2023, a FDA aprovou uma versão de venda livre (OTC) da naloxona em spray nasal inalado.

Observe que os sintomas da HIO, uma condição na qual os opióides causam aumento da dor (chamada hiperalgesia) ou aumento da sensibilidade à dor (chamada alodinia), são diferentes da tolerância e da abstinência de opióides e podem ser difíceis de reconhecer. Se houver suspeita de que um paciente esteja sofrendo de HIO, considere cuidadosamente uma redução apropriada do analgésico opióide atual ou mude com segurança para um opióide diferente, se tolerado. Informe os pacientes sobre o risco de HIO e instrua-os a nunca aumentar a dose de opióide sem antes consultar um profissional de saúde, pois isso pode piorar a dor e aumentar o risco de depressão respiratória.

O que devem fazer os pacientes e pais/responsáveis?

Sempre tome os opióides exatamente como prescrito. Não aumente a dose nem a tome com mais frequência do que a prescrita sem antes falar com seu profissional de saúde. Converse com o profissional de saúde se a dor aumentar, se você se sentir mais sensível à dor ou se tiver novas dores, especialmente quando tocar em algo ou fizer outras coisas que normalmente não doem, como pentear o cabelo.

Guarde os analgésicos opióides com segurança, fora da vista e do alcance de crianças e em um local inacessível a outras pessoas, inclusive visitantes em sua casa. Não compartilhe esses medicamentos com ninguém e descarte imediatamente os opióides não utilizados ou vencidos, levando a um local ou programa de devolução de medicamentos.

Procure ajuda médica de emergência ou ligue para o 911 imediatamente se você ou alguém de quem cuida apresentar sintomas de problemas respiratórios, que podem ser fatais. Os sinais e sintomas incluem respiração lenta, superficial ou difícil, sonolência grave ou incapacidade de responder ou acordar.

Converse com seus profissionais de saúde sobre os benefícios da naloxona, que pode reverter uma overdose de opióides, e como obtê-la. Seu profissional de saúde pode prescrever a naloxona. Além disso, na maioria dos estados e no distrito de Colúmbia, a naloxona pode ser obtida em uma farmácia por meio de pedido permanente em vez de prescrição individual. Alguns estados também permitem que a naloxona seja obtida sem receita médica por meio de um programa ou farmácia. Em março de 2023, a FDA aprovou uma versão de venda livre da naloxona em spray nasal inalado, enquanto várias formas de naloxona continuam disponíveis apenas com receita médica.

O que a FDA descobriu?

Apesar do declínio substancial nas taxas de dispensação de analgésicos opióides, as mortes por overdose relacionadas a medicamentos opióides prescritos permaneceram relativamente estáveis ao longo do tempo, com 16.706 mortes em 2021. No entanto, essas estatísticas provavelmente subestimam o papel dos opióides prescritos na contribuição para o número total de mortes por overdose relacionadas a opióides. Os dados sugerem que alguns pacientes que recebem prescrição de analgésicos opióides podem mudar para opióides e outras substâncias controladas de forma não médica, contribuindo para o número de overdoses relacionadas a opióides. O impacto da crise dos opióides vai além das mortes e inclui consequências para a saúde e danos às famílias.

Os dados sugerem que os pacientes que recebem analgésicos opióides para dor aguda geralmente recebem mais prescrições do que o necessário, o que resulta em comprimidos não utilizados. Quando não são descartados adequadamente, esses comprimidos de opióides não utilizados oferecem oportunidades para uso não médico, exposição acidental e overdose. Os dados também sugerem fortemente que o risco de overdose aumenta à medida

em que a dose prescrita de analgésicos opióides aumenta, e esse risco pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento.

Os analgésicos opióides também foram associados a outras complicações, como a OIH. Identificamos 46 casos que descrevem hiperalgesia e alodinia quando analgésicos opióides foram usados para tratar a dor, incluindo oito com uso de curto prazo e 38 com uso de longo prazo. Esses casos incluem apenas aqueles enviados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA ou encontrados na literatura médica.

Os casos envolveram uma variedade de analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona e análogos de fentanil/fentanil, mais comumente. Outras possíveis causas de aumento da dor, como a piora da doença, foram excluídas. O câncer foi a doença subjacente mais comumente tratada. Os pacientes relataram uma melhora na dor após a interrupção dos analgésicos opióides. Embora o mecanismo da OIH não seja totalmente compreendido, foram sugeridas várias vias bioquímicas.

Qual é o meu risco?

Como todos os medicamentos, os analgésicos opióides podem ter efeitos colaterais, mesmo quando usados corretamente, conforme prescrito. É importante saber que as pessoas respondem de forma diferente aos medicamentos, dependendo de sua saúde, das doenças de base, carga genética, de outros medicamentos que estão tomando e de muitos outros fatores. Como resultado, não podemos determinar a probabilidade de alguém apresentar esses efeitos colaterais ao tomar analgésicos opióides. Converse com seu profissional de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre os riscos de tomar analgésicos opióides.

Como posso obter novas informações sobre a segurança dos medicamentos que estou prescrevendo ou tomando?

Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (em inglês) sobre as Comunicações sobre Segurança de Medicamentos a respeito de medicamentos ou especialidades médicas de seu interesse.

Tabela das principais atualizações de rótulos de opióides

As tabelas a seguir fornecem uma comparação das atualizações mais significativas dos rótulos incluídos nessa medida, com o objetivo de fornecer orientação adicional sobre a prescrição de analgésicos opióides. Essas atualizações se aplicam a analgésicos opióides destinados ao uso em ambiente ambulatorial, embora muitas delas também se apliquem a analgésicos opióides usados em ambiente hospitalar. A lista abaixo não é exaustiva. Esses são exemplos representativos de rótulos "antigos" e "novos". Outras atualizações menores foram incorporadas como parte dessa ação, mas não estão listadas abaixo e estarão disponíveis assim que as atualizações dos rótulos dos produtos individuais forem aprovadas pela FDA. O texto atualizado é mostrado em negrito e será adicionado às seções Advertência na embalagem (Tabela 1), Indicações e uso (Tabelas 2 e 3), Dose e administração (Tabelas 4-7), Advertências e precauções (Tabela 8) e Guia do Medicamento (Tabelas 9 - 11) dos rótulos dos analgésicos opióides.

Tabela 1: Advertência em caixa

(Aplica-se tanto a analgésicos opióides de liberação imediata quanto a analgésicos opióides de liberação prolongada ou de ação prolongada)

Antiga instrução e linguagem	Nova instrução e linguagem (abreviado)
<p><u>Dependência, abuso e uso indevido</u> A [MARCA COMERCIAL] expõe os pacientes e outros usuários aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, que podem levar à overdose e morte. Avalie o risco de cada paciente antes de prescrever [MARCA COMERCIAL] e monitore regularmente todos os pacientes quanto ao desenvolvimento desses comportamentos e condições [consulte Advertências e Precauções (5.X)].</p> <p><u>Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco de Analgésicos Opióides (REMS)</u> Para garantir que os benefícios dos analgésicos opióides superem os riscos de dependência, abuso e uso indevido, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) exigiu uma REMS para esses produtos [consulte Advertências e Precauções (5.X)]. De acordo com os requisitos da REMS, as empresas farmacêuticas com produtos analgésicos opióides aprovados devem disponibilizar programas educacionais em conformidade com a REMS para a equipe de saúde. Os profissionais de saúde são fortemente incentivados a</p> <ul style="list-style-type: none"> • concluírem um programa educacional em conformidade com a REMS, • aconselharem os pacientes e/ou seus cuidadores, a cada prescrição, sobre o uso seguro, os riscos graves, o armazenamento e o descarte desses produtos, • enfatizarem aos pacientes e seus cuidadores a importância de ler o Guia de Medicamentos toda vez que ele for fornecido por seu farmacêutico, e • considerarem outras ferramentas para melhorar a segurança do paciente, da família e da comunidade. <p><u>Depressão respiratória potencialmente mortal</u> Pode ocorrer depressão respiratória grave com o uso de [MARCA COMERCIAL], potencialmente mortal ou fatal. Monitore a depressão respiratória, especialmente ao tomar [MARCA COMERCIAL] inicialmente ou após um aumento de dose [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Ingestão acidental</u> A ingestão acidental de até mesmo uma dose de [MARCA COMERCIAL], especialmente por crianças, pode resultar em uma overdose mortal da [substância ativa] [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Síndrome de abstinência neonatal de opióides</u> O uso prolongado de [MARCA COMERCIAL] durante a gravidez pode resultar em síndrome de abstinência neonatal de opióides, que pode botar em risco a vida se não for reconhecida e tratada, e requer tratamento de acordo com protocolos desenvolvidos por especialistas em neonatologia. Se o uso prolongado de opióides for necessário em uma mulher grávida, avise a paciente sobre o risco da síndrome de abstinência neonatal de opióides e garanta que o tratamento adequado esteja disponível [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Riscos do uso concomitante com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC</u> O uso concomitante de opióides com benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo o álcool, pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte [ver</p>	<p><u>Dependência, abuso e uso indevido</u> Como o uso de [MARCA COMERCIAL] expõe os pacientes e outros usuários aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, que podem levar à overdose e à morte, avalie o risco de cada paciente antes de prescrevê-lo e reavalie todos os pacientes regularmente quanto ao desenvolvimento desses comportamentos e condições [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Depressão respiratória potencialmente fatal</u> Pode ocorrer depressão respiratória grave, potencialmente fatal ou mortal com o uso de [MARCA COMERCIAL], especialmente durante o início ou após um aumento da dose. Para reduzir o risco de depressão respiratória, a dosagem e a graduação adequadas de [MARCA COMERCIAL] são essenciais [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Ingestão acidental (inalterada)</u> A ingestão acidental de até mesmo uma dose de [MARCA COMERCIAL], especialmente por crianças, pode resultar em uma overdose mortal da [substância ativa] [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Riscos do uso concomitante com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC</u> O uso concomitante de opióides com benzodiazepínicos ou outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode levar a sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Reserve a prescrição concomitante de [MARCA COMERCIAL] e benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC para uso em pacientes para os quais as opções alternativas de tratamento são inadequadas [ver Advertências e precauções (5.X)], Interações medicamentosas (7)].</p> <p><u>Síndrome de abstinência neonatal de opióides (NOWS)</u> Se for necessário o uso prolongado de opióides em uma mulher grávida, avise a paciente sobre o risco de NOWS, que pode ser potencialmente mortal se não for detectada e tratada. Assegure-se de que o tratamento neonatal especializado esteja disponível no momento do parto [consulte Advertências e precauções (5.X)].</p> <p><u>Avaliação de Risco de Analgésicos Opióides e Estratégia de Mitigação (REMS) (também</u></p>

<p>Advertências e precauções (5.X), Interações medicamentosas (7)].</p> <ul style="list-style-type: none"> Reserve a prescrição concomitante de [MARCA COMERCIAL] e benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC para [ver Advertências e precauções (5.X)], interações para uso em pacientes para os quais as opções alternativas de tratamento são inadequadas. Limite as doses e a duração ao mínimo necessário. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e de sedação. 	<p>abreviado) Recomenda-se enfaticamente que os profissionais de saúde concluam um programa de educação em conformidade com a REMS e orientem os pacientes e cuidadores sobre os riscos graves, o uso seguro e a importância de ler o Guia de Medicação com cada prescrição [consulte Advertências e precauções (5.X)].</p>
---	--

Tabela 2: Indicações e uso	
Antiga	Nova
<p>Limitações de uso: Devido aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, mesmo nas doses recomendadas [consulte Advertências e Precauções (5.X)], reserve [MARCA COMERCIAL] para uso em pacientes para os quais opções alternativas de tratamento (por exemplo, analgésicos não opióides ou produtos opióides combinados):</p> <ul style="list-style-type: none"> Não foram toleradas ou não se espera que sejam toleradas, Não proporcionaram analgesia adequada, ou não se espera que proporcionem analgesia adequada 	<p>Limitações de uso: Devido aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, que podem ocorrer em qualquer dose ou duração [consulte Advertências e precauções (5.X)], reserve [MARCA COMERCIAL] para uso em pacientes para os quais opções alternativas de tratamento (por exemplo, analgésicos não opióides ou produtos opióides combinados):</p> <ul style="list-style-type: none"> Não foram toleradas ou não se espera que sejam toleradas, Não proporcionaram analgesia adequada ou não se espera que proporcionem analgesia adequada <p>[MARCA COMERCIAL] não deve ser usado por um período prolongado, a menos que a dor permaneça grave o suficiente para exigir um analgésico opióide e para a qual as opções alternativas de tratamento permaneçam inadequadas.</p>

Tabela 3: Indicações e uso (Aplicadas aos analgésicos opióides <u>de liberação prolongada/ação prolongada</u>)	
Antiga	Nova
<p>O [MARCA COMERCIAL] é indicado para o tratamento da dor suficientemente grave para exigir tratamento diário com opióides durante 24 horas e para a qual os tratamentos alternativos são inadequados.</p> <p>Limitações de uso:</p> <ul style="list-style-type: none"> Devido aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, mesmo nas doses recomendadas, e devido ao aumento dos riscos de overdose e morte com formulações de opióides de liberação prolongada/ação prolongada [ver Advertências e precauções (5.X)], reserve [MARCA COMERCIAL] para uso em pacientes nos quais opções alternativas de tratamento (por exemplo, analgésicos não opióides e opióides de liberação imediata) são ineficazes, não são tolerados ou seriam inadequados para fornecer tratamento suficiente para a dor. [MARCA COMERCIAL] não é indicado como analgésico conforme a necessidade (prn). 	<p>O [MARCA COMERCIAL] é indicado para o tratamento de dor grave e persistente que requer um período prolongado de tratamento com um analgésico opióide diário e para o qual as opções alternativas de tratamento são inadequadas.</p> <p>Limitações de uso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Devido aos riscos de dependência, abuso e uso indevido de opióides, que podem ocorrer em qualquer dose ou duração, e devido ao aumento dos riscos de overdose e morte com formulações de opióides de liberação prolongada ou de ação prolongada, [consulte Advertências e precauções (5. X)], reserve [MARCA COMERCIAL] para uso em pacientes nos quais opções alternativas de tratamento (por exemplo, analgésicos não opióides e opióides de liberação imediata) são ineficazes, não toleradas ou inadequadas para proporcionar um controle suficiente da dor. - [MARCA COMERCIAL] não é indicado como analgésico conforme a necessidade (prn).

Tabela 4: Dose e administração Instruções importantes sobre Dose e administração (Aplicada aos analgésicos opióides de liberação imediata)	
Antiga	Nova
<p>Use a menor dose eficaz pelo menor tempo possível, de acordo com as metas individuais de tratamento do paciente [consulte Advertências e precauções (5)].</p> <p>Inicie o regime de dosagem para cada paciente individualmente, levando em consideração a gravidade da dor do paciente, a resposta do paciente, a experiência anterior de tratamento analgésico e os fatores de risco de dependência, abuso e uso indevido [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p>Monitore os pacientes atentamente quanto à depressão respiratória, especialmente nas primeiras 24 a 72 horas de tratamento e após aumentos de dose com [MARCA COMERCIAL] e ajuste a dose correspondentemente [veja Advertências e Precauções (5.X)].</p>	<p>O [MARCA COMERCIAL] só deve ser prescrito por profissionais que tenham conhecimento sobre o uso de opióides e saibam como mitigar os riscos associados.</p> <p>Use a menor dose eficaz e com a menor duração possível, de acordo com as metas individuais de tratamento do paciente [consulte Advertências e precauções (5)]. Como o risco de overdose aumenta à medida que as doses de opióides são aumentadas, reserve o escalonamento para doses mais altas de [MARCA COMERCIAL] para pacientes nos quais as doses mais baixas são insuficientemente eficazes e nos quais os benefícios esperados do uso de uma dose mais alta de opióides superam claramente os riscos substanciais.</p> <p>Muitas condições de dor aguda (por exemplo, dor que ocorre com uma série de intervenções cirúrgicas ou lesões musculares) requerem apenas alguns poucos dias de analgésico opióide. Há diretrizes clínicas disponíveis sobre a prescrição de opióides para algumas condições de dor aguda.</p> <p>Há uma variabilidade na dose e na duração dos analgésicos opióides necessários para tratar adequadamente a dor, devido à causa da dor e a fatores individuais do paciente. Inicie o regime de dosagem para cada paciente individualmente, levando em consideração a causa subjacente e a gravidade da dor do paciente, o tratamento analgésico anterior e a resposta, e os fatores de risco para dependência, e de abuso e uso indevido [consulte Advertências e precauções (5.X)].</p> <p>A depressão respiratória pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com opióides, especialmente ao iniciar e depois de aumentar a dose de [TRADEMARK]. Considere esse risco ao selecionar uma dose inicial e ao fazer ajustes de dose [ver Advertências e precauções (5)].</p>

Tabela 5: Dose e administração Dose inicial (Aplicada aos analgésicos opióides <u>de liberação imediata</u>)	
Antiga	Nova
<p>Uso de [MARCA COMERCIAL] como primeiro analgésico opióide.</p> <p>Inicie o tratamento com [MARCA COMERCIAL] em uma faixa de dosagem de X mg a X mg a cada Y a Y horas, conforme necessário para a dor.</p>	<p>Uso de [MARCA COMERCIAL] como primeiro analgésico opióide</p> <p>Inicie o tratamento com [MARCA COMERCIAL] em uma faixa de dosagem de X mg a X mg a cada Y a Y horas, conforme necessário para a dor, na menor dose necessária para obter analgesia adequada. Ajuste a dose com base na resposta individual do paciente à sua dose inicial de [MARCA COMERCIAL].</p>

Tabela 6: Dose e administração Instruções importantes sobre Dose e administração (Aplicada aos analgésicos opióides de liberação prolongada/ação prolongada)	
Antiga	Nova
<p>A [MARCA COMERCIAL] só deve ser prescrita por profissionais com conhecimento sobre o uso de opióides potentes para o tratamento da dor crônica.</p> <p>... (informações específicas do produto)...</p>	<p>A [MARCA COMERCIAL] só deve ser prescrita por profissionais que tenham conhecimento sobre o uso de opióides de liberação prolongada/ação prolongada e saibam como mitigar os riscos associados.</p> <p>... (informações específicas do produto)...</p>

<p>Use a menor dose eficaz pela menor duração possível, de acordo com as metas individuais de tratamento do paciente [consulte Advertências e precauções (5)].</p> <p>Inicie o regime de dosagem para cada paciente individualmente, levando em consideração a gravidade da dor do paciente, a resposta do paciente, a experiência anterior com terapia analgésica e os fatores de risco de dependência, abuso e uso indevido [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p>Monitore os pacientes atentamente quanto à depressão respiratória, especialmente nas primeiras 24-72 horas do início do tratamento e após aumentos de dose com [MARCA COMERCIAL] e ajuste a dose de acordo [ver Advertências e precauções (5.X)].</p>	<p>Use a menor dose eficaz pela menor duração possível, de acordo com as metas individuais de tratamento do paciente [consulte Advertências e precauções (5)]. Como o risco de overdose aumenta à medida que as doses de opióides são aumentadas, reserve doses mais altas de [MARCA COMERCIAL] para pacientes nos quais as doses mais baixas não são suficientemente eficazes e nos quais os benefícios esperados do uso de uma dose mais alta de opióides superam claramente os riscos substanciais.</p> <p>Inicie o regime de dosagem para cada paciente individualmente, levando em consideração a causa subjacente e a gravidade da dor do paciente, o tratamento analgésico anterior e a resposta, e os fatores de risco para dependência, abuso e uso indevido [ver Advertências e precauções (5.X)].</p> <p>A depressão respiratória pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com opióides, especialmente no início e após o aumento da dose de [MARCA COMERCIAL]. Considere esse risco ao selecionar uma dose inicial e ao fazer ajustes de dose [ver Advertências e precauções (5)].</p>
---	---

<p>Tabela 7: Dose e administração Dose inicial (Aplicada aos analgésicos opióides <u>de liberação prolongada/ação prolongada</u>)</p>	
<p>Antiga</p>	<p>Nova</p>
<p><u>Conversão de outros opióides em [MARCA COMERCIAL]</u></p> <p>Interrompa todos os outros opióides de uso contínuo ao iniciar o tratamento com [MARCA COMERCIAL].</p>	<p><u>Conversão de outros opióides para [MARCA COMERCIAL].</u></p> <p>Quando o tratamento com [MARCA COMERCIAL] for iniciado, interromper todos os analgésicos opióides, exceto aqueles usados conforme necessário para dor irruptiva, quando corresponda.</p>

<p>Tabela 8: Advertências e precauções (Aplicadas <u>tanto</u> aos analgésicos opióides de liberação imediata como aos de liberação prolongada ou de ação prolongada)</p>	
<p>Antiga</p>	<p>Nova</p>
<p>(n/a)</p>	<p><u>5.X Hiperalgisia e alodinia induzidas por opióides</u></p> <p>A hiperalgisia induzida por opióides (HIO) ocorre quando um analgésico opióide causa paradoxalmente um aumento da dor ou um aumento da sensibilidade à dor. Essa condição é diferente da tolerância, que é a necessidade de aumentar as doses de opióides para manter um efeito definido [consulte Dependência (9.3)]. Os sintomas de HIO incluem (mas não estão limitados a) aumento dos níveis de dor com o aumento da dose de opióide, diminuição dos níveis de dor com a diminuição da dose de opióide ou dor a estímulos normalmente não dolorosos (alodinia). Esses sintomas podem sugerir HIO somente se não houver evidência de progressão da doença subjacente, tolerância a opióides, abstinência de opióides ou comportamento de dependência.</p> <p>Casos de HIO foram relatados com o uso de analgésicos opióides a curto e a longo prazo. Embora o mecanismo da HIO não seja totalmente compreendido, várias vias bioquímicas foram implicadas. A literatura médica sugere uma forte plausibilidade biológica entre os analgésicos opióides, a HIO e a alodinia. Se houver suspeita de que um paciente esteja sofrendo de HIO, considere cuidadosamente a redução adequada do analgésico opióide atual ou a rotação de opióides (mudar o paciente com segurança para um componente opióide diferente) [consulte Posologia e via de administração (2.X); Advertências e precauções (5.X)].</p>

Tabela 9: Guia do Medicamento (Aplicada aos analgésicos opióides <u>de liberação prolongada/ação prolongada</u>)	
Antiga	Nova
<p>[MARCA COMERCIAL] é:</p> <ul style="list-style-type: none"> Um analgésico de prescrição que contém um opióide (narcótico) que é usado para tratar a dor suficientemente grave para exigir tratamento diário, de 24 horas e de longo prazo com um opióide, quando outros tratamentos para a dor, como analgésicos não opióides e opióides de liberação imediata, não tratam a dor suficientemente bem ou não podem ser tolerados. Um analgésico opióide de ação prolongada (liberação prolongada) que pode colocá-lo em risco de overdose e de morte. Mesmo que tome a dose correta conforme prescrito, você corre o risco de dependência, abuso e uso indevido de opióides, o que pode levar à morte. Não deve ser usado para tratar dores que não duram o dia todo. 	<p>[MARCA COMERCIAL] é:</p> <ul style="list-style-type: none"> Um analgésico de prescrição que é um opióide (narcótico) usado para tratar a dor grave e persistente que requer um período prolongado de tratamento com um opióide diário quando outros tratamentos para a dor, como analgésicos não opióides e opióides de liberação imediata, não tratam a dor suficientemente bem ou não podem ser tolerados. Um analgésico opióide de ação prolongada (liberação prolongada) que pode colocá-lo em risco de overdose e morte. Mesmo que tome a dose correta conforme prescrito, você corre o risco de dependência, e de abuso e uso indevido de opióides, o que pode levar à morte. Não deve ser tomado "conforme a necessidade".

Tabela 10: Guia do medicamento (Aplicada <u>tanto</u> aos analgésicos opióides de liberação imediata como aos de liberação prolongada ou de ação prolongada)	
Antiga	Nova
<p>Informe seu profissional de saúde se:</p> <ul style="list-style-type: none"> estiver grávida ou planejando engravidar. O uso prolongado de [MARCA COMERCIAL] durante a gravidez pode causar sintomas de abstinência no bebê, que podem ser fatais se não forem detectados e tratados. 	<p>Informe seu profissional de saúde se:</p> <ul style="list-style-type: none"> estiver grávida ou planejando engravidar. O uso prolongado de [MARCA COMERCIAL] durante a gravidez pode causar sintomas de abstinência com risco de vida para o bebê se não for detectado e tratado. notar que sua dor está piorando. Se sua dor piorar depois de tomar [MARCA COMERCIAL], não tome mais [MARCA COMERCIAL] sem antes falar com seu médico. Converse com seu médico se sua dor aumentar, se você se sentir mais sensível à dor ou se tiver uma nova dor após tomar [MARCA COMERCIAL].

Tabela 11: Guia do medicamento (Aplicada aos analgésicos opióides <u>de liberação imediata</u>)	
Antiga	Nova
<p>Ao tomar [MARCA COMERCIAL]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Não altere sua dose. Tome [MARCA COMERCIAL] exatamente como prescrito por seu profissional de saúde. Use a menor dose possível pelo menor tempo necessário. Tome a dose prescrita a cada 4 a 6 horas. Não tome mais do que a dose prescrita. Se você esquecer de tomar uma dose, tome a próxima dose no horário habitual. Ligue para o seu profissional de saúde se a dose que estiver tomando não controlar sua dor. 	<p>Ao tomar [MARCA COMERCIAL]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Não altere sua dose. Tome [MARCA COMERCIAL] exatamente como prescrito pelo seu profissional de saúde. Use a menor dose possível pelo menor tempo necessário. Para dor aguda (de curto prazo), talvez você só precise tomar [MARCA COMERCIAL] por alguns dias. Você pode ter alguns comprimidos de [MARCA COMERCIAL] que não foram usados. Consulte as informações sobre como descartar o medicamento no final desta seção para saber como descartar o [MARCA COMERCIAL] com segurança. Tome a dose prescrita a cada 4 a 6 horas. Não tome mais do que a dose prescrita. Se você esquecer de tomar uma dose, tome

<ul style="list-style-type: none"> ● Se você estiver tomando [MARCA COMERCIAL] regularmente, não pare de tomá-lo sem consultar seu médico. ● Descarte os medicamentos [MARCA COMERCIAL] vencidos, indesejados ou não utilizados jogando-os no vaso sanitário imediatamente, se não houver um serviço de coleta de medicamentos disponível. Visite www.fda.gov/drugdisposal para obter informações adicionais sobre como descartar medicamentos não utilizados. 	<p>a próxima dose no horário habitual.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ligue para o seu profissional de saúde se a dose que estiver tomando não controlar a sua dor. ● Se você estiver tomando [MARCA COMERCIAL] regularmente, não pare de tomá-lo sem consultar seu médico. ● Descarte os medicamentos [MARCA COMERCIAL] vencidos, indesejados ou não utilizados jogando-os no vaso sanitário imediatamente, se não houver um serviço de coleta de medicamentos disponível. Visite www.fda.gov/drugdisposal para obter informações adicionais sobre como descartar medicamentos não utilizados.
--	--

Dados sobre analgésicos opióides

- Há duas categorias principais de analgésicos opióides prescritos. Os produtos de liberação imediata (IR) são normalmente usados a cada 4-6 horas, conforme necessário para dor aguda. Os analgésicos opióides de liberação prolongada/ação prolongada (ER/LA) são tomados apenas uma ou duas vezes ao dia para dor grave e persistente que requer um período prolongado de tratamento e para a qual as opções alternativas de tratamento são inadequadas, dependendo do produto e do paciente.
- Os analgésicos opióides estão disponíveis em muitas formas diferentes, incluindo comprimidos, cápsulas, pastilhas, comprimidos sublinguais, adesivos transdérmicos, sprays nasais e injeções.
- As reações adversas mais comuns dos analgésicos opióides são sonolência, tontura, náusea, vômito, constipação, dependência física e respiração lenta ou difícil.
- O risco de dependência, de uso indevido ou de abuso de opióides é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar de transtorno por uso de substâncias ou doença mental.
- A naloxona é um medicamento de reversão de opióides usado para tratar uma overdose de opióides ou uma possível overdose e pode ajudar a evitar a morte. A naloxona está amplamente disponível, dependendo das exigências ou diretrizes estaduais. Considere a possibilidade de co-prescrever naloxona com todas as prescrições de opióides para pessoas com risco aumentado de overdose de opióides. Em março de 2023, a FDA aprovou a versão em spray nasal inalado da naloxona para ser vendida sem receita médica.
- Explique aos pacientes e cuidadores que tomar um analgésico opióide de forma diferente da prescrita, com álcool ou benzodiazepínicos e outros depressores do SNC pode aumentar o risco de overdose e como reconhecer os sinais e sintomas de depressão respiratória.
- A naloxona é usada para tratar uma emergência de opióides, como uma overdose ou possível overdose. Considere a possibilidade de co-prescrever naloxona com todas as prescrições de opióides para pessoas com risco de overdose de opióides ou converse com os pacientes sobre as opções para obter naloxona de acordo com as exigências ou diretrizes do seu estado. As formulações de naloxona com e sem prescrição médica são aprovadas pela FDA.
- Incentive os pacientes a lerem o Guia do medicamento que recebem com suas receitas. Informações novas e importantes serão incluídas. O Guia do medicamento explica coisas importantes que devem ser conhecidas sobre o medicamento. Isso inclui efeitos colaterais, para que o medicamento é usado, como tomar e armazenar o medicamento corretamente e outros aspectos que devem ser lembrados ao tomar o medicamento.
- Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (em inglês) sobre comunicações de segurança de medicamentos referentes a medicamentos e especialidades médicas de seu interesse.

Informações adicionais para profissionais de saúde

- Os analgésicos opióides de liberação prolongada/ação prolongada (ER/LA) apresentam riscos exclusivos devido às suas propriedades e devem ser reservados para aqueles com dor grave e persistente que exigem um período prolongado de tratamento com um analgésico opióide diário e para os quais as opções alternativas de tratamento forem inadequadas.
- Reavalie periodicamente a necessidade contínua de analgésicos opióides, independentemente da dose, e observe se há sinais de dependência, uso indevido ou abuso.

Informações adicionais para pacientes e cuidadores

- Como parte de seus esforços contínuos para enfrentar a crise de opióides do país, a FDA está fazendo várias atualizações nas informações de prescrição de opióides usados para dor para fornecer orientação adicional aos profissionais de saúde que prescrevem esses medicamentos potentes, que apresentam sérios riscos, incluindo uso indevido e abuso, dependência, overdose e morte.
- Em muitas condições de dor aguda, como após uma cirurgia ou lesão musculoesquelética, é possível você só precise tomar o analgésico opióide por alguns dias. Você pode ter sobras de medicamentos que não usou. Nunca dê seu analgésico opióide a outra pessoa. A pessoa pode morrer se o tomar. Vender ou doar seus analgésicos opióides é ilegal. Descarte imediatamente os opióides não usados ou vencidos imediatamente, ou leve-os

a um local, ponto ou programa de coleta de drogas. Veja informações sobre como descartar seu opióide analgésico no Guia do medicamento para saber como descartá-lo com segurança. Se fornecido, use os envelopes de devolução pré-pagos incluídos com sua receita.

- Guarde seus analgésicos opióides com segurança, fora da vista e do alcance de crianças e em um local inacessível a outras pessoas, inclusive visitantes. Todos os anos, milhares de crianças são hospitalizadas e algumas morrem, depois de tomar medicamentos que não foram feitos para elas. Milhões de pessoas abusam de analgésicos opióides prescritos todos os anos, e milhares morrem de overdose de opióides.
- Os sinais de uma overdose de opióides incluem problemas respiratórios, sonolência grave ou incapacidade de reagir ou acordar. Procure atendimento médico imediatamente se você ou alguém de quem você cuida apresenta esses sintomas de risco de vida.
- A naloxona é usada para tratar uma emergência de opióides, como uma overdose ou possível overdose. Converse com seu profissional de saúde sobre como usar a naloxona e as opções para obter a naloxona com base nas exigências ou diretrizes de seu estado. Em março de 2023, a FDA aprovou uma versão em spray nasal inalado da naloxona de venda livre (OTC), enquanto várias outras formas de naloxona permanecem disponíveis apenas por prescrição médica.
- Para ajudar a FDA a rastrear problemas de segurança de medicamentos, relate eventos adversos envolvendo analgésicos opióides ou outros medicamentos ao programa MedWatch da FDA, usando as informações na caixa "Contate a FDA" na parte inferior desta página.
- Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (em inglês) sobre comunicações de segurança de medicamentos referentes a medicamentos e especialidades médicas de seu interesse.

Antecedentes e resumo de dados

As mortes por overdose relacionadas a opióides têm aumentado constantemente nos últimos 15 anos, com um aumento dramático entre 2017 (47.600 mortes) e 2021 (80.411 mortes). Embora a maioria das mortes relacionadas a opióides se deva a fentanil e análogos de fentanil ilícitos, várias estatísticas ajudam a enquadrar o contexto no qual a FDA está tomando medidas para atualizar as informações de prescrição de analgésicos opióides. Apesar do declínio significativo nas taxas de dispensação de analgésicos opióides, de 81,3 prescrições por 100 pessoas em 2012 para 43,3 prescrições por 100 pessoas em 2020, as mortes por overdose relacionadas a opióides prescritos permaneceram relativamente estáveis ao longo do tempo, com 16.706 mortes em 2021. Essas estatísticas de mortalidade provavelmente subestimam o papel dos analgésicos opióides prescritos na contribuição para o total de mortes por overdose relacionadas a opióides.

Os dados sugerem que alguns pacientes que receberam prescrição de analgésicos opióides podem começar a usá-los, e a outras substâncias controladas, de forma não médica. Em um estudo realizado entre 2019 e 2021, os pesquisadores realizaram

entrevistas aprofundadas com 148 participantes de três estados diferentes que relataram o uso de heroína, fentanil ilícito ou analgésicos opióides prescritos de forma não médica. Desses participantes, 90% relataram que sua exposição inicial envolveu analgésicos opióides prescritos, sendo que quase metade (48%) os obteve por meio de prescrição médica. Muitos relataram ter usado opióides de forma não médica por muitos anos. Alguns participantes do estudo relataram que seu uso de opióides ilícitos pode ter sido influenciado por políticas e práticas de prescrição que, inadvertidamente, limitaram o acesso a opióides prescritos de forma inadequada, por exemplo, a rápida descontinuação de opióides prescritos.

O impacto da crise dos opióides vai além da mortalidade e inclui a morbidade associada e os custos sociais. Entre os americanos com 12 anos ou mais, 5,6 milhões (2%) relataram um transtorno por uso de opióides (OUD) no ano passado em 2021. As consequências para a saúde de overdoses de opióides não fatais podem incluir complicações agudas, como depressão respiratória induzida por opióides, e complicações crônicas mais graves, como danos cerebrais. O impacto sobre as crianças e suas famílias inclui maior risco de problemas de saúde mental, uso de drogas, desenvolvimentos de transtornos por uso de substâncias, envenenamento acidental por opióides e perda de um dos pais por overdose de opióides.

Os dados sugerem que os analgésicos opióides continuam sendo prescritos em excesso para muitos pacientes com algumas condições de dor aguda. Uma revisão sistemática de estudos publicados até 2019 examinou o uso de analgésicos opióides em pacientes ambulatoriais após cirurgias e constatou que, entre os estudos que relataram a prescrição excessiva, entre 25 e 98% do total de comprimidos prescritos foram considerados excessivos, com a maioria dos estudos relatando prescrição excessiva entre 50 e 70%. Estudos mostram que muitos pacientes relatam prescrição excessiva de opióides após cirurgias. Para muitas condições de dor aguda e crônica, outros tratamentos não opióides, tanto farmacológicos quanto não farmacológicos, foram considerados eficazes. Em alguns casos, os analgésicos não opióides podem ser tão eficazes quanto os opióides.

Hiperálgia induzida por opióides (HIO). Os analgésicos opióides têm sido associados à hiperálgia induzida por opióides (HIO), uma condição na qual os opióides causam aumento da dor (chamada hiperálgia) ou aumento da sensibilidade à dor (chamada alodinia). O aumento da dor geralmente ocorre após um aumento da dose e se resolve rapidamente após o diagnóstico e o tratamento adequados da condição.

Foram identificados 46 pacientes que descreveram hiperálgia e alodinia ao usar analgésicos opióides para tratar a dor, incluindo oito com uso de curto prazo e 38 com uso de longo prazo. Esses casos incluem apenas aqueles enviados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA ou encontrados na literatura médica, portanto, pode haver casos que desconhecemos. Os casos envolveram uma variedade de analgésicos opióides, incluindo morfina, hidromorfona, fentanil e análogos de fentanil. O câncer foi a doença subjacente mais comumente tratada. Outras possíveis causas, como a piora da doença, foram excluídas. Os pacientes relataram uma melhora na dor após a interrupção dos analgésicos opióides. Embora o

mecanismo da HIO não seja totalmente compreendido, foram sugeridas várias vias bioquímicas.

Clormadinona, nomegestrol: risco de meningioma adicionado aos SmPCs de produtos anticoncepcionais

Rev Prescrire 2023; 32 (248): 130

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tag: Informar os usuários de medicamentos sobre os riscos dos contraceptivos, progesterona e progestágenos.

- Após uma reavaliação europeia, o risco de meningioma foi adicionado ao RCP (resumos das características do produto) e aos prospectos dos contraceptivos hormonais combinados que contêm "baixas doses" de clormadinona ou nomegestrol.
- Na Europa, as recomendações para produtos que contenham doses altas desses progestágenos não são adequadas: não há recomendação de monitoramento com ressonância magnética (RM) de rotina nem se requer um consentimento informado anual. Na França, essas medidas razoáveis estão sendo implementadas desde 2021 e continuarão sendo usadas.

Os progestogênios clormadinona e nomegestrol são derivados sintéticos da progesterona, autorizados na França para uso em uma série de situações ginecológicas [1]. Assim como outros progestágenos, eles apresentam o risco de meningiomas intracranianos, tumores geralmente benignos, mas que podem ter efeitos como dor de cabeça, distúrbios visuais e convulsões, às vezes exigindo cirurgia. Em 2021, os resultados de dois estudos epidemiológicos franceses confirmaram que o risco de meningioma associado a "doses altas" de clormadinona e nomegestrol aumenta com a dose, a duração do tratamento e a idade da paciente. Com base nesse histórico, e a pedido da Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM), a relação entre danos e benefícios do nomegestrol e da clormadinona foi reavaliada na União Europeia. Os resultados foram relatados no final de 2022 [2,3].

"Anticoncepcionais de "dose baixa": risco de meningioma adicionado ao RPC.

Com relação ao RCP e as bulas dos medicamentos que associam "baixas doses" de clormadinona ou nomegestrol com um estrogênio, a Comissão Europeia aprovou a inclusão do meningioma (ou histórico de meningioma) como contraindicação, além de uma advertência sobre o risco de meningioma: se diagnosticado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente. A Comissão baseou sua decisão no fato de que alguns casos de meningioma envolvendo esses contraceptivos terem sido identificados no banco de dados de farmacovigilância europeu (EudraVigilance). Concluiu-se que "o risco de meningioma associado a produtos de dose baixa (tipicamente tomados por um longo período de tempo) é considerado um risco potencial importante". Os medicamentos em questão na França são o Zoely[®] (contendo 2,5 mg de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol por comprimido), bem como o Belara[®] (contendo 2 mg de clormadinona + 0,03 mg de etinilestradiol por comprimido).

"Progestogênios de "dose alta": não como primeira escolha e pela menor duração possível.

No final de 2022, na União Europeia, as autorizações para progestágenos de "dose alta", ou seja, 5 mg de nomegestrol e 5 ou 10 mg de clormadinona por comprimido, foram "restritas às situações em que outras intervenções são consideradas inadequadas" e, então, na menor dose eficaz e pela menor duração possível. Os seguintes itens foram acrescentados ao RCP e às bulas dos medicamentos europeus: meningioma como um efeito adverso raro; uma recomendação para o monitoramento de pacientes; e uma contraindicação na presença de meningioma ou histórico de meningioma. Essas alterações nos RCP e nas bulas já haviam sido feitas para os medicamentos em questão que estavam disponíveis na França [1-4].

O monitoramento por ressonância magnética e o consentimento informado anual ainda são necessários.

A partir do final de 2022, a ANSM manteve sua opinião de que a relação entre danos e benefícios da "dose alta" de clormadinona e nomegestrol é desfavorável nas seguintes situações: menopausa; ciclos artificiais em combinação com um estrogênio; irregularidades do ciclo menstrual; síndrome pré-menstrual; dor mamária leve a moderada; e anticoncepção. A frequência recomendada para o monitoramento das pacientes por ressonância magnética (RM) permanece inalterada. Se a duração do tratamento for superior a um ano, o medicamento só poderá ser dispensado mediante a apresentação de um formulário de consentimento anual assinado pelo médico e pela paciente, confirmando que a paciente recebeu as informações adequadas [4].

Na Prática

Mesmo com dosagens baixas, o risco de meningioma associado a anticoncepcionais orais combinados contendo clormadinona ou nomegestrol deve ser levado em consideração, dados os longos períodos em que são tomados. Para dosagens mais altas, tendo em vista a ligação estabelecida entre o uso de clormadinona ou nomegestrol e o desenvolvimento de um meningioma, as medidas que estão sendo tomadas a nível europeu são insuficientes. É aconselhável seguir as recomendações da ANSM, que são mais rigorosas e oferecem melhor proteção aos pacientes (Ref 4).

Referências

1. ANSM "RCP-Chlormadinone Viatrix 10 mg comprimé" 8 February 2022 + "RCP-Lutényl 5 mg comprimé" 4 June 2021 + "RCP-Belara" 21 March 2022 + European Commission "SmPC-Zoely" 28 November 2022.
2. EMA "Medicines containing nomegestrol or chlormadinone: PRAC recommends new measures to minimize risk of meningioma" 8 July 2022: 3 pages.
3. European Commission "Decision (...) of 28.10.2022 concerning (...) the marketing authorisations of medicinal products (...) which contain the active substance "nomegestrol or chlormadinone"" + "Annexes" 28 October 2022.

4. ANSM “Acétate de chlormadinone et acétate de noméggestrol: mesures pour réduire le risque de méningiome” + “Acétate de noméggestrol et de chlormadinone et méningiome: des mesures dans

l’ensemble de l’Europe pour limiter le risque” 15 November 2022: 5 pages.

GLP-1. Petição Cidadã (Citizen Petition) à FDA sobre o rótulo de os GLP-1

Neal D. Barnard, 20 de junio de 2023

<https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-P-2507-0001>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, GLP-1, medicamentos para perda de peso, tratamento da obesidade, semaglutida, sitagliptina, dieta vegetariana.

Petição Cidadã

20 de Junho, 2023

Os abaixo-assinados enviam esta petição de acordo com os regulamentos de petição de cidadãos da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos para solicitar ao Comissário de Alimentos e Medicamentos que exija que todas as embalagens e rótulos de produtos para agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) divulguem que uma dieta com baixo teor de gordura e baseada em vegetais tem um perfil de eficácia e segurança que pode ser tão favorável quanto, ou mais favorável que, medicamentos para perda de peso.

Ação Solicitada

O Comitê de Médicos solicita que o Comissário exija que os fabricantes incluam o seguinte aviso na embalagem e na rotulagem dos agonistas do receptor de GLP-1:

Foi demonstrado que uma dieta com baixo teor de gordura e baseada em vegetais (sem produtos de origem animal) é tão ou mais eficaz na redução de peso em comparação com medicamentos para perda de peso. Dietas à base de vegetais adequadamente planejadas evitam o aumento dos riscos de náusea, vômito, diarreia, doença da vesícula biliar e pancreatite, câncer de tireoide e danos fetais associados aos agonistas do receptor de GLP-1.

Declaração de fundamentos

Os agonistas do receptor de GLP-1, como o semaglutide, reduzem efetivamente o apetite e agora são amplamente comercializados como medicamentos para perda de peso. No entanto, conforme mostrado abaixo, uma abordagem nutricional pode atingir os mesmos objetivos com risco reduzido e custo muito menor.

Os agonistas do receptor de GLP-1 inibem a gliconeogênese hepática, aumentam a secreção de insulina e reduzem a ingestão de energia. Seu efeito sobre o peso é modesto em estudos mais curtos [1,2]. Entretanto, em estudos mais longos com adultos obesos, é comum a perda de aproximadamente 12% do peso corporal, embora o peso normalmente permaneça na faixa da obesidade [3,4]. Os agonistas do receptor de GLP-1 também reduzem as concentrações de glicose no sangue.

Os agonistas do receptor de GLP-1 têm efeitos adversos, incluindo náusea, vômito, diarreia, doença da vesícula biliar e pancreatite. O uso de agonistas do receptor de GLP-1 por

períodos que variam entre 1 e 3 anos foi associado a um risco de 58% maior de câncer de tireoide [5].

Eles são contraindicados para mulheres grávidas ou que possam engravidar, devido ao risco de danos ao feto. A interrupção do medicamento é normalmente seguida de recuperação de peso, sugerindo que uma combinação de estilo de vida e intervenções psicológicas é necessária para a manutenção do peso [6]. Não há dados sobre os resultados após 68 semanas.

As escolhas alimentares desempenham papéis importantes no controle do apetite e do peso corporal, bem como na regulação dos hormônios incretinas, especialmente o GLP-1. Vegetais, frutas, grãos integrais e legumes contêm carboidratos, fibras e ácidos graxos insaturados em abundância, que aumentam a secreção intestinal de GLP-1 [7].

Em um estudo cruzado e randomizado com 50 pessoas com diabetes tipo 2, a ingestão de um sanduíche à base de vegetais (456 kcal, 52% de carboidratos, 11% de proteína e 37% de gordura) aumentou a secreção de GLP-1 em mais de duas vezes (de 15 pg/mL para 37 pg/mL), em comparação com um sanduíche de carne com a mesma energia (455 kcal, 27% de carboidratos, 21% de proteína e 52% de gordura) [8]. O aumento da secreção de GLP-1 foi comparável ao observado com o medicamento sitagliptina [9]. Uma comparação separada de duas refeições, com o mesmo teor de energia e macronutrientes, mostrou uma secreção pós-prandial de GLP-1 e insulina 20% maior após uma refeição à base de vegetais (515 kcal, 44% de carboidratos, 16% de proteína e 40% de gordura), em comparação com uma refeição onívora (514 kcal, 45% de carboidratos, 17% de proteína e 39% de gordura) [10]. Esses resultados sugerem que a secreção de GLP-1 pode ser aumentada por meio de escolhas alimentares sem a necessidade de intervenções farmacológicas.

Como os alimentos derivados de plantas são normalmente ricos em carboidratos, fibras e água, sua baixa densidade energética satisfaz o apetite com menos calorias. Um estudo randomizado de 16 semanas com 244 participantes que testaram uma dieta com baixo teor de gordura, com frutas, vegetais, grãos e legumes ilimitados, sem exercícios, relatou que a ingestão de energia caiu mais de 350 kcal/dia, em comparação com um grupo controle não tratado ($p < 0,001$) [11].

Estudos de espectroscopia de ressonância magnética mostram que uma dieta com baixo teor de gordura e à base de vegetais reduz os lipídios hepatocelulares e intramiocelulares, que são os responsáveis pela resistência à insulina [12], sugerindo um remédio para a incapacidade da insulina de reduzir o apetite em indivíduos com obesidade. Esses efeitos em conjunto ajudam a

conter o apetite e facilitam uma resposta mais robusta aos sinais homeostáticos normais.

Os alimentos ricos em fibras também têm um leve efeito de "captura de calorias". Descobriu-se que os grãos integrais transportam a energia não absorvida com os resíduos em um estudo de alimentação controlada no qual as perdas de energia fecal foram quantificadas [12,13]. Uma dieta com baixo teor de gordura baseada em vegetais também aumenta em aproximadamente 15% o gasto de energia pós-prandial (o efeito térmico dos alimentos) [12,14].

A carne, os produtos lácteos, os ovos e os óleos vegetais como um grupo, são mais ricos em gordura e densidade energética do que a maioria dos produtos vegetais integrais, devido à falta de fibras e carboidratos complexos. A gordura saturada, encontrada principalmente em produtos de origem animal, pode piorar a resistência à insulina e é menos eficaz em provocar a secreção de GLP-1, em comparação com os ácidos graxos insaturados [15]. Os alimentos gordurosos não aumentam o efeito térmico dos alimentos e podem até mesmo retardar o metabolismo. Em um estudo, foi demonstrado que os alimentos gordurosos reduzem a biogênese mitocondrial, interferindo no gasto de energia [16]. Outros pesquisadores descobriram que os alimentos gordurosos tornam o trato intestinal mais permeável à endotoxina bacteriana, que pode circular até as células periféricas, reduzindo o metabolismo [17].

Diferentes abordagens dietéticas podem criar um déficit de energia que leva à perda de peso [18]. A dieta mediterrânea, no entanto, normalmente não reduz o peso corporal, provavelmente devido à inclusão de produtos ricos em lipídios e densos em calorias (por exemplo, azeite de oliva) [19-21]. Embora uma revisão sistemática de 2016 tenha sugerido que as dietas mediterrâneas causam perda de peso, todos os estudos incluídos usaram restrições calóricas [22].

Estudos observacionais apoiam fortemente o foco na qualidade dos alimentos, em vez da quantidade - ou seja, nos tipos de alimentos consumidos, em vez de porções, calorias ou gramas de carboidratos - em uma estratégia de controle do apetite. Em particular, aqueles que seguem dietas à base de vegetais a longo prazo têm um peso corporal médio muito menor do que os onívoros. No Adventist Health Study-2, que incluiu 60.903 participantes com idade ≥ 30 anos, o índice médio de massa corporal entre os onívoros foi de 28,8 kg/m², em comparação com 23,6 kg/m² entre os veganos [23]. Dietas com menos gordura e mais fibras estão associadas à perda de peso a longo prazo entre indivíduos que anteriormente estavam acima do peso [24,25]. Estudos randomizados e controlados mostram consistentemente que as dietas veganas com baixo teor de gordura causam uma perda de peso significativa na ausência de limites de calorias ou exercícios [26].

Em contraste com os medicamentos para perda de peso, as dietas à base de vegetais adequadamente planejadas não apresentam riscos, são adequadas para todas as fases da vida e trazem benefícios para os lipídios plasmáticos, a glicemia e a pressão arterial [27]. O custo de frutas, verduras, grãos integrais e legumes é normalmente menor do que o de carne, laticínios e ovos, sem mencionar que é apenas uma fração do custo de um medicamento GLP-1.

Uma mudança qualitativa para dietas mais saudáveis influencia o apetite e o peso corporal e beneficia tanto os indivíduos quanto a população em geral. Mas o público raramente recebe essa mensagem. Os consumidores são inundados com publicidade 24 horas por dia e cobertura brilhante da mídia sobre os mais novos medicamentos para perda de peso. Figuras públicas influentes também celebram as soluções farmacêuticas da moda em vez de mudanças simples no estilo de vida; durante o monólogo de abertura do Oscar de 2023, por exemplo, o apresentador de televisão Jimmy Kimmel disse para um público televisivo estimado em 19 milhões de pessoas: "Todo mundo parece tão bem. Quando olho em volta desta sala, não posso deixar de me perguntar: 'O Ozempic é adequado para mim?'"

Para garantir que os médicos e pacientes entendam os riscos à saúde associados aos agonistas do receptor de GLP-1, bem como as etapas básicas de estilo de vida e dieta que podem tratar a obesidade sem medicação, o Comissário deve exigir que os fabricantes de medicamentos GLP-1 coloquem em destaque o aviso acima em todas as embalagens e rótulos dos produtos.

Certificação

O abaixo-assinado certifica que, de acordo com o melhor conhecimento e crença do abaixo-assinado, esta petição inclui todas as informações e opiniões nas quais a petição se baseia, e que inclui dados e informações representativos conhecidos pelo peticionário que são desfavoráveis à petição.

Respeitosamente encaminhado,

Neal D. Barnard, MD Physicians Committee for Responsible Medicine 5100 Wisconsin Ave., NW, Suite 400 Washington, DC 20016 202-686-2210

Referencias

- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
- Huynh G, Runeberg H, Weideman R. Evaluating weight loss with semaglutide in elderly patients with type II diabetes. *J Pharm Technol*. 2023 Feb;39(1):10-15. doi: 10.1177/87551225221137493.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):65-72. doi: 10.15605/jafes.037.02.14. PMID: 36578889; PMCID: PMC9758543.
- Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D, Pariente A, Faillie JL. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care*. 2023 Feb 1;46(2):384-390. doi: 10.2337/dc22-1148. PMID: 36356111.
- Elfhag K, Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev*. 2005;6(1):67-85. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00170.x.
- Bodnaruc AM, Prud'homme D, Blanchet R, Giroux I. Nutritional modulation of endogenous glucagon-like peptide-1 secretion: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:92. doi: 10.1186/s12986-016-0153-3. PMID: 27990172; PMCID: PMC5148911.

8. Belinova L, Kahleova H, Malinska H, et al. Differential acute postprandial effects of processed meat and isocaloric vegan meals on the gastrointestinal hormone response in subjects suffering from type 2 diabetes and healthy controls: a randomized crossover study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107561.
9. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4612-4619.
10. Kahleova H, Tura A, Klementova M, et al. A plant-based meal stimulates incretin and insulin secretion more than an energy- and macronutrient-matched standard meal in type 2 diabetes: a randomized crossover study. *Nutrients*. 2019;11(3):486.
11. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, et al. Effect of a low-fat vegan diet on body weight, insulin sensitivity, postprandial metabolism, and intramyocellular and hepatocellular lipid levels in overweight adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2025454. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25454.
12. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial favorably affects energy-balance metrics in healthy men and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017 Mar;105(3):589-599.
13. Schlesinger S, Neuenschwander M, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of overweight, obesity, and weight gain: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr*. 2019 Mar 1;10(2):205-218. doi: 10.1093/advances/nmy092. PMID: 30801613; PMCID: PMC6416048.
14. Barnard ND, Scialli AR, Turner-McGrievy G, Lanou AJ, Glass J. The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. *Am J Med*. 2005;118(9):991-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.039. PMID: 16164885.
15. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):605-11. doi: 10.1093/ajcn/77.3.605. PMID: 12600850.
16. Sparks LM, et al. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Diabetes*. 2005;54:1926-33.
17. Anderson AS, et al. Early skeletal muscle adaptations to short-term high-fat diet in humans before changes in insulin sensitivity. *Obesity*. 2015; 23, 720-724.
18. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *Circulation* 2014;129:S102-38. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 21;378(25):e34.
20. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779-85.
21. Barnard ND, Alwarith J, Rembert E, Brandon L, Nguyen M, Goergen A, Horne T, do Nascimento GF, Lakkadi K, Tura A, Holubkov R, Kahleova H. A Mediterranean Diet and Low-Fat Vegan Diet to Improve Body Weight and Cardiometabolic Risk Factors: A Randomized, Cross-over Trial. *J Am Nutr Assoc*. 2022 Feb;41(2):127-139. doi: 10.1080/07315724.2020.1869625. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544066.
22. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):407-415.e4.
23. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):791-6. doi: 10.2337/dc08-1886.
24. Ramage S, Farmer A, Eccles KA, McCargar L. Healthy strategies for successful weight loss and weight maintenance: a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(1):1-20. doi:10.1139/apnm-2013-0026
25. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1 Suppl):222S-225S. doi:10.1093/ajcn/82.1.222S
26. Termannsen AD, Clemmensen KKB, Thomsen JM, et al. Effects of vegan diets on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2022 Sep;23(9):e13462. doi: 10.1111/obr.13462.
27. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016(12);116:1970-1980.

Isotretinoína. MHRA. Isotretinoína (Roaccutane): novas medidas de segurança serão introduzidas nos próximos meses, incluindo supervisão adicional no início do tratamento em pacientes com menos de 18 anos de idade.

(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane ▼): new safety measures to be introduced in the coming months, including additional oversight on initiation of treatment for patients under 18 years. Drug Safety Update) DTB 2023;16:1.

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000027>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: tratamento da acne, eventos adversos psiquiátricos, eventos adversos na função sexual, conglobata.

Lições mais importantes

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido destacou novas medidas para melhorar a segurança do tratamento com isotretinoína. Os médicos são alertados sobre a necessidade de avaliar e monitorar a saúde mental dos pacientes antes e durante o tratamento. Os pacientes que estão tomando isotretinoína devem ser aconselhados a procurar orientação se sua saúde mental ou função sexual for afetada ou piorar. A Agência Reguladora de Medicamentos e

Produtos de Saúde (MHRA) destacou novas recomendações para melhorar a segurança do tratamento com isotretinoína [1].

Resumo

A MHRA destacou uma série de recomendações feitas pelo Grupo de Trabalho de Especialistas em Isotretinoína da Comissão de Medicamentos Humanos (CHM) para melhorar a segurança do tratamento com isotretinoína [1,2]. Entre 2019 e 2021, o Grupo de Trabalho de Especialistas em Isotretinoína do CHM realizou uma série de reuniões para avaliar as preocupações sobre o risco de danos à saúde psicológica e sexual associados ao uso da isotretinoína para tratar a acne [2]. O grupo analisou evidências de notificações de cartão amarelo, estudos

publicados, experiência internacional no gerenciamento do tratamento com isotretinoína e respostas de pacientes e familiares [2].

O grupo de revisão concluiu que o balanço geral dos riscos e benefícios da isotretinoína permanece favorável, mas que é preciso aumentar os esforços para garantir que os pacientes sejam totalmente informados sobre a isotretinoína, que sejam acompanhados de forma eficaz durante e após o tratamento e que haja um monitoramento adicional do seu uso em crianças com menos de 18 anos de idade [1,2]. A isotretinoína não deve ser usada em crianças com menos de 12 anos de idade [3]. Para pacientes com menos de 18 anos de idade, dois prescritores precisarão "concordar conjuntamente, antes de iniciar o tratamento com isotretinoína, que a acne é grave o suficiente para justificar o tratamento com isotretinoína e que outros tratamentos padrão foram tentados com resultados ruins" [1]. Mais informações serão publicadas quando essa mudança for implementada.

As informações sobre o produto serão atualizadas para incluir os novos requisitos e as advertências adicionais sobre transtornos mentais e sexuais serão acrescentadas [1]. Serão publicadas mais informações sobre a implementação das recomendações e o desenvolvimento de materiais educacionais e de comunicação para os pacientes. Enquanto esses materiais estão sendo desenvolvidos, os profissionais de saúde devem seguir as diretrizes existentes sobre a prescrição de isotretinoína, que incluem advertências sobre transtornos mentais (por exemplo, depressão, ansiedade e sintomas psicóticos) e disfunção sexual (por exemplo, disfunção erétil e diminuição da libido, secura vulvovaginal, disfunção orgástica e hipoestesia genital) [1,4].

Outras ações acordadas pelo Grupo de Trabalho de Especialistas em Isotretinoína incluem a revisão da possibilidade de prescrição independente de isotretinoína por clínicos gerais com funções ampliadas (GPwER - General Practitioners with Extended Roles) em dermatologia e a possibilidade de criação de um registro das pessoas que usam isotretinoína [2].

Contexto

O resumo das características do produto afirma que a isotretinoína é indicada para "formas graves de acne (como acne nodular ou conglobata ou acne com risco de cicatrizes permanentes) resistentes ao tratamento padrão adequado com antibióticos sistêmicos e tratamento tópico" [3]. Ele só deve ser prescrito "por (ou sob a supervisão de) um médico com experiência no uso de retinóides sistêmicos para o tratamento de acne grave e totalmente ciente dos riscos da terapia com isotretinoína e dos requisitos de acompanhamento". Alguns clínicos gerais com uma função ampliada prescrevem a isotretinoína sob a orientação de especialistas [2].

O relatório do Expert Working Group on Isotretinoin resumiu suas descobertas sobre o efeito da isotretinoína na função sexual e na saúde mental. Embora a conclusão do relatório tenha sido que os dados eram insuficientes para estabelecer uma associação causal entre os efeitos adversos psiquiátricos e sexuais agudos e de longo prazo relatados com a isotretinoína, essa associação não pode ser descartada [2].

Os profissionais de saúde que tratam de pacientes que tomam isotretinoína devem garantir que sigam as diretrizes de segurança - inclusive as do Programa de Prevenção da Gravidez -, aconselhem as pacientes sobre os riscos associados à isotretinoína e monitorem regularmente o desenvolvimento ou a piora de distúrbios psiquiátricos e disfunção sexual [1-4].

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane▼): new safety measures to be introduced in the coming months, including additional oversight on initiation of treatment for patients under 18 years. Drug Safety Update 2023;16:1.
2. Commission on Human Medicines. Report of the Commission on Human Medicines Isotretinoin Expert Working Group [online]. 2023. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/report-of-the-commission-on-human-medicines-isotretinoin-expert-working-group> [Accessed 28 Apr 2023].
3. Roaccutane 10mg soft capsules. Summary of Product Characteristics, UK. Roche Products Limited; 2022.
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Isotretinoin (Roaccutane▼): reminder of important risks and precautions. Drug Safety Update 2020;14:5.

Reações Adversas

Insônia Induzida por Medicamentos (*Drug-Induced Insomnia*)

Worst Pills, Best Pills, março de 2023

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Supressores do apetite, beta-bloqueadores, estimulantes do sistema nervoso central, diuréticos, glucocorticoides, IMAO (inibidores da monoamina oxidase), inibidores seletivos da recaptção de serotonina, insônia

A insônia é o distúrbio do sono mais comum em adultos e leva a mais de 5 milhões de consultas médicas ambulatoriais por ano nos EUA [1]. A condição é caracterizada pela dificuldade de adormecer ou manter o sono. A insônia pode causar sintomas diurnos significativos, incluindo fadiga, sonolência, distúrbios de humor e comprometimento funcional [2].

Em geral, a insônia é dividida em dois tipos: insônia aguda ou de curto prazo, que geralmente dura de alguns dias a semanas e normalmente se deve a um fator estressante, como perda de emprego ou morte de um ente querido; e insônia crônica, que é definida como sintomas de insônia que ocorrem pelo menos três vezes por semana durante pelo menos três meses [3].

É importante ressaltar que vários medicamentos prescritos e de venda livre podem causar ou exacerbar a insônia. Saber quais medicamentos prescritos ou recomendados pelo seu médico causam insônia permitirá que você tome medidas para evitar ou minimizar esse efeito adverso comum e preocupante dos medicamentos.

Medicamentos que causam insônia durante o uso

Vários medicamentos orais têm efeitos que podem causar insônia durante o uso. Entre eles, podemos citar:

- inibidores de apetite para redução de peso
- betabloqueadores usados para tratar hipertensão (pressão alta) e outras condições como angina, insuficiência cardíaca ou ritmos cardíacos anormais
- estimulantes do sistema nervoso central, como anfetaminas para o tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade ou narcolepsia (um distúrbio do sono caracterizado por sonolência diurna acentuada e episódios de adormecimento repentino)
- diuréticos
- certos medicamentos para tratamento de infecções
- glicocorticosteroides (também conhecidos como corticoides) usados para tratar inflamações e inúmeras doenças autoimunes, entre outras coisas
- inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) usados para tratar depressão ou doença de Parkinson

- descongestionantes nasais e remédios para resfriado de venda livre
- inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) usados para tratar a depressão ou outros distúrbios psiquiátricos
- inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina para o tratamento da depressão ou de outras condições [4]

A maneira pela qual esses medicamentos causam insônia varia. Por exemplo, os inibidores de apetite e os estimulantes do sistema nervoso central promovem a vigília por meio de seus efeitos diretos no cérebro, enquanto os diuréticos podem causar noctúria (acordar à noite para urinar), interrompendo assim o sono e promovendo a insônia.

Para muitos desses medicamentos, a proporção de pacientes que sofrem de insônia pode ser bastante alta. Por exemplo, foi relatada a ocorrência de insônia em quase 70% dos pacientes que tomam inibidores da IMAOs para depressão, 50-70% dos pacientes que tomam o glucocorticosteróide prednisona e 5-35% dos pacientes que tomam ISRSs (por exemplo, fluoxetina) [5].

Exemplos de medicamentos orais que causam insônia durante o uso

Categoria do medicamento	Nome genérico do medicamento (Nome(s) de Marca)
Inibidores de apetite	benzofetamina (somente genérico)* dietilpropiona (somente genérico)* fendimetrazina (BONTRIL PDM)* fentermina (ADIPEX-P, LOMAIRA, QSYMIA†)*
Bloqueadores beta	acebutolol (somente genérico) atenolol (TENORETIC,† TENORMIN) bisoprolol (ZIAC†) carvedilol (COREG) metoprolol (KAPSPARGO SPRINKLE, LOPRESSOR, LOPRESSOR HCT,† TOPROL-XL) nadolol (CORGARD) nebivolol (BYSTOLIC, VYDUO†)** pindolol (somente genérico) propranolol (HEMANGEOL, INDERAL LA, INNOPRAN XL)
Estimulantes do sistema nervoso central	sulfato de anfetamina (EVEKEO)** dextroanfetamina (DEXEDRINE)** sais de dextroanfetamina-anfetamina (ADDERALL, MYDAYIS)** metilfenidato (APTENSIO XR, CONCERTA, JORNAY, RITALIN and others)** modafinil (PROVIGIL)**
Diuréticos	bumetanida (BUMEX)** clortalidona (EDARBYCLOR,† TENORETIC,† THALITONE) furosemida (LASIX)** hidroclorotiazida (ALDACTAZIDE,† HYDRA-ZIDE,† MICROZIDE, ZIAC and others) metolazona (somente genérico)
Medicamentos para o tratamento de infecções	ciprofloxacina (CIPRO)**[6] dapsona (somente genérico)[7] levofloxacina (somente genérico)**[8] moxifloxacina (somente genérico)*[9] rimantadina (FLUMADINE)[10]

Glucocorticosteroides	dexametasona (DEXAMETHASONE INTENSOL, HEMADY) metilprednisolona (MEDROL) prednisolona (ORAPRED ODT, PEDIAPRED, PRELONE) prednisona (RAYOS)
Inibidores da monoamina oxidase	isocarboxazida (MARPLAN)** fenelzina (NARDIL)** rasagilina (AZILECT)** selegilina (EMSAM, ZELAPAR)** tranilcipromina (PARNATE)**
Descongestionantes nasais e medicamentos para resfriado	fenilefrina (ADVIL ALERGIA E ALÍVIO DE CONGESTÃO,† ADVIL ALÍVIO DE CONGESTÃO†)* pseudofedrina (ALLEGRA-D 12 HORAS ALERGIA E CONGESTÃO,† CLARITIN-D,† MUCINEX D,† SUDAFED 12 HORAS e outros)*
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	citalopram (CELEXA)** escitalopram (LEXAPRO)** fluoxetina (PROZAC,** SYMBYAX*†) fluvoxamina (LUVOX)** paroxetina (BRISDELLE,* PAXIL,** PEXEVA**) sertralina (ZOLOFT)**
Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina	desvenlafaxina (PRISTIQ)** duloxetina (CYMBALTA, DRIZALMA SPRINKLE)* levomilnaciprano (FETZIMA)** venlafaxina (EFFEXOR XR)**

†Medicamento de marca combinado que contém um ou mais ingredientes ativos

*Designado como Não Use pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Uso Limitado pela Worst Pills, Best Pills News

Medicamentos que causam insônia de rebote quando interrompidos

Há vários medicamentos que, quando interrompidos, podem levar a uma condição conhecida como insônia de rebote.

Exemplos de tais medicamentos são os seguintes:

- certos benzodiazepínicos, particularmente aqueles que são eliminados rapidamente do corpo, como flurazepam (disponível em genéricos), temazepam (RESTORIL) e triazolam (HALCION), todos os quais o Public Citizen's Health Research Group designou como "Não use" [11,12]
- glicocorticosteroides (consulte a Tabela, acima) [13]
- o medicamento para convulsões e dor neuropática gabapentina (GRALISE, HORIZANT, NEURONTIN) [14]

O que você pode fazer

Se tiver insônia, revise todos os seus medicamentos prescritos e de venda livre (e quaisquer medicamentos descontinuados recentemente) com seu médico para determinar se algum deles pode estar contribuindo para seus problemas de sono. Não pare de tomar nenhum medicamento prescrito sem antes conversar com seu médico. Esteja ciente de que outros medicamentos não listados neste artigo podem causar insônia.

Referencias

1. Ford ES, Wheaton AG, Cunningham TJ, et al. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999-2010. *Sleep*. 2014;37(8):1283-1293.

2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.

3. Bonnet MH, Arand DL. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. *UpToDate*. October 4, 2022.

4. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.

5. *Ibid*.

6. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Label: ciprofloxacin (CIPRO). November 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019537s092tbl.pdf. Accessed January 11, 2023.

7. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: dapsone. March 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=57a47368-d1f6-4d61-a2ee-c5f1fe7ff690&type=display>. Accessed January 11, 2023.

8. Janssen Pharmaceutical Companies. Label: levofloxacin (LEVAQUIN). June 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020634s073tbl.pdf. Accessed January 11, 2023.

9. Breckenridge Pharmaceutical, Inc. Label: moxifloxacin. January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=4bcacdca-c1cf-234c-e054-00144ff8d46c&type=display>. Accessed January 11, 2023.

10. Label: rimantadine (FLUMADINE). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019649s015tbl.pdf. Accessed January 11, 2023.

11. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.

12. Gillin JC, Spinweber CK, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(3):161-172.

13. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. *UpToDate*. April 15, 2022.

14. Finch CK, Eason J, Usery JB. Gabapentin Withdrawal Syndrome in a Post-Liver Transplant Patient. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(3):236-238.

Medicamentos que provocam sensibilidade  luz solar (*Drugs That Cause Sensitivity to Sunlight*)*Worst Pills, Best Pills. Junio de 2023*Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Farmacovigilância 2024; 1 (1)*

Tags: Antiarrítmicos, antibióticos, antifúngicos, antihistmnicos, antimaláricos, hipocolesterolemiantes, anti-hipertensivos, AINES (anti-inflamatórios não esteroides), psicotrópicos, sulfonamidas, sulfonilureias para diabetes.

O verão é uma época excelente para atividades saudáveis ao ar livre, como caminhadas, trilhas, ciclismo ou natação, e muitas pessoas tomam cuidado para proteger a pele dos danos causados pelo sol, tomando precauções como usar protetor solar, ficar na sombra ou usar roupas de mangas compridas. Infelizmente, um fator de risco é frequentemente ignorado: alguns medicamentos podem causar fotossensibilidade, aumentando a vulnerabilidade da pele à luz solar.

O que  fotossensibilidade?

Alguns ingredientes de medicamentos de prescrição e venda livre comumente usados, bem como de cosméticos, podem tornar a pele mais sensível  radiação ultravioleta (UV), seja da luz solar ou da luz UV artificial (por exemplo, a usada em cabines de bronzeamento artificial).[1] A combinação da radiação UV e de certos ingredientes de medicamentos pode desencadear alterações químicas na pele que podem causar uma erupção cutânea semelhante a uma queimadura solar ou outros efeitos adversos relacionados à pele. Pode também agravar doenças de pele já existentes, como o eczema [2]. Essas reações cutâneas podem ocorrer quando determinados produtos são aplicados diretamente na pele ou quando determinados medicamentos são ingeridos ou injetados.

Como as reações solares induzidas por medicamentos nem sempre são reconhecidas e relatadas, não se sabe qual é a prevalência da fotossensibilidade e, para muitos pacientes, ela se resolve sem nenhum tratamento.[3] Além disso, mesmo que se saiba que um medicamento torna a pele mais sensível  radiação UV, esse medicamento não causa necessariamente uma reação em todos os pacientes e, em alguns casos, uma pessoa pode apresentar uma reação fotossensível apenas uma vez e depois não reagir quando for exposta novamente ao mesmo medicamento. [4] As reações também tendem a ser mais comuns em pacientes que tomam um medicamento conhecido por causar fotossensibilidade por mais de seis meses ou vários desses medicamentos concomitantemente (ao mesmo tempo) [5].

Há dois tipos principais de fotossensibilidade induzida por medicamentos.[6] A reação mais comum  chamada de fototoxicidade, que se caracteriza por irritação da pele logo após a exposição ao sol nas partes expostas do corpo. Em casos raros, as reações fototxicas também podem continuar muito tempo depois de a pessoa ter parado de tomar o ingrediente do medicamento que desencadeou a reação [7]. Menos comum é uma reação chamada fotoalrgia, que é uma resposta alérgica atrasada que pode ocorrer vários dias após a exposição ao sol e pode até afetar partes do corpo que não foram diretamente expostas  radiação UV [8].

Embora as diferenças entre essas duas reações possam ser difíceis de identificar, há vários testes que os dermatologistas podem usar para ajudar a confirmar o diagnóstico [9]. No

entanto, se o tratamento for necessário, as reações fototxicas e fotoalrgicas geralmente são tratadas de maneira semelhante. Como primeiro passo, os pacientes podem ser solicitados a parar de tomar o medicamento que causou a reação cutânea ou a mudar para outro medicamento. Se não for possível interromper o tratamento, é altamente recomendável limitar a exposição à luz solar para minimizar o risco de desencadear reações cutâneas. Para alguns pacientes, o tratamento com corticosteroides tpicos, como desonida (DESOWEN, VERDESO) ou clobetasol (CLOBEX, CORMAX, EMBELINE, entre outros), também pode ser recomendado.

Quais medicamentos podem causar sensibilidade ao sol?

Há muitos medicamentos de venda livre e sujeitos a retenção de receita comumente usados que são conhecidos por causar sensibilidade  luz solar. De modo geral, os anti-inflamatórios não esteroides e os antibióticos são as classes de medicamentos com as evidências mais fortes de fotossensibilidade [10]. Outras classes de medicamentos implicadas incluem antifúngicos, anti-hipertensivos, medicamentos para ritmos cardíacos anormais, contraceptivos hormonais, medicamentos antivirais, medicamentos para redução do colesterol, quimioterápicos e medicamentos psicotrópicos [11].

Em todas as classes de medicamentos, uma revisão sistemática identificou uma série de medicamentos que foram implicados de forma mais consistente na causa de reações cutâneas de fotossensibilidade, incluindo amiodarona, clorpromazina, doxiciclina, hidroclorotiazida, naproxeno, piroxicam, tetraciclina, tioridazina e voriconazol [12].

Além disso, vários medicamentos e cosméticos tpicos, inclusive produtos vendidos para tratar rugas e acne e melhorar a textura da pele (como alfa-hidroxiácidos e retinoides) e, em casos raros, ingredientes de protetores solares, podem causar reações de sensibilidade ao sol [13,14].

O que você pode fazer

Não pare de tomar nenhum medicamento prescrito sem antes falar com seu médico. Se souber que está tomando um medicamento que pode desencadear fotossensibilidade, tente reduzir a exposição à luz solar para minimizar o risco de reações cutâneas. Você pode, por exemplo, limitar o tempo que passa sob a luz direta do sol, especialmente entre 10h e 16h, e usar roupas com mangas compridas, bem como um chapéu de abas largas e óculos escuros. Apesar de raros relatos de que protetores solares causam reações de fotossensibilidade, os benefícios do uso de protetores solares para proteger sua pele superam esses riscos.

Se você tiver uma reação fototóxica ou fotoalrgica a um de seus medicamentos, discuta seus sintomas com o médico que o prescreveu e pergunte se há um tratamento alternativo que você possa tentar. Se os problemas de pele persistirem, um dermatologista também pode ajudar a diagnosticar melhor seus sintomas. Procure atendimento médico imediato em um pronto-socorro se a reação cutânea for grave.

Exemplos de medicamentos que causam sensibilidade ao sol [15, 16]

Categoria de medicamento	Nome genérico do medicamento (Nome(s) comercial(is)†)
Medicamentos para ritmo cardíaco anormal	amiodarona (NEXTERONE, PACERONE)* quinidina (somente genérico)*
Antibióticos	dapsona (ACZONE) doxiciclina (ACTICLATE, DORYX, MONODOX, ORACEA, VIBRAMYCIN)* ofloxacina (somente genérico)* tetraciclina (ACHROMYCIN V)*
Antifúngicos	flucitosina (ANCOBON) itraconazol (SPORANOX, TOLSURA)** voriconazol (VFEND)
Anti-histamínicos	difenidramina (BENADRYL) ranitidina (ZANTAC)
Antimaláricos	quinino (QUALAQUIN)*
Medicamentos para redução do colesterol	atorvastatina (ATORVALIQ, LIPITOR) pravastatina (somente genérico) sinvastatina (FLOLIPID, ZOCOR)
Medicamentos para hipertensão e doenças cardíacas	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) quinapril (somente genérico)* ramipril (ALTACE)* Bloqueadores dos canais de cálcio amlodipina (KATERZIA, NORLIQVA, NORVASC)* nifedipina (PROCARDIA XL)* Diuréticos tiazídicos clorotiazida (DIURIL) clortalidona (THALITONE) hidroclorotiazida (MICROZIDE) Outros diuréticos furosemida (FUROSCIX, LASIX)* triamtereno (DYRENIUM)***
Anti-inflamatórios não esteroides	celecoxibe (CELEBREX)*** cetoprofeno (somente genérico) nabumetona (somente genérico)* naproxeno (ALEVE, ANAPROX DS, NAPRELAN, NAPROSYN) piroxicam (FELDENE)***
Medicamentos psicotrópicos	Antidepressivos doxepina (SILENOR)*** imipramina (TOFRANIL)*** paroxetina (PAXIL, PEXEVA)* Antipsicóticos clorpromazina (somente genérico)* flufenazina (somente genérico)* tioridazina (somente genérico)*** Ansiolíticos/sedativos alprazolam (XANAX)****
Sulfonamidas	acetazolamida (somente genérico) sulfadiazina (SILVADENE, SSD, THERMAZENE)
Sulfoniluréia para diabetes	glipizida (GLUCOTROL XL)* gliburida (DIABETA, GLYNASE)*

†Produtos combinados de marca registrada contendo outros ingredientes ativos não listados

*Designado como de uso limitado pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Não Use Exceto para Infecções Fúngicas Graves por Worst Pills, Best Pills News

***Designado como Não Use por Worst Pills, Best Pills News

****Designado como Não use, exceto para transtorno do pânico por Worst Pills, Best Pills News

Referencias

1. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
2. Murphy GM. Investigation of photosensitive disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20(6):305-311.
3. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
4. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
5. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
6. Food and Drug Administration. The sun and your medicine. September 25, 2015. <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>. Accessed April 5, 2023.
7. Bouchez C. Sun-sensitizing drugs. WebMD. April 26, 2022. <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/sun-sensitizing-drugs>. Accessed April 5, 2023.
8. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):431-443.
9. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019;42(7):827-847.
10. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
11. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019; 42:827-847.
12. Ibid.
13. Food and Drug Administration. Alpha hydroxy acids. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/alpha-hydroxy-acids>. Accessed April 5, 2023.
14. Obagi Cosmeceuticals LLC. Label: tretinoin cream. January 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=745cc3ce-60b4-4479-a055-316817567949&type=display>. Accessed April 5, 2023.
15. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019; 42:827-847.
16. IBM Micromedex. http://www.micromedexsolutions.com/home/di_spatch. Search term: “Drugs that cause photosensitivity.” Accessed March 23, 2023.

Risco infeccioso dos farmacos sintéticos direcionados usados em doenças inflamatrias imunomediadas.

Patricia Garcia, Amaya Arrondo, Maria de Miguel

Bol Inf Farmacoter Navar. 2022;30 (2):1-15<https://doi.org/10.54095/BITN20223002>Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)***Tags: apremilast, inibidores de JAK, COVID-19, preveno de infeces.**

Os pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas correm um risco maior de desenvolverem infeces do que a populao em geral, em parte devido aos tratamentos imunossupressores. O risco de infeco associado a esses tratamentos depende do mecanismo de ao. Não há evidências de aumento do risco de infeces graves associadas ao uso de apremilast. Portanto, antes de iniciar o tratamento com apremilast, não  necessário realizar nenhum exame além do monitoramento clínico da doença. O tratamento com inibidores de JAK tem sido associado a um risco aumentado de infeco, incluindo reativao de tuberculose, herpes zoster, hepatite B, entre outras infeces. O status da

vacinao deve ser avaliado, a triagem para infeco por hepatite B, tuberculose latente e a exclusão de infeco sistmica ou localizada ativa devem ser realizadas antes do início do tratamento com inibidores da JAK. As vacinas inativadas recomendadas para pacientes em terapia com inibidores da JAK são: pneumoctica, influenza, hepatite A, hepatite A, hepatite B, herpes zoster e SARS-Cov-2. As vacinas vivas atenuadas são contraindicadas nesses pacientes. Não há dados suficientes para demonstrar que o apremilast ou os inibidores de JAK aumentam o risco de infeco por COVID-19 e suas complicaes. É importante que tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes estejam cientes das medidas de preveno de infeces e reconheçam os sinais e sintomas de infeco antes e durante o tratamento com esses medicamentos.

cido tranexâmico para menorrhagia: trombose e embolia*Rev Prescrire* 2023; 32 (247): 106Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)***Tags: antifibrinolítico, trombose venosa, trombose arterial**

O cido tranexâmico é um agente antifibrinolítico usado em uma série de situaes de sangramento, incluindo na menorrhagia. Ele apresenta um risco de trombose venosa e arterial [1]. A magnitude desse risco foi recentemente determinada pelos resultados de um estudo com acompanhamento de longo prazo de várias dezenas de milhares de pacientes do sexo feminino [2].

Uma coorte de cerca de 2 milhões de mulheres com idades entre 15 e 49 anos foi estabelecida na Dinamarca usando vários bancos

de dados de saúde. Hviam muitos critérios de exclusão, principalmente histórico de histerectomia, câncer, diabetes ou tromboembolismo, ou uso de terapia hormonal ou anticoagulante. A exposio ao ácido tranexâmico foi estimada a partir de dados de dispensao das farmácias. O cido tranexâmico foi usado com mais frequência para menorrhagia em uma dose de 1g, três vezes por dia, durante 5 dias. Durante o período de 1996 a 2017, as mulheres foram acompanhadas por uma durao média de 5,3 anos.

Entre as mulheres acompanhadas, 3.392 tiveram um primeiro evento tromboembólico venoso, incluindo 932 casos de embolia pulmonar, e 4.198 tiveram um primeiro evento trombótico arterial, incluindo 1.343 casos de infarto do miocárdio. 63.896 mulheres haviam recebido ácido tranexâmico pelo menos uma vez. Cerca de 70% tinham idade entre 40 e 49 anos. Para aproximadamente 3 em cada 4 mulheres, apenas uma prescrição havia sido dispensada, o que correspondia, na maioria dos casos, a um ou dois tratamentos de 5 dias. Em geral, nessa população, o uso do ácido tranexâmico diminuiu durante o curso do estudo.

A exposição ao ácido tranexâmico foi associada a um risco quatro vezes maior de tromboembolismo venoso em comparação com a não exposição, com uma taxa de incidência ajustada de 4,0 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,8-8,8). A exposição ao ácido tranexâmico não pareceu aumentar o risco de trombose arterial.

Amoxicilina e cefalosporinas de terceira geração. Nefrotoxicidade da amoxicilina e das cefalosporinas de terceira geração: Uma Avaliação Atualizada

(*Nephrotoxicity of Amoxicillin and Third-Generation Cephalosporins: An Updated Review*).

Garnier AS, Drablier G, Briet M. et al.

Drug Saf 46, 715–724 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01316-1>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01316-1#citeas>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: medicamentos nefrotóxicos, insuficiência renal por medicamentos, precipitação intratubular do fármaco

Resumo

Devido à sua atividade bactericida de amplo espectro, a amoxicilina (AMX) e as cefalosporinas de terceira geração (TGC) são amplamente utilizadas na profilaxia e no tratamento de infecções estabelecidas. Elas são consideradas relativamente seguras, mas vários relatos recentes sugeriram nefrotoxicidade substancial, especialmente com o uso de AMX. Considerando a importância do AMX e da TGC para a prática clínica, realizamos esta avaliação atualizada, usando o banco de dados PubMed, que se concentra especificamente na nefrotoxicidade dessas moléculas. Também revisamos brevemente a farmacologia da AMX e da TGC. A nefrotoxicidade da AMX pode ser causada por vários mecanismos fisiopatológicos, como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, anafilaxia ou precipitação

Na Prática

O ácido tranexâmico, quando usado para o tratamento ocasional da menorragia, apresenta um risco de trombose, principalmente trombose venosa, que pode ser grave. Esses efeitos adversos graves são desproporcionais quando o objetivo é reduzir o sangramento que, embora às vezes seja incômodo, não é grave. Em casos de menorragia grave associada a miomas uterinos, a primeira opção é um dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel [3].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Tranexamic acid: deaths from thrombosis” *Prescrire Int* 2019; 28 (209): 267.
2. Meaidi A et al. “Oral tranexamic acid and thrombosis risk in women” *EClinicalMedicine* 2021; (35): 8 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fibromyome utérin” *Premiers Choix Prescrire*, updated April 2022: 5 pages.

intratubular e/ou do trato urinário da droga. Nesta avaliação, nos concentramos nos dois principais efeitos adversos renais do AMX, a saber, nefrite intersticial aguda e nefropatia cristal. Resumimos o conhecimento atual em termos de incidência, patogênese, fatores, características clínicas e diagnóstico. O objetivo desta avaliação também é destacar a provável subestimação da nefrotoxicidade da AMX e orientar os médicos sobre o recente aumento da incidência e o grave prognóstico renal associado à nefropatia cristal. Também sugerimos alguns elementos-chave sobre o gerenciamento dessas complicações para evitar o uso inadequado e limitar o risco de nefrotoxicidade. Embora a lesão renal pareça ser mais rara com a TGC, vários padrões de nefrotoxicidade foram relatados na literatura, como nefrolitíase, anemia hemolítica imunomediada ou nefropatia intersticial aguda, que detalhamos na segunda parte desta avaliação.

Apetamin — Um produto importado ilegalmente para ganhar peso e melhorar a aparência física

FDA, 27 de abril de 2023

<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/apetamin-un-producto-importado-ilegalmente-para-el-aumento-de-peso-y-realzar-la-silueta>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Anti-histamínico, riscos do Apetamin, ciproheptadina, reações adversas Apetamin

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) analisou vários incidentes de efeitos adversos graves associados ao uso do Apetamin, que é comercializado ilegalmente para ganho de peso e melhoria da figura física.

O Apetamin não é um produto aprovado pela FDA. Ele é fabricado no exterior e importado ilegalmente para os Estados

Unidos. Embora a FDA tenha restringido a importação do Apetamin, o produto continua a chegar ao mercado dos EUA, geralmente por meio de marketing on-line e em algumas lojas de varejo. **O Apetamin é fortemente promovido e vendido por meio da mídia social, tendo como alvo as pessoas que desejam ganhar peso e atingir uma determinada aparência física.**

O Apetamin contém ciproheptadina, um potente anti-histamínico que requer prescrição médica nos Estados Unidos.

Efeitos colaterais perigosos

Os consumidores podem não estar cientes dos graves efeitos adversos associados à ciproheptadina ou à quantidade contida no Apetamin. Como a ciproheptadina é um anti-histamínico potente, geralmente usado para tratar sintomas de alergia, ela pode causar sedação, comprometimento cognitivo, tontura e pressão arterial baixa. A superdosagem de anti-histamínicos é muito perigosa e, em até seis horas, pode causar efeitos adversos graves, incluindo os seguintes:

- Desorientação e confusão
- Alucinações
- Convulsões
- Diminuição da frequência cardíaca e respiratória
- Coma
- Morte

O uso do Apetamin também pode diminuir o estado de alerta mental e os usuários devem ser advertidos quanto à participação em atividades que exijam alerta mental e coordenação motora, como dirigir um carro ou operar máquinas. Anti-histamínicos potentes, como a ciproheptadina encontrada no Apetamin, podem ter efeitos aditivos quando usados com álcool e outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo, hipnóticos, sedativos, tranquilizantes e agentes ansiolíticos).

A agência analisou vários relatórios recentes de eventos adversos do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) e a literatura publicada envolvendo adultos jovens que tomaram Apetamin e apresentaram distúrbios do sistema nervoso

(por exemplo, tontura, sonolência e tremores), distúrbios cardíacos (por exemplo, batimentos cardíacos irregulares) e lesão hepática. Além dos efeitos relatados, a FDA teme que o número real de consumidores que apresentaram efeitos adversos seja maior devido à subnotificação.

Um relatório publicado descreve uma pessoa que desenvolveu hepatite autoimune após seis semanas de uso diário do Apetamin. Esse tipo de hepatite é uma doença crônica e pode se tornar uma condição para toda a vida. Ela é tratada com corticosteroides e supressores do sistema imunológico e, se não for tratada, pode levar à insuficiência hepática.

Não arrisque sua saúde: procure orientação profissional

Consumidores, cuidadores e pais devem consultar um médico ou profissional de saúde para obter opções de tratamento seguras para o ganho de peso.

A FDA incentiva qualquer pessoa que suspeite ter sofrido um efeito médico adverso relacionado ao Apetamin ou a outros produtos similares a relatá-lo por meio do Programa de Notificação de Eventos Adversos MedWatch da FDA, por meio do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Medicamentos do Centro de Segurança Alimentar e Nutrição Aplicada ou ligando para 1-888-SAFEFOOD (1-888-723-3366).

Além disso, você pode entrar em contato com o coordenador local de reclamações de consumidores: Coordenadores de Reclamações de Consumidores.

Resumo de notícias: FDA alerta que medicamento para osteoporose pode estar ligado a hipocalcemia grave em certos pacientes (*News Brief: FDA Warns that Osteoporosis Drug May Be Linked to Severe Hypocalcemia in Certain Patients*)

Worst Pills, Best Pills, abril de 2023

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: denosumab, Prolia, risco de infecções graves, risco de fraturas vertebrais, diálise

O denosumabe (PROLIA) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 2010 para tratar a osteoporose em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas. O Public Citizen's Health Research Group solicitou à FDA um aviso de caixa preta na rotulagem do produto para esse medicamento[1] e também o designou como **Não Use** porque seus riscos graves (incluindo reações de hipersensibilidade, aumento do risco de infecções graves, reações adversas na pele e risco de múltiplas fraturas vertebrais após a interrupção do medicamento) superaram seus benefícios[2]. O denosumabe também demonstrou causar hipocalcemia (diminuição dos níveis de cálcio no sangue).

Em 22 de novembro de 2022, a FDA anunciou em uma Comunicação de Segurança de Medicamentos que estava investigando o risco de hipocalcemia grave e sintomática em pacientes com doença renal avançada, particularmente aqueles em diálise, que receberam tratamento com denosumabe [3]. A hipocalcemia pode levar a resultados graves, incluindo hospitalização e morte. A FDA continuará monitorando esse possível problema de segurança e anunciará suas conclusões e recomendações finais em uma data futura.

Se estiver tomando denosumabe e, principalmente, se tiver doença renal avançada, informe imediatamente ao seu médico se tiver qualquer sintoma de hipocalcemia, inclusive formigamento ou dormência incomum nas mãos, braços, pernas ou pés; espasmos ou câibras musculares dolorosas; dificuldade para respirar; vômitos; convulsões; ou ritmo cardíaco irregular.

Não pare de tomar denosumabe sem consultar seu médico, pois a interrupção repentina pode levar a efeitos adversos graves. Se você tiver doença renal avançada, converse com seu médico sobre tratamentos alternativos para a osteoporose.

Informe quaisquer efeitos adversos causados pelo denosumabe ao programa MedWatch da FDA, ligando para 1-888-463-6332 ou acessando <https://www.fda.gov/MedWatch>.

Referências

1. Public Citizen. Petition to the Food and Drug Administration for a boxed warning on denosumab (PROLIA). <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2478.pdf>. Accessed February 23, 2023.
2. Review of the osteoporosis drug denosumab (PROLIA). *Worst Pills, Best Pills News*. April 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1256>. Accessed January 30, 2023.

3. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab). November 22,

2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia>. Accessed January 30, 2023.

As gliptinas para o tratamento da diabetes tipo 2, designadas como "Não Usar", também aumentam o risco de inflamação da vesícula biliar (*"Do Not Use" Type 2 Diabetes Gliptin Drugs Also Raise Risk of Gallbladder Inflammation*)

Worst Pills, Best Pills, março de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: inibidores da dipeptidil peptidase 4, alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, Januvia, miméticos da incretina, dulaglutida, exenatida, liraglutida, Saxenda, Victoza, semaglutida, Ozempic, Rybelsus, Wegovy, agonistas do peptídeo similar ao glucagon tipo 1.

As gliptinas, ou inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), são uma família de medicamentos usados para tratar o diabetes tipo 2 [1]. Esses medicamentos, um subconjunto de medicamentos chamados de medicamentos à base de incretina, são tomados por via oral e incluem a alogliptina (NESINA), a linagliptina (TRADJENTA), a saxagliptina (ONGLYZA) e a sitagliptina (JANUVIA). O Public Citizen's Health Research Group classificou todos os medicamentos dessa família como medicamentos "Não Use"2q porque seus benefícios limitados na redução dos níveis de açúcar no sangue não superam seus riscos substanciais, que incluem dor severa nas articulações, pancreatite aguda, insuficiência cardíaca e reações cutâneas graves [2].

Um novo estudo publicado em junho de 2022 no *BMJ* [3] mostrou que, em comparação com outros medicamentos para diabetes, as gliptinas colocam os pacientes em um risco relativo mais alto de uma série de doenças biliares ou da vesícula biliar, como cálculos biliares (colelitíase) e inflamação da vesícula biliar (colecistite, uma condição que geralmente exige a remoção cirúrgica da vesícula biliar). Embora o risco absoluto desses eventos adversos tenha sido relativamente baixo, com cerca de 11 casos adicionais a cada 10.000 pessoas por ano, eles se somam aos muitos riscos já conhecidos desses medicamentos.

As famílias de medicamentos incluídas no estudo

Quando os pacientes com diabetes tipo 2 não conseguem manter o nível de açúcar no sangue desejado apenas com dieta e exercícios, os médicos podem prescrever um ou mais medicamentos para diabetes.

Há várias classes de medicamentos que funcionam de maneiras diferentes para reduzir os níveis de açúcar no sangue.

O novo estudo comparou as gliptinas com várias outras famílias de medicamentos para diabetes em duas meta-análises separadas (estudos que analisam dados agrupados de vários outros estudos) [4]. Uma meta-análise incluiu 82 estudos que compararam as gliptinas com medicamentos não baseados em incretina ou placebo. Em outra meta-análise, os pesquisadores incluíram 184 estudos que compararam as gliptinas com duas outras classes de medicamentos para diabetes (agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon e flozinas) ou com o tratamento padrão, outros tipos de medicamentos para diabetes ou placebo.

Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (também chamados de miméticos da incretina) são, como as

gliptinas, baseados na incretina, embora quase todos os medicamentos dessa classe precisem ser injetados. Os miméticos da incretina incluem dulaglutide (TRULICITY), exenatide (BYDUREON BCISE, BYETTA), liraglutide (SAXENDA, VICTOZA), lixisenatide (ADLYXIN) e semaglutide (OZEMPIC, RYBELSUS, WEGOVY). Os medicamentos dessa família também foram designados como **Não Use** pelo Public Citizen's Health Research Group porque os benefícios limitados desses medicamentos não superam os efeitos adversos graves, incluindo riscos cardiovasculares, pancreatite e câncer de pâncreas e de tireoide [5].

Flozinas

Ao contrário das gliptinas e dos miméticos da incretina, as "flozinas" ou inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2) são medicamentos para diabetes que não contêm incretina. As flozinas são administradas por via oral e incluem a canagliflozina (INVOKANA), a dapagliflozina (FARXIGA), a empagliflozina (JARDIANCE) e a ertugliflozina (STEGLATRO).

Os resultados do novo estudo [6]

O conjunto de estudos que comparou gliptinas, flozinas e miméticos da incretina, entre si, com placebo ou com outros medicamentos antidiabéticos, demonstrou que os pacientes com diabetes tipo 2 apresentavam um risco maior de desenvolver doenças da vesícula biliar ou da bÍlis quando tomavam um dos dois medicamentos à base de incretina, gliptinas ou miméticos da incretina, em comparação com pacientes que tomavam flozinas, outros medicamentos para diabetes ou placebo.

Por exemplo, em comparação com os pacientes que tomavam flozinas, os que tomavam gliptinas tinham um risco relativo 55% maior de desenvolver inflamação da vesícula biliar, e os que tomavam miméticos da incretina tinham um risco relativo 46% maior. Os pacientes que tomavam gliptina ou miméticos da incretina tinham 31% e 46% maior probabilidade de desenvolver cálculos biliares, respectivamente, do que aqueles que tomavam flozina.

No outro conjunto de estudos que comparou as gliptinas com medicamentos não baseados em incretina, ou com placebo, as gliptinas novamente aumentaram o risco relativo de inflamação da vesícula biliar em comparação com os outros tratamentos. Por exemplo, os pacientes que tomavam gliptina tinham um risco relativo 43% maior de desenvolver inflamação da vesícula biliar do que os do grupo de controle, um risco que aumentou para 51% quando os pacientes tomavam gliptina por 26 semanas ou mais. No entanto, o estudo também mostrou que as gliptinas aumentaram apenas minimamente o risco relativo de cálculos biliares dos pacientes e não levaram a um risco maior de doenças

biliares em comparação com os medicamentos sem incretina ou placebo.

Os principais riscos associados ao tratamento a longo prazo são particularmente preocupantes, já os pacientes tendem a tomar esse tipo de medicamento por um período mais longo do que o período limitado coberto pelos estudos clínicos. Isso pode significar que o risco de doenças biliares e da vesícula biliar dos pacientes é ainda maior do que o indicado neste estudo.

O que você pode fazer

Não use nenhum dos medicamentos à base de gliptina ou miméticos da incretina discutidos neste artigo, pois não há evidências convincentes de que eles ofereçam mais benefícios aos pacientes do que outros medicamentos para diabetes, além de estarem associados a eventos adversos significativos. Se estiver tomando algum dos medicamentos descritos acima, converse com seu médico para discutir a mudança para outro medicamento para diabetes mais seguro. Não pare de tomar nenhum medicamento antes de consultar seu médico.

Se estiver tomando gliptina ou medicamentos miméticos da incretina e apresentar sintomas relacionados à inflamação da vesícula biliar (incluindo dor intensa na parte superior direita do abdômen, geralmente após uma refeição rica em gordura, juntamente com náusea, vômito e febre), peça ao seu médico para considerar se isso pode estar relacionado ao medicamento.

Ibrutinib: aumento no risco de morte súbita

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104-105

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Imbruvica, tratamento do linfoma, tratamento da leucemia, trombocitopenia, doença pulmonar intersticial, arritmia cardíaca.

Dados de ensaios clínicos mostram um risco 5 vezes maior de morte súbita ou cardíaca com ibrutinibe do que com os comparáveis.

O ibrutinibe (Imbruvica®) é um antineoplásico que inibe várias tirosina-quinases, incluindo a tirosina-quinase de Bruton. Na União Europeia, ele é autorizado, como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, para o tratamento de alguns pacientes adultos com linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica ou macroglobulinemia de Waldenström, embora sem evidência clara de benefício clínico. O ibrutinibe apresenta o risco de muitos efeitos adversos, às vezes graves, incluindo trombocitopenia e sangramento, neutropenia e infecções, doença pulmonar intersticial, câncer, acidente vascular cerebral, arritmia cardíaca e insuficiência cardíaca [1-3].

No final de 2022, a empresa que comercializa o ibrutinibe informou que "a avaliação dos dados do conjunto de estudos clínicos randomizados do ibrutinibe" (não foram fornecidos detalhes) mostrou que a incidência bruta de morte súbita ou cardíaca foi aproximadamente 5 vezes maior em pacientes que tomaram ibrutinibe (5 mortes cardíacas por 1.000 pacientes) do que em outros grupos (1 morte por 1.000) [4].

Informe todos os eventos adversos graves relacionados à gliptina ou a outros medicamentos ao programa de notificação de eventos adversos MedWatch da FDA, acessando <http://www.fda.gov/MedWatch> ou ligando para 800-FDA-1088.

Referencias

1. A Review of the 'Gliptin' Diabetes Drugs. Worst Pills, Best Pills News. March 2012. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/784>. Accessed December 19, 2022.
2. Food and Drug Administration Warns of Severe Joint Pain with Diabetes Drug. Worst Pills, Best Pills News. September 2015. <https://www.worstpills.org/e-alerts/view/116>. Accessed December 19, 2022.
3. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
4. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882
5. Incretin-Mimetic Drugs: Do Not Use to Treat Diabetes. Worst Pills, Best Pills News. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1047>. Accessed December 6, 2022.
6. He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network under meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022;377:e068882

No final de 2022, as seguintes recomendações relacionadas a esse risco cardíaco foram adicionadas ao resumo europeu das características do produto (RCP) para o ibrutinibe:

A avaliação clínica adequada do histórico e da função cardíaca deve ser realizada antes de iniciar o uso de ibrutinibe; para pacientes com "fatores de risco relevantes para eventos cardíacos", a relação de dano-benefício do ibrutinibe deve ser avaliada "cuidadosamente" e "um tratamento alternativo pode ser considerado";

Pacientes com "idade avançada", comorbidades cardíacas ou independência reduzida (pontuação 2 ou mais na escala de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) podem ter maior risco de eventos cardíacos "fatais súbitos";

A função cardíaca deve ser monitorada "cuidadosamente" em pacientes recebendo ibrutinibe. Se houver insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca, a dose deve ser reduzida ou o medicamento deve ser descontinuado, dependendo da gravidade do distúrbio cardíaco e da doença que está sendo tratada [2,4,5]. Além disso, a parada cardíaca foi adicionada à lista de efeitos adversos do ibrutinibe. Em 3 de janeiro de 2023, não havia nenhum relatório de avaliação dos dados que levaram a essas alterações no site da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) [2,4].

Também tomar cuidado com o acalabrutinibe?

O acalabrutinibe (Calquence^o), assim como o ibrutinibe, é um inibidor da tirosina quinase de Bruton. Em alguns estudos, os distúrbios cardíacos pareceram ser mais frequentes nos grupos que tomaram acalabrutinibe, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, em comparação com os grupos de controle (14% versus 8%, respectivamente), e envolveram principalmente arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial [6].

Na Prática

O conhecimento dos efeitos adversos de um medicamento avança lentamente após sua introdução ao mercado. O aumento da incidência de morte súbita ou cardíaca com o ibrutinibe aumenta seu já pesado perfil de efeitos adversos. A partir do início de 2023, na ausência de informações adicionais e dada a imprecisão das recomendações adicionadas ao RCP, é aconselhável evitar o uso de ibrutinibe em pacientes cuja função cardíaca ou outros tratamentos aumentem o risco de eventos cardíacos graves.

Referencias

1. “Ibrutinib – Relapsed chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma: uncertain impact on survival” *Prescrire Int* 2016; 25 (170): 89-92.
2. European Commission “SmPC-Imbruvica” 15 November 2022.
3. “Ibrutinib (Imbruvica^o) + un anti-CD20 et leucémie lymphoïde chronique en première ligne” *Rev Prescrire* 2021; 41 (455): 656-657.
4. ANSM “Imbruvica (ibrutinib): nouvelles mesures de réduction des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d’évènements cardiaques graves – Lettre aux professionnels de santé” November 2022: 3 pages.
5. ANSM “Retour d’in formation sur le PRAC d’octobre 2022 (26-29 septembre). Imbruvica (ibrutinib): nouvelles mesures de réduction du risque, incluant des modifications de dose, en raison d’un risque accru de manifestations cardiaques graves” October 2022: 3 pages.
6. “Acalabrutinib (Calquence^o) in chronic lymphocytic leukaemia” *Prescrire Int* 2022; 31 (236): 95.

Interações**Interações medicamentosas importantes de o medicamento Felodipino para hipertensão**

(Important Drug Interactions for the Hypertension Drug Felodipine)

Worst Pills, Best Pills. Abril de 2023

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: intoxicação por felodipino, atazanavir, cimetidina, claritromicina, ciclosporina, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, nelfinavir, carbamazepina, Tegretol, oxcarbazepina.

Os pacientes que tomam o felodipino, um bloqueador dos canais de cálcio frequentemente prescrito, devem estar cientes de que ele tem interações clinicamente importantes com muitos outros medicamentos prescritos, bem como com o suplemento dietético erva de São João.

O felodipino foi inicialmente aprovado pela Food and Drug Administration em 1991 e é aprovado apenas para o tratamento da hipertensão.[1] Geralmente é usado em combinação com outros medicamentos anti-hipertensivos.

Medicamentos que podem aumentar o risco de toxicidade do felodipino [2, 3]

Como muitos medicamentos, o felodipino é metabolizado (quebrado ou modificado quimicamente) por substâncias no fígado chamadas enzimas. Uma importante enzima hepática, conhecida como CYP3A4, decompõe o felodipino e ajuda a eliminá-lo do corpo.

A Tabela abaixo fornece exemplos de medicamentos orais que podem inibir a CYP3A4. A lista inclui certos antibióticos, antifúngicos e antivirais para infecção por HIV, bem como o medicamento imunossupressor/transplante de órgãos ciclosporina (GENGRAF, NEORAL, SANDIMMUNE) e o bloqueador do receptor de histamina-2 supressor de ácido estomacal cimetidina (TAGAMET HB).

Quando tomados concomitantemente com felodipino, esses medicamentos inibidores da CYP3A4, por diminuírem a taxa de degradação do felodipino, podem aumentar os níveis de felodipino no sangue para níveis tóxicos. A toxicidade do

felodipino pode resultar em pressão arterial perigosamente baixa e frequência cardíaca rápida ou lenta.

Medicamentos que podem diminuir a eficácia do felodipino[4 -6]

Certos medicamentos orais para convulsões - incluindo carbamazepina (CARBATROL, TEGRETOL, TERIL) e oxcarbazepina (OXTELLAR XR, TRILEPTAL) - podem aumentar a atividade da enzima hepática CYP3A4.

Quando tomados concomitantemente com felodipino, esses medicamentos estimulantes da CYP3A4 - por aumentarem a taxa de degradação da felodipina - podem, portanto, diminuir os níveis de felodipina no sangue, possivelmente resultando em tratamento inadequado da hipertensão.

O suplemento dietético erva de São João também pode aumentar a atividade da enzima hepática CYP3A4. O uso concomitante desse suplemento com felodipina pode, portanto, levar à diminuição dos níveis sanguíneos de felodipina e ao tratamento inadequado da hipertensão.

Outras interações importantes [7, 8]**Clopidogrel (PLAVIX®)**

O uso concomitante de felodipino com o medicamento antiplaquetário clopidogrel, que é usado para reduzir os riscos de ataque cardíaco e derrame em determinados pacientes com alto risco de tais eventos, pode bloquear a ativação do clopidogrel e, assim, interferir em seus efeitos antiplaquetários e na capacidade de prevenir um ataque cardíaco ou derrame.

Digoxina (LANOXIN®)

O uso concomitante de felodipino com o medicamento para o coração digoxina, que é usado para tratar a insuficiência cardíaca

e controlar a frequência cardíaca na fibrilação atrial, pode resultar em um problema cardíaco conhecido como bloqueio cardíaco completo e frequência cardíaca lenta, bem como aumento transitório dos níveis de digoxina, o que pode levar à toxicidade da digoxina em determinados pacientes. Os sintomas da toxicidade da digoxina incluem perda de apetite, náusea, vômito e fadiga. Os pacientes que tomam digoxina podem precisar de uma mudança na dosagem e devem ser submetidos a um monitoramento mais frequente dos níveis de digoxina no sangue após iniciar, interromper ou ajustar a dosagem de felodipino.

Suco de toranja

A toranja contém uma substância que inibe a enzima hepática CYP3A4. Foi demonstrado que o consumo de suco de toranja durante o tratamento com felodipina causa um aumento de até três vezes nos níveis sanguíneos de felodipina, o que pode levar à toxicidade da felodipina. Os pacientes que tomam felodipina devem evitar a ingestão de toranja e suco de toranja. Além disso,

o suco de toranja deve ser suspenso por dois a três dias antes do início da terapia com felodipina.

O que você pode fazer

Se precisar de tratamento com felodipina, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico para avaliar se há interações medicamentosas potencialmente significativas. Se estiver tomando certos medicamentos que interagem com a felodipina, pode ser necessário ajustar a dosagem do medicamento que interage ou submeter-se a um monitoramento mais frequente dos níveis sanguíneos do medicamento que interage, ou seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento diferente para sua hipertensão. Não consuma suco de toranja enquanto estiver tomando felodipino. Saiba que outros medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com a felodipina.

Por fim, converse com seu médico antes de alterar ou interromper qualquer medicamento prescrito.

Exemplos de medicamentos orais que podem aumentar o risco de toxicidade da felodipina

Nome Genérico	Nome(s) comercial(is)†	Classe de Medicamento
atazanavir	REYATAZ	Medicamento antiviral para infecção por HIV
cimetidina	TAGAMET HB	Bloqueador do receptor de histamina-2
claritromicina*	BIAXIN XL	Antibiótico macrolídeo
ciclosporina	GENGRAF, NEORAL, SANDIMMUNE	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, ERY-TAB, ERYC, ERYPED	Antibiótico macrolídeo
fluconazol	DIFLUCAN	Medicamento antifúngico
itraconazol**	SPORANOX, TOLSURA	Medicamento antifúngico
cetoconazol***	somente genérico	Medicamento antifúngico
nelfinavir	VIRACEPT	Medicamento antiviral para infecção por HIV

†Foram excluídos os produtos combinados de marca registrada que continham outros ingredientes ativos.

*Designados como de uso limitado pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Não Use, exceto para infecções fúngicas graves pela Worst Pills, Best Pills News

***Designado como Não Use por Worst Pills, Best Pills News

Referências

1. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "felodipine." Accessed February 8, 2023.
3. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "felodipine." Accessed February 8, 2023.
5. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.
6. Andreasen AH, Brøsen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on cyp3a4. *Epilepsia*. 2007;48(3):490-496.
7. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "felodipine." Accessed February 8, 2023.
8. Torrent Pharmaceuticals. Label: felodipine. July 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=60fb803e-ccf7-46f2-b506-e157ce440f87&type=display>. Accessed February 8, 2023.

Interações medicamentosas e alimentares do medicamento Levotiroxina*(Drug and Food Interactions for the Thyroid Medication Levothyroxine)**Worst Pills, Best Pills, março de 2023*Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Euthyrox, Puran T4, Levoid, Synthroid, hormônio tireoidiano, hidroxido de alumínio, amiodarona, carbonato de cálcio, cloroquina, colestiramina, ciprofloxacino, colestipol, estrógenos, esomeprazol, sulfato de ferro, imatinib, fenitoína, rifampicina

O medicamento de prescrição oral comumente usado, levotiroxina (Euthyrox, Euthyrox, Puran T4, Levoid, Synthroid),  quimicamente idêntico ao hormônio tireoidiano humano tiroxina [1]. É tomado uma vez ao dia, principalmente para tratar o hipotireoidismo (glândula tireóide hipoativa).

De modo geral, a absorção da levotiroxina aumenta com o jejum e diminui com o envelhecimento e condições de má absorção. É importante ressaltar que uma ampla gama de medicamentos de prescrição e de venda livre, suplementos dietéticos e até mesmo certos alimentos podem afetar a absorção ou a eficácia da levotiroxina quando usados concomitantemente (ao mesmo tempo) com ela. Em um grau menor, a levotiroxina também pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Discutiremos essas interações abaixo para ajudar os usuários de levotiroxina a reconhecer e evitar prejuzos em seu tratamento medicamentoso.

Medicamentos e suplementos que afetam a levotiroxina

De longe, a maioria das interações medicamentosas com a levotiroxina envolve o comprometimento de sua absorção ou efeito terapêutico [2]. A tabela abaixo lista vários medicamentos orais que podem resultar em tais interações quando usados concomitantemente com a levotiroxina. Esses medicamentos incluem sequestrantes de ácidos biliares usados para reduzir os níveis de colesterol no sangue (como colestevlam [WELCHOL]); inibidores da bomba de prótons da levotiroxina usados para suprimir o ácido estomacal (como esomeprazol [NEXIUM]); resinas de troca inica usadas para reduzir os níveis sanguíneos de potássio (como patiomer [VELTASSA]) ou fosfato (como lantânio [FOSRENOL]); medicamentos para hormônios da menopausa (como estrognios conjugados [PREMARIN]); o medicamento para convulsões fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK); e certos antibióticos (como ciprofloxacina [CIPRO]).

Além disso, o uso concomitante de antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio usados para tratar azia e certos suplementos dietéticos que contm ferro, cálcio e cromo, bem como o medicamento de venda livre para cólicas, simeticona, pode diminuir a absorção ou a eficácia da levotiroxina [3]. Certas ervas (incluindo ajuga e Lithospermum) também parecem reduzir a eficácia da levotiroxina.

Em contrapartida, a absorção da levotiroxina  melhorada quando ela é tomada com vitamina C [4]. Além disso, o medicamento para diabetes semaglutide (RYBELSUS) pode aumentar os níveis sanguíneos de levotiroxina.

Medicamentos cujos efeitos próprios são afetados pela levotiroxina

A levotiroxina prejudica os efeitos de certos medicamentos quando são tomados concomitantemente com ela. Por exemplo, ela reduz os efeitos terapêuticos do medicamento para o coração digoxina e do medicamento para diabetes, insulina (HUMALOG, HUMULIN, LANTUS, LEVEMIR, NOVOLIN, NOVOLG e outros) [7].

Por outro lado, a levotiroxina aumenta os efeitos do agonista alfa-adrenérgico midodrina (ORVATEN), resultando em um risco maior de hipertensão, e de certos anticoagulantes, como a varfarina, resultando em um risco maior de sangramento.

Além disso, o uso concomitante de levotiroxina e antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou antidepressivos tetraciclicos, como a maprotilina, pode aumentar os efeitos terapêuticos e tóxicos de ambos os medicamentos.

Interações alimentares da levotiroxina

O consumo simultâneo de certos alimentos e bebidas com levotiroxina pode diminuir ou retardar sua absorção. Isso inclui produtos com fibras (como flocos de farelo, barras de fibras e bebidas integrais ou com fibras), café, farinha de semente de algodão, toranja, produtos de soja (que podem estar presentes em algumas farinhas e fórmulas infantis) e nozes.

Além disso, o uso concomitante de levotiroxina com algas pode resultar em aumento do risco de hipotireoidismo ou hipertireoidismo (tireóide hiperativa), alteração da necessidade de dosagem de levotiroxina ou testes de função tireoidiana imprecisos.

O que você pode fazer

Se precisar de tratamento com levotiroxina, tome-a com o estômago vazio, de preferência meia a uma hora antes do café da manhã com água, não com suco, café ou - no caso de bebs - fórmula  base de soja. Tome a levotiroxina pelo menos uma hora antes de consumir qualquer um dos alimentos e bebidas que interagem entre si discutidos neste artigo.

Reveja todos os seus outros medicamentos com seu médico para avaliar se há interações medicamentosas potencialmente significativas com a levotiroxina. Se algum de seus medicamentos puder interagir com a levotiroxina, seu médico poderá recomendar que você tome a levotiroxina pelo menos quatro horas antes de tomar esse medicamento. Seu médico também pode ajustar a dose de levotiroxina, monitorar os parâmetros da tireóide com mais frequência ou aconselhá-lo a tomar um medicamento alternativo em vez do medicamento que interage. Observe que outros medicamentos orais e alguns injetáveis não mencionados neste artigo também podem interagir com a levotiroxina. Nunca pare de tomar levotiroxina, pule uma dose ou tome uma dose maior ou menor sem supervisão médica.

Exemplos de medicamentos orais que podem diminuir a absorção ou a eficácia da levotiroxina quando usados concomitantemente [5, 6]

Nome Genérico	Nome(s) Comercial(is)	Classe Medicamento
hidróxido de alumínio	AMPHOJEL	Antiácido
amiodarona*	PACERONE	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
carbonato de cálcio	CAL-GEST ANTACID, TUMS	Antiácido
cloroquina*	somente genérico	Droga antimalárica
colestiramina	LOCHOLEST, PREVALITE	Sequestrante de ácidos biliares
ciprofloxacina*	CIPRO	Antibiótico
colesevelam	WELCHOL	Sequestrante de ácidos biliares
colestipol	COLESTID	Sequestrante de ácido biliar
estrogênios conjugados*	PREMARIN	Medicamento para terapia hormonal da menopausa
dexlansoprazol*	DEXILANT	Inibidor da bomba de prótons
esomeprazol*	NEXIUM	Inibidor da bomba de prótons
estrogênios esterificados*	MENEST	Medicamento para hormônios da menopausa
estradiol*	generic only	Medicamento hormonal para a menopausa
estramustina	EMCYT	Medicamento para câncer de próstata
estropipato	OGEN 5	Medicamento para hormônio da menopausa
sulfato ferroso	FEOSOL	Medicamento para anemia por deficiência de ferro
imatinibe	GLEEVEC	Medicamento para quimioterapia
lansoprazol*	PREVACID	Inibidor da bomba de prótons
lantânio	FOSRENOL	Aglutinante de fosfato
lopinavir	KALETRA	Medicamento antiviral para infecção por HIV
omeprazol*	PRIOSEC	Inibidor da bomba de prótons
orlistat**	XENICAL, ALLI	Medicamento para perda de peso
pantoprazol*	PROTONIX	Inibidor da bomba de prótons
patiromer	VELTASSA	Aglutinante de potássio
fenitoína	DILANTIN, PHENYTEK	Medicamento anticonvulsivo
rabeprazol*	ACIPHEX	Inibidor da bomba de prótons
raloxifeno***	EVISTA	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
rifampicina	RIFADIN, RIMACTANE	Antibiótico
ritonavir	NORVIR	Medicamento antiviral para infecção por HIV
sertralina*	ZOLOFT	Antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina
sevelamer	RENAGEL, RENVELA	Aglutinante de fosfato
simeticona**	GENASYME, MYLICON	Medicamento para alívio de gases
sinvastatina	FLOLIPID, ZOCOR	Estatina para redução do colesterol
sucralfato*	CARAFATE	Medicamento para úlcera duodenal

†Os produtos combinados de marca que contêm outros ingredientes ativos não listados.

*Designados como de uso limitado pela Worst Pills, best Pills News

**Designado como Não Use pela Worst Pills, Best Pills News

***Designado como Não Use para Osteoporose por Worst Pills, Best Pills News

Referencias

1. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 9, 2023.

2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "levothyroxine." Accessed January 9, 2023.

3. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. Arch Dis Child. 2011;96(9):888-889.
4. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review. Clin Ther. 2017;39(2):378-403.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "levothyroxine." Accessed January 10, 2023.
6. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
7. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
8. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "levothyroxine." Accessed January 10, 2023.
9. AbbVie Inc. Label: levothyroxine (SYNTHROID). August 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021402Orig1s036Correctedlbl.pdf. Accessed January 10, 2023.
10. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements—A systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3):206.
11. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: "levothyroxine." Accessed January 10, 2023.

Interações medicamentosas importantes de o medicamento supressor de ácido estomacal Rabeprazol (ACIPHEX)

(Important Drug Interactions for the Stomach-Acid-Suppressing Drug Rabeprazole [ACIPHEX])

Worst Pills, Best Pills, junho de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: antivirais, atazanavir, Reyataz, nelfinavir, Viracept, rilpivirina, Kit Cabenuva, Complera, Edurant, Juluca, Odefsey, digoxina, erlotinibe, Tarceva, neratinibe, Nerlynx, sunitinibe, Sutent, Plavix, metotrexato

Os pacientes que tomam o rabeprazol (ACIPHEX), medicamento supressor de ácido estomacal comumente prescrito, devem estar cientes de que ele tem interações clinicamente importantes com muitos outros medicamentos prescritos. O medicamento pertence à família de medicamentos conhecidos como inibidores da bomba de prótons, todos os quais o Public Citizen's Health Research Group designou como de **Uso Limitado**.

O rabeprazol é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar vários distúrbios relacionados à acidez estomacal em adultos, incluindo úlceras no estômago e no duodeno (a primeira parte do intestino delgado) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), que causa azia [1]. Também é aprovado pela FDA para o tratamento de curto prazo (até oito semanas) da DRGE sintomática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

Interação de medicamentos [2, 3]

A tabela abaixo fornece exemplos de medicamentos prescritos que têm interações clinicamente importantes com o rabeprazol. A seguir estão alguns exemplos particularmente notáveis dessas interações medicamentosas.

Medicamentos antivirais

O rabeprazol pode interagir com vários medicamentos antivirais usados para tratar a infecção pelo HIV. Para a maioria desses medicamentos antivirais que interagem - incluindo atazanavir (EVOTAZ, REYATAZ), nelfinavir (VIRACEPT) e rilpivirina (CABENUVA KIT, COMPLERA, EDURANT, JULUCA, ODEFSEY) - o uso concomitante com rabeprazol diminui os níveis sanguíneos do medicamento antiviral, o que pode reduzir a eficácia do medicamento antiviral e promover o desenvolvimento de resistência ao medicamento antiviral do HIV. No caso da rilpivirina, a rotulagem do produto para o rabeprazol adverte que o medicamento nunca deve ser usado concomitantemente com a rilpivirina porque a interação é muito significativa.

Medicamentos contra o câncer

O rabeprazol também pode interagir com vários medicamentos orais contra o câncer, incluindo erlotinibe (TARCEVA), neratinibe (NERLYNX) e sunitinibe (SUTENT). O uso concomitante de rabeprazol com esses medicamentos contra o câncer pode reduzir a absorção desses últimos medicamentos devido à redução da acidez estomacal. Esse uso concomitante pode resultar na diminuição dos níveis sanguíneos dos medicamentos contra o câncer, potencialmente diminuindo sua eficácia no tratamento do câncer.

Clopidogrel

O uso concomitante de rabeprazol com o medicamento antiplaquetário clopidogrel (PLAVIX) - que é usado para prevenir a formação de coágulos e reduzir o risco de um novo ataque cardíaco ou derrame em determinados pacientes, incluindo aqueles que tiveram um ataque cardíaco ou derrame recente - pode interferir nos efeitos antiplaquetários do clopidogrel e, assim, aumentar o risco de um ataque cardíaco ou derrame.

Digoxina

O uso concomitante de rabeprazol com digoxina (LANOXIN) - que é usada para tratar a insuficiência cardíaca e para controlar a frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial (um ritmo cardíaco anormal comum caracterizado por batimentos cardíacos irregulares e frequentemente rápidos) - pode resultar em níveis sanguíneos aumentados e potencialmente tóxicos de digoxina. Os sintomas comuns da toxicidade da digoxina são perda de apetite, náusea, vômito e fadiga. A toxicidade da digoxina também pode levar a ritmos cardíacos anormais. Se o uso concomitante de rabeprazol com digoxina for inevitável, deve haver um monitoramento mais frequente dos níveis de digoxina no sangue, especialmente durante o início e a descontinuação do rabeprazol.

Metotrexato

O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons, como o rabeprazol, com metotrexato (JYLAMVO, OTREXUP, RASUVO, REDITREX, TREXALL, XATMEP) - que é usado para tratar doenças autoimunes, artrite reumatoide, psoríase e vários tipos de câncer - pode aumentar o metotrexato no sangue

para níveis tóxicos. É mais provável que essa interação ocorra quando o metotrexato é administrado em altas doses.

A toxicidade do metotrexato pode causar uma ampla gama de efeitos adversos graves e com risco de morte, incluindo

- anemia (baixos níveis de glóbulos vermelhos);
- baixos níveis de glóbulos brancos, que podem levar a infecções graves;
- danos ao fígado; e
- insuficiência renal [4].

Os sintomas de toxicidade do metotrexato podem incluir fadiga, calafrios, febre, tontura, feridas na boca, náuseas, vômitos, diarreia, hematomas fáceis e perda de cabelo.

Varfarina

O uso concomitante de rabeprazol com o anticoagulante oral (dilúente do sangue) varfarina (JANTOVEN) pode aumentar os níveis sanguíneos de varfarina, aumentando o risco de complicações hemorrágicas. Os pacientes que tomam varfarina devem ser submetidos a um monitoramento mais frequente dos níveis de varfarina durante o tratamento com rabeprazol e inicialmente após a interrupção desse inibidor da bomba de prótons.

Exemplos de medicamentos que têm interações clinicamente importantes com o rabeprazol

Nome genérico	Nome(s) comercial(is)	Classe de medicamento
acalabrutinibe	CALQUENCE	Medicamento para câncer
atazanavir	EVOTAZ,† REYATAZ	Medicamento antiviral para infecção por HIV
claritromicina*	somente genérico	Antibiótico
clopidogrel*	PLAVIX	Medicamento antiplaquetário
digoxina	LANOXIN	Medicamento para insuficiência cardíaca/fibrilação atrial
erlotinibe	TARCEVA	Medicamento para câncer
itraconazol**	SPORANOX, TOLSURA	Medicamento antifúngico
cetoconazol (oral)***	somente genérico	Medicamento antifúngico
levotiroxina	ERMEZA, EUTHYROX, LEVO-T, LEVOLET, LEVOXYL, SYNTHROID, THYQUIDITY, THYRO-TABS, TIROSINT, UNITHROID	Medicamento para hipotireoidismo
metotrexato*	JYLAMVO, OTREXUP, RASUVO, REDITREX, TREXALL, XATMEP	Imunossupressor/medicamento para câncer
micofenolato de mofetil	CELLCEPT	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
nelfinavir	VIRACEPT	Medicamento antiviral para infecção por HIV
neratinibe	NERLYNX	Medicamento para câncer
palbociclibe	IBRANCE	Medicamento para câncer
pazopanibe	VOTRIENT	Medicamento para câncer
rilpivirina	CABENUVA KIT,† COMPLERA,† EDURANT, JULUCA,† ODEFSEY†	Medicamento antiviral para infecção por HIV
sunitinibe	SUTENT	Medicamento para câncer
tacrolimus	ASTAGRAF XL, ENVARSUS XR, PROGRAF	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
varfarina	JANTOVEN	Anticoagulante (dilúente de sangue)

†Medicamento combinado que contém um ou mais ingredientes ativos

*Designado como de uso limitado pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Não Use Exceto para Infecções Fúngicas Graves por Worst Pills, Best Pills News

***Designado como Não use por Worst Pills, Best Pills News

O que você pode fazer

Se precisar de tratamento com rabeprazol, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico para avaliar o risco de

interações medicamentosas potencialmente significativas. Se estiver tomando certos medicamentos que interagem com o rabeprazol, talvez seja necessário ajustar a dosagem do

medicamento que interage ou submeter-se a um monitoramento mais frequente dos níveis sanguíneos do medicamento que interage, ou seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento diferente para sua condição de acidez estomacal. Esteja ciente de que outros medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com o rabeprazol.

Referências

1. Woodward Pharma Services LLC. Label: rabeprazole (ACEPHEX). March 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020973s0421bl.pdf. Accessed April 5, 2023.

2. IBM Micromedex. Drug interactions.
<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “rabeprazole.” Accessed April 5, 2023.
3. Woodward Pharma Services LLC. Label: rabeprazole (ACEPHEX). March 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020973s0421bl.pdf. Accessed April 5, 2023.
4. Lukare Medical, LLC. Label: methotrexate oral solution (JYLAMVO). November 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212479s0001bl.pdf. Accessed April 5, 2023.

Interações medicamentosas importantes de o medicamento antifúngico voriconazol

(*Important Drug Interactions for the Antifungal Drug Voriconazole*)

Worst Pills, Best Pills, maio de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tag: voriconazol, VFEND, antifúngicos azólicos, prolongamento do intervalo QT, infecção fúngica

Os pacientes que tomam o medicamento antifúngico voriconazol (VFEND), que é comercializado nas formas oral e injetável, devem estar cientes de que ele tem interações clinicamente importantes com muitos outros medicamentos prescritos.

O voriconazol foi inicialmente comercializado nos EUA em 2002 e é aprovado pela Food and Drug Administration para tratar vários tipos de infecções fúngicas graves [1]. Notavelmente, a rotulagem do produto para o voriconazol lista mais de uma dúzia de medicamentos que nunca devem ser tomados concomitantemente (ao mesmo tempo) com o voriconazol porque o risco de interações medicamentosas perigosas é muito grande.

Aumento do risco de anormalidades fatais de ritmo cardíaco [2, 3]

Como alguns outros medicamentos da família dos antifúngicos azólicos, o voriconazol pode causar prolongamento do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT é uma alteração na atividade elétrica do coração que pode levar a um distúrbio fatal do ritmo cardíaco chamado torsades de pointes, que pode causar parada cardíaca e morte súbita.

Diversos medicamentos orais, quando usados concomitantemente com o voriconazol, aumentam ainda mais o risco de prolongamento do intervalo QT (consulte a Tabela 1, abaixo, para obter exemplos). A lista desses medicamentos inclui certos medicamentos para tratar ritmos cardíacos anormais, doença de Alzheimer, infecções bacterianas, depressão, insuficiência

cardíaca, infecção por HIV, abstinência de opióides e psicose, entre outras condições.

Na maioria dos casos, esses medicamentos que interagem entre si também causam prolongamento do intervalo QT além daquele causado pelo voriconazol sozinho. Além disso, o voriconazol pode inibir substâncias no fígado chamadas enzimas que metabolizam (quebram ou modificam quimicamente) muitos desses mesmos medicamentos que interagem, aumentando assim os níveis sanguíneos dos medicamentos que interagem e exacerbando ainda mais o risco de prolongamento do intervalo QT.

Para vários desses medicamentos, o risco de prolongamento do intervalo QT e de ritmos cardíacos anormais potencialmente fatais é tão alto que eles não devem ser tomados concomitantemente com o voriconazol.

Outras interações medicamentosas importantes[4, 5]

O voriconazol pode inibir as enzimas hepáticas envolvidas na decomposição de muitos outros medicamentos. Como resultado, o uso concomitante de voriconazol com esses outros medicamentos pode aumentar os níveis sanguíneos dos outros medicamentos para níveis potencialmente tóxicos. A lista desses medicamentos inclui certos medicamentos amplamente usados para tratar gota, colesterol alto, hipertensão, infecções, inflamação, dor, psicose e convulsões, entre outras condições.

Novamente, para muitos desses medicamentos que interagem, o risco de toxicidade é tão grande que eles não devem ser tomados concomitantemente com o voriconazol.

Tabela 1: Exemplos de medicamentos orais que podem aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT e anormalidades do ritmo cardíaco potencialmente fatais

Nome Genérico	Nome(s) comercial(is)†	Classe de medicamento
azitromicina*	ZITHROMAX	Antibiótico
cloroquina*	somente genérico	Medicamento para malária
clorpromazina*	somente genérico	Antipsicótico
ciprofloxacina*	CIPRO	Antibiótico
citalopram*	CELEXA	Antidepressivo
claritromicina*	BIAXIN XL	Antibiótico
disopiramida*	NORPACE	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
dofetilida	TIKOSYN	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
donepezil**	ARICEPT	Medicamento para o mal de Alzheimer
dronedarona**	MULTAQ	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
efavirenz	SUSTIVA	Medicamento antiviral para infecção por HIV
eritromicina	E.E.S., E.E.S. 400, ERY-TAB, ERYC, ERYPED, ERYTHROCIN	Antibiótico
escitalopram*	LEXAPRO	Antidepressivo
haloperidol*	somente genérico	Antipsicótico
hidroxicloroquina	PLAQUENIL	Medicamento para malária, artrite reumatoide e lúpus eritematoso
imipramina**	TOFRANIL	Antidepressivo
ivabradina	CORLANOR	Medicamento para insuficiência cardíaca
levofloxacina*	somente genérico	Antibiótico
lofexidina	LUCEMYRA	Medicamento para síndrome de abstinência de opiáceos
metadona*	METHADOSE	opióide para dor, transtorno por uso de opióide
moxifloxacina**	somente genérico	Antibiótico
nortriptilina*	PAMELOR	Antidepressivo
ofloxacina*	somente genérico	Antibiótico
pimozide	somente genérico	Medicamento para a síndrome de Tourette
quinidina*	somente genérico	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
sertralina*	ZOLOFT	Antidepressivo
sotalol	BETAPACE, SORINE, SOTYLIZE	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
tacrolimus	ASTAGRAF XL, ENVARSUS XR, PROGRAF	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
tioridazina**	somente genérico	Antipsicótico
trazodona**	somente genérico	Antidepressivo
vardenafil*	somente genérico	Medicamento para disfunção erétil
ziprasidona**	GEODON	Antipsicótico

†Produtos combinados de marca registrada contendo outros ingredientes ativos não listados

*Designado como de uso limitado pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Não Use pela Worst Pills, Best Pills News

Tabela 2: Exemplos de medicamentos orais que podem atingir níveis tóxicos quando tomados concomitantemente com o voriconazol

Nome Genérico	Nome(s) comercial(is)†	Classe de medicamento
amlodipina*	KATERZIA, NORLIQVA, NORVASC	Bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico, medicamento para hipertensão
colchicina	COLCRYS, GLOPERBA, MITIGARE	Medicamento para gota
ciclosporina	GENGRAF, NEORAL, SANDIMMUNE	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
diclofenaco**	CAMBIA, CATAFLAM, ZIPSOR	Medicamento anti-inflamatório não esteroide
fentanil*	ACTIQ, FENTORA	opióide
ibuprofeno	ADVIL, JUNIOR STRENGTH MOTRIN, MIDOL LIQUID GELS, MOTRIN IB, TAB-PROFEN	Medicamento anti-inflamatório não esteroide
lovastatina	ALTOPREV	Estatina para redução do colesterol
lurasidona	LATUDA	Antipsicótico
metadona*	METHADOSE	opióide para dor, transtorno por uso de opióide
nifedipina*	PROCARDIA XL	Bloqueador dos canais de cálcio diidropiridínico, medicamento para hipertensão
oxicodona*	OXAYDO, OXYCONTIN, ROXICODONE, ROXYBOND, XTAMPZA ER	opióide
fenitoína	DILANTIN, PHENYTEK	Medicamento para convulsões
rifabutina	MYCOBUTIN	Antibiótico
sinvastatina	FLOLIPID, ZOCOR	Estatina para redução do colesterol
sirolimus	RAPAMUNE	Imunossupressor/medicamento para transplante de órgãos
tansulosina*	FLOMAX	Bloqueador alfa para aumento benigno da próstata
varfarina	JANTOVEN	Anticoagulante

†Produtos combinados de marca registrada contendo outros ingredientes ativos não listados

*Designado como de uso limitado pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como Não Use pela Worst Pills, Best Pills News

A seguir estão alguns exemplos particularmente notáveis dessas interações medicamentosas.

Bloqueadores dos canais de cálcio

O uso concomitante de voriconazol com certos bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos, como anlodipina (KATERZIA, NORLIQVA, NORVASC) e nifedipina (PROCARDIA XL), pode aumentar os níveis sanguíneos desses bloqueadores dos canais de cálcio, aumentando assim o risco de reduções perigosas da pressão arterial e do pulso, bem como de danos aos rins.

Estatinas redutoras de colesterol

O uso concomitante de voriconazol com certos medicamentos à base de estatina, como a lovastatina (ALTOPREV) e a sinvastatina (FLOLIPID, ZOCOR), pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos à base de estatina, aumentando assim o risco de miopatia induzida por estatina (lesão muscular). Em casos graves, essa condição pode progredir para

rabdomiólise, uma condição de destruição muscular com risco de vida que pode levar à insuficiência renal súbita e à morte. Os pacientes que tomam certos medicamentos à base de estatina e que recebem prescrição de voriconazol podem precisar interromper temporariamente o uso da estatina, tomar uma dose menor de estatina ou mudar para um tratamento diferente para redução do colesterol até a conclusão do tratamento com voriconazol.

Varfarina (JANTOVEN)

O uso concomitante de voriconazol e o anticoagulante varfarina pode aumentar os níveis sanguíneos de varfarina, o que pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas. Idealmente, o uso concomitante desses dois medicamentos deve ser evitado. Se esse uso for inevitável, o monitoramento mais frequente dos níveis de varfarina deve ocorrer durante o início e a interrupção do voriconazol.

O que você pode fazer

Se você precisar de tratamento com voriconazol, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico para avaliar se há interações medicamentosas potencialmente significativas. Se estiver tomando um medicamento que interage com o voriconazol, você pode ser aconselhado a ajustar a dosagem do medicamento que interage, a monitorar com mais frequência os níveis sanguíneos do medicamento que interage ou a interromper o medicamento que interage, ou seu médico pode aconselhá-lo a tomar um medicamento diferente para sua infecção fúngica. Esteja ciente de que muitos outros medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com o voriconazol.

Cuidado com as combinações perigosas de medicamentos para resfriado de venda livre e medicamentos prescritos - dois especialistas em farmacoepidemiologia explicam os riscos (*Watch out for dangerous combinations of over-the-counter cold medicine and prescription drugs – two pharmacoepidemiology experts explain the risks*)

Macarius Mwinisungee Donneyong, Ximena Oyarzún-González

The Conversation, 21 de abril de 2023

<https://theconversation.com/watch-out-for-dangerous-combinations-of-over-the-counter-cold-medicine-and-prescription-drugs-two-pharmacoepidemiology-experts-explain-the-risks-195167>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: paracetamol, acetaminofeno, DayQuil, inibidores da monoaminoxidase, Marplan, isocarboxazida, Nardil, fenelzina

Quando resfriados, gripes e alergias surgem, muitas pessoas recorrem automaticamente a medicamentos sem prescrição médica para aliviar e tratar os sintomas. Esses medicamentos incluem descongestionantes, analgésicos, remédios para tosse ou alergia e suas combinações. Quase 70% dos adultos nos EUA usam medicamentos de venda livre como a primeira linha de resposta para tratar os sintomas de gripes e resfriados [1].

Embora esses medicamentos sejam facilmente acessíveis e amplamente utilizados, pode ser uma surpresa para muitas pessoas saber que eles não são isentos de riscos.

Somos uma equipe de farmacoepidemiologistas [2] e farmacêuticos e investigamos a adesão ao uso de medicamentos e os possíveis danos associados a interações entre medicamentos. A farmacoepidemiologia é o estudo do uso de medicamentos e dos resultados do tratamento entre grandes populações em ambientes reais.

Um estudo de 2021 mostrou que, de 2017 a 2019, nos EUA, aproximadamente 6,1 de cada 1.000 pessoas foram ao pronto-socorro devido a danos causados por medicamentos [3]. Dessas visitas ao pronto-socorro, 38,6% levaram à hospitalização. A maioria desses casos ocorreram em pacientes com 65 anos ou mais.

Outro estudo estimou que, a cada ano, 26.735 pessoas foram ao pronto-socorro por eventos adversos relacionados a medicamentos de venda livre para resfriado e tosse [4]. E mais de 60% usaram os medicamentos por motivos diferentes do uso pretendido.

Referências

1. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053_021267s063_021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.
2. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “voriconazole.” Accessed March 6, 2023.
3. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053_021267s063_021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.
4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “voriconazole.” Accessed March 6, 2023.
5. Pfizer. Label: voriconazole (VFEND). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053_021267s063_021630s0421bl.pdf. Accessed March 6, 2023.

Os perigos da mistura de medicamentos

Quando dois ou mais medicamentos são usados juntos, suas interações podem, às vezes, produzir efeitos prejudiciais inesperados [5]. Os farmacêuticos e médicos geralmente têm conhecimento sobre possíveis interações entre medicamentos, portanto, é muito importante que os pacientes perguntem a esses profissionais de saúde quais medicamentos de venda livre são seguros para uso.

É importante ler atentamente os ingredientes da embalagem dos medicamentos de venda livre para evitar a duplicação de doses. Os medicamentos para resfriado geralmente são compostos de vários ingredientes, incluindo analgésicos, descongestionantes nasais e supressores de tosse ou expectorantes. Uma pessoa que também toma um medicamento de um único ingrediente junto com uma dessas formulações de vários ingredientes pode receber uma dose insegura desse ingrediente.

Por exemplo, o acetaminofeno (Paracetamol), também conhecido pelo nome comercial Tylenol, é comumente tomado como um único ingrediente ativo em um comprimido de acetaminofeno. Mas o acetaminofeno também é frequentemente adicionado a medicamentos de venda livre com vários ingredientes. Por exemplo, certas formulações do DayQuil, um medicamento de venda livre para alívio dos sintomas de gripes e resfriados, contém acetaminofeno juntamente com um supressor de tosse e um descongestionante nasal. Em geral, os médicos não recomendam o uso simultâneo de Tylenol e DayQuil de ingrediente único, pois isso aumenta o risco de eventos adversos, como danos ao fígado devido a overdoses acidentais. Os sinais e sintomas de uma overdose de acetaminofeno incluem náusea, vômito, dor abdominal e confusão.

Também é perigoso para pacientes que estejam usando medicamentos chamados inibidores da monoaminoxidase - uma classe inicial de antidepressivos que inclui Marplan (isocarboxazida) e Nardil (fenelzina), entre outros - ou

antidepressivos tricíclicos em combinação com pseudoefedrina [6], fenilefrina [7] ou efedrina, que são usados para tratar a congestão. A combinação desses descongestionantes [8] com inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos pode levar a pressão arterial muito alta e problemas de frequência cardíaca.

Tomar o opioide oxycodona ao mesmo tempo que certos antidepressivos também pode ser perigoso [9].

Cada pessoa responde aos medicamentos de uma maneira diferente

Além do potencial de interações entre medicamentos ou outros efeitos adversos, esses medicamentos podem afetar certas pessoas de forma diferente e podem aumentar o risco de danos, dependendo das características e da faixa etária da pessoa [10]. À medida que envelhecemos, nosso corpo começa a perder a capacidade de eliminar medicamentos de forma eficiente, o que aumenta o risco de eventos adversos e overdoses não intencionais.

Alguns medicamentos podem ser perigosos para pessoas que têm problemas de saúde específicos. Por exemplo, a pseudoefedrina, a fenilefrina e a efedrina podem aumentar os níveis de açúcar no sangue [11], portanto, é importante que os pacientes diabéticos tenham cuidado ao usá-las. Além disso, como esses medicamentos estão associados ao aumento da pressão arterial, os pacientes com hipertensão, hipertireoidismo ou doença cardíaca devem ter cuidado ao usá-los ou evitá-los completamente.

Embora todos possam sofrer efeitos adversos dos medicamentos para gripe e resfriado, alguns grupos - incluindo idosos, crianças e mulheres grávidas - podem estar sob maior risco.

Os idosos que usam medicamentos prescritos para tratar várias condições de saúde podem ter um risco maior de interações entre medicamentos devido ao maior número de medicamentos usados simultaneamente para tratar diferentes condições. O corpo que está envelhecendo não é tão hábil em absorver, distribuir e eliminar medicamentos quanto os corpos mais jovens. Isso pode colocar os idosos em maior risco de overdose e interações entre medicamentos com alguns medicamentos.

Alternativas para crianças

A Food and Drug Administration e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças não recomendam dar medicamentos para resfriado a crianças com menos de 4 anos de idade [12]. Devido a vários fatores, as crianças pequenas têm um risco maior de overdose acidental e eventos adversos [13] que podem levar à morte.

Por um lado, os corpos pequenos respondem às dosagens de forma diferente [14]- a mesma dose em uma criança pode levar a uma concentração sanguínea mais alta de um medicamento do que em um adulto. Além disso, à medida que a criança se desenvolve, os órgãos amadurecem em seu próprio ritmo e são observadas mudanças na composição corporal. Portanto, além do tamanho, os prescritores precisam levar em consideração o estágio de desenvolvimento da criança. E alguns medicamentos nem são recomendados para crianças [15], pois elas ainda não

desenvolveram os mecanismos necessários para processar o medicamento.

Entretanto, existem algumas alternativas mais seguras [16]. Pesquisas demonstraram que o mel pode ser útil para reduzir os sintomas de gripes e resfriados em crianças com mais de 1 ano de idade [17].

O soro fisiológico nasal, uma solução salina usada para limpar as passagens nasais e melhorar o fluxo de ar nasal, pode ajudar a aliviar a congestão e o gotejamento nasal. E certos cremes e pomadas contendo os compostos calmantes, cânfora, mentol ou óleos de eucalipto podem, às vezes, ser eficazes na redução da tosse, da congestão e das dificuldades para dormir [18].

Melhores práticas para a gravidez

Alguns dos componentes comumente usados em medicamentos para resfriados não são recomendados durante a gravidez, pois podem colocar em risco não apenas a mãe, mas também o feto. O acetaminofeno é o medicamento de venda livre recomendado por médicos para o controle da dor e da febre em qualquer estágio da gravidez [19]. Mas o acetaminofeno deve ser usado somente quando necessário e tomado na menor dose possível, de uma única vez até durante alguns poucos dias, no máximo [20].

Quaisquer outros analgésicos ou anti-inflamatórios, como ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno e aspirina, não devem ser tomados durante a gravidez sem a aprovação do médico [21]. Esses medicamentos, com exceção da aspirina, são conhecidos como anti-inflamatórios não esteroides, ou AINEs. Eles estão associados a vários efeitos adversos no feto [22], como insuficiência renal e redução da quantidade de líquido amniótico.

Para sintomas como congestão nasal durante a gravidez, um descongestionante chamado oximetazolina em sua forma intranasal é o medicamento de escolha [23]. No entanto, também é extremamente importante usar esse medicamento conforme recomendado por um médico, pois há suspeita de que, em determinadas situações, ele possa ter alguns efeitos adversos sobre o fluxo sanguíneo uterino e placentário.

Para sua segurança, sempre pergunte ao seu farmacêutico ou profissional de saúde sobre os riscos e perigos de tomar vários medicamentos ao mesmo tempo.

Referencias

1. OTC Sales Statistics. Consumer Healthcare Products Association. (n.d.). <https://www.chpa.org/about-consumer-healthcare/research-data/otc-sales-statistics>
2. Macarius Donneyong, PhD, MPH. The Ohio State University College of Pharmacy. OSU Pharmacy. (n.d.). <https://pharmacy.osu.edu/directory/macarius-donneyoung>
3. Budnitz, D. S., Shehab, N., Lovegrove, M. C., Geller, A. I., Lind, J., & Pollock, D. A. US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019. JAMA, 326(13), 1299. (2021). <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13844>
4. Mital, R., Lovegrove, M. C., Moro, R. N., Geller, A. I., Weidle, N. J., Lind, J., & Budnitz, D. S. US emergency department visits for acute harms from over-the-counter cough and cold medications, 2017-2019. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 31(2), 225-234. (2021). <https://doi.org/10.1002/pds.5384>
5. Food And Drug Administration. Drug Interactions: What You Should Know. (n.d.). <https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/drug-interactions-what-you-should-know>

6. Swanson-Biearman, B. Pseudoephedrine*. In Elsevier eBooks (pp. 556–557). (2005). <https://doi.org/10.1016/b0-12-369400-0/00811-5>
7. Eccles, R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(1), 10–14. (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02833.x>
8. PharmD, D. S. S., & PharmD, C. W. N. OTC Drug Interaction Considerations in the Cough and Cold Aisle. *Drug Topics*. March 8, 2022. <https://www.drugtopics.com/view/otc-drug-interaction-considerations-in-the-cough-and-cold-aisle>
9. Yunusa, I. Taking certain opioids while on commonly prescribed antidepressants may increase the risk of overdose. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/taking-certain-opioids-while-on-commonly-prescribed-antidepressants-may-increase-the-risk-of-overdose-178262>
10. White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>
11. Pray, W. S. Challenges When Recommending Nonprescription Products for Patients With Diabetes. *U.S. Pharmacist*. June 17, 2010. <https://www.uspharmacist.com/article/challenges-when-recommending-nonprescription-products-for-patients-with-diabetes>
12. Food and Drug Administration. Should You Give Kids Medicine for Coughs and Colds?. 2023 <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/should-you-give-kids-medicine-coughs-and-colds>
13. Briars, L. A. The Latest Update on Over-the-Counter Cough and Cold Product Use in Children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 14(3), 127–131. 2009. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.3.127>
14. White, C. M. Why prescription drugs can work differently for different people. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/why-prescription-drugs-can-work-differently-for-different-people-168645>
15. Batchelor, H., & Marriott, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395–404. (2015) <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>
16. DeGeorge, K. C. Treatment of the Common Cold. *AAFP*. September 1, 2019. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0901/p281.html>
17. Allan, G. M., & Arroll, B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 186(3), 190–199. 2014. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121442>
18. Ibid.
19. Rozek Wigle, P. Pregnancy and OTC Cough, Cold, and Analgesic Preparations. *U.S. Pharmacist*. March 15, 2006. <https://www.uspharmacist.com/article/pregnancy-and-otc-cough-cold-and-analgesic-preparations>
20. Bauer, A. Z. Tylenol could be risky for pregnant women – a new review of 25 years of research finds acetaminophen may contribute to ADHD and other developmental disorders in children. *The Conversation*. (n.d.). <https://theconversation.com/tylenol-could-be-risky-for-pregnant-women-a-new-review-of-25-years-of-research-finds-acetaminophen-may-contribute-to-adhd-and-other-developmental-disorders-in-children-168820>
21. Black, R. A. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *AAFP*. June 15, 2003. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0615/p2517.html>
22. Food and Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. October 15, 2020. <https://www.fda.gov/media/142967/download>
23. UpToDate. Agents used to treat the common cold and its symptoms, efficacy and safety in pregnancy. UpToDate. (n.d.). <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGY N%2F62846~OBGYN%2F75622~OBGYN%2F51533~OBGYN%2F77865&topicKey=undefined>

Medicamentos que não se devem consumir com cannabidiol

Salud y Fármacos

Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)

Tags: cannabis, lorazepam, diazepam, clobazam, clonazepam, clordiazepóxido, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e fenobarbital

- O canabidiol (CBD) é um canabinoide de ocorrência natural que está sendo usado para muitas doenças diferentes.
- O canabidiol tem sido associado a muitas interações: suplementos de ervas, medicamentos de venda livre e medicamentos prescritos.
- O canabidiol pode afetar o metabolismo de muitos medicamentos diferentes, o que pode causar efeitos colaterais significativos e potencialmente fatais.
- Consultar um médico ou farmacêutico antes de consumir o CBD é essencial para ajudar a evitar reações adversas.

As interações medicamentosas ocorrem porque o CBD é metabolizado no fígado por enzimas (CYP 3A4 e CYP2C19), que são responsáveis pela degradação de muitos outros medicamentos. Portanto, quando tomado com outros

medicamentos, o CBD pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos e causar efeitos adversos.

Outro possível mecanismo de interação entre o CBD e vários medicamentos é que o CBD afeta vários receptores no corpo, que podem ser os mesmos receptores usados por outros medicamentos. Embora muitas dessas interações não tenham sido estudadas a fundo, é importante discutir o uso do CBD com um médico ou farmacêutico para garantir que os benefícios superem os riscos potenciais.

Os medicamentos com os quais o CBD interage incluem drogas antiepilépticas, que afetam as enzimas hepáticas. Alguns deles aumentam o metabolismo do CBD, diminuindo sua eficácia (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e fenobarbital), enquanto o CBD pode aumentar o efeito da lamotrigina, mas diminuir o efeito anticonvulsivo da etoxusimida.

O canabidiol interage com muitos benzodiazepínicos, por exemplo, pode reduzir a capacidade do clonazepam e do clordiazepóxido de controlar as convulsões, enquanto os níveis de lorazepam, diazepam e clobazam aumentam quando tomados com o CBD, levando a um aumento dos efeitos adversos.

As principais classes de antidepressivos, inibidores seletivos de serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos (ATC), interagem com o CBD. A sertralina, um ISRS, aumentou o comportamento agressivo e a ansiedade quando usada com o CBD para tratar o TEPT em um modelo de camundongo. O ATC, amitriptilina, aumenta quando tomado com CBD, aumentando os efeitos colaterais da amitriptilina.

O canabidiol pode ter efeitos variáveis quando usado com diferentes opióides. Por exemplo, quando usado com morfina, o CBD pode aumentar os efeitos da morfina e reduzir sua segurança. Por outro lado, o fentanil tem se mostrado seguro e bem tolerado quando usado com o CBD.

O canabidiol interage com outros medicamentos e aumenta seus níveis, como a varfarina, a ciclosporina e o tacrolimus, levando ao aumento dos efeitos colaterais. Além disso, devido à inibição da enzima responsável pelo metabolismo da prednisona e da hidrocortisona, o CBD pode aumentar os efeitos colaterais associados à terapia prolongada com corticosteróides.

Fuente original

King S. *Drugs That Should Not Be Taken With CBD*. HealthNews, 5 de junho de 2023 <https://healthnews.com/nutrition/vitamins-and-supplements/drugs-that-should-not-be-taken-with-cbd/>

Precauções

Maior risco de sintomas de abstinência de antidepressivos (*Higher Risk of Withdrawal Symptoms with Antidepressants Worst Pills, Best Pills*, maio de 2023)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: agonista parcial buprenorfina, Suboxone, Zubsolv, ISRS, paroxetina, Paxil, Peveva, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, norepinefrina, IRSN, duloxetina, Cymbalta, venlafaxina, Effexor XR, desvenlafaxina, Pristiq.

Um novo estudo publicado em novembro de 2022 na Drug Safety[1] descobriu que os antidepressivos causaram mais relatos de sintomas de abstinência do que outras classes de medicamentos no estudo. Os pesquisadores também descobriram que o risco de sofrer sintomas de abstinência mais graves era maior em vários grupos de pacientes.

O que é abstinência de antidepressivos?

A abstinência de antidepressivos ou síndrome de descontinuação de antidepressivos pode afetar os pacientes quando eles param de tomar seus medicamentos antidepressivos [2]. Isso pode causar uma série de sintomas, como tontura, náusea, parestesia (sensação de formigamento), dores de cabeça, ansiedade, sensação de anormalidade, pensamentos suicidas, insônia e depressão [3].

Esses sintomas são mais comuns quando o tratamento com antidepressivos é mais longo do que quatro a seis semanas, principalmente quando os pacientes param de tomar a medicação abruptamente ou não diminuem lentamente a dosagem [4]. Para a maioria dos pacientes, os sintomas geralmente duram apenas algumas semanas e se resolvem sem intervenção, mas para alguns eles podem ser tão graves que afetam a qualidade de vida e até levam à hospitalização.

Os resultados do novo estudo

O novo estudo baseia-se em uma análise de relatos de segurança de casos individuais do banco de dados global da OMS, o Vigibase, o maior banco de dados de segurança de medicamentos do mundo [5]. Dos 28 milhões de relatos de segurança de casos individuais sobre possíveis reações adversas a medicamentos de 140 países, os pesquisadores identificaram 31.688 relatos de síndrome de abstinência de antidepressivos em pacientes com 12 anos ou mais. Esses relatos envolveram 28 antidepressivos, que os pesquisadores dividiram em três grupos:

tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos.

Uma comparação dos relatos de abstinência de antidepressivos com os relatos de sintomas de abstinência de todos os outros medicamentos no banco de dados mostrou que os antidepressivos em geral, e particularmente aqueles classificados como "outros" e ISRSs, tinham maior probabilidade de causar sintomas de abstinência do que todas as outras classes de medicamentos. O mesmo ocorreu, embora em um grau muito menor, quando os pesquisadores compararam os antidepressivos com o agonista opióide parcial buprenorfina (BELBUCA, BUTRANS, SUBOXONE, ZUBSOLV). Embora a buprenorfina seja conhecida por causar sintomas de abstinência, os relatos de abstinência foram novamente mais prováveis para os antidepressivos, embora apenas para aqueles classificados como "outros" e ISRSs.

Os pesquisadores também analisaram quais antidepressivos em cada grupo estavam associados a um número desproporcionalmente maior de relatos do que outros. Em todas as comparações, quatro antidepressivos se destacaram: o ISRS paroxetina (PAXIL, PEVEVA) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (ISRSNs) duloxetina (CYMBALTA, DRIZALMA SPRINKLE), venlafaxina (EFFEXOR XR) e desvenlafaxina (PRISTIQ).

Os ISRSNs foram classificados como "outros" antidepressivos neste estudo [6]. O Public Citizen's Health Research Group designou a venlafaxina e a desvenlafaxina como de **Uso Limitado** para o tratamento da depressão e a duloxetina como **Não Usar** devido às sérias preocupações com a segurança, conforme discutido em mais detalhes abaixo [7]. A paroxetina foi designada como de **Uso Limitado**.

O novo estudo Vigibase também constatou que homens, adolescentes e adultos jovens apresentavam maior risco de sintomas graves de abstinência [8]. O mesmo ocorreu com pacientes que tomaram antidepressivos por mais de dois anos e com aqueles que estavam tomando vários medicamentos psicotrópicos concomitantemente (ao mesmo tempo). Por

exemplo, os pacientes aos quais foi prescrito um medicamento antipsicótico além de um antidepressivo tinham três vezes maior probabilidade de relatar sintomas de abstinência, e para aqueles que também estavam tomando benzodiazepínicos (tranquilizantes) e estabilizadores de humor, o risco era quase o dobro. O risco de reações graves também foi maior quanto mais medicamentos os pacientes estavam tomando concomitantemente.

No entanto, é importante ter em mente que os relatórios de eventos adversos a medicamentos incluídos neste estudo não fornecem informações sobre se os pacientes diminuíram lentamente ou interromperam abruptamente a medicação ou se os sintomas relatados foram devidos a uma recaída da condição subjacente e não à abstinência [9].

Implicações deste estudo

O risco de sintomas graves de abstinência de antidepressivos, especialmente para alguns grupos de pacientes, soma-se a outros eventos adversos graves associados aos antidepressivos. Por exemplo, todos os antidepressivos têm um aviso de caixa preta exigido pela FDA - o aviso mais proeminente da agência - porque podem aumentar o risco de comportamentos suicidas em crianças e adultos jovens [10].

Os ISRNs e ISRSs também podem aumentar o risco de certos problemas cardiovasculares e sangramento anormal, causar disfunção sexual ou levar a uma condição com risco de vida chamada síndrome da serotonina (caracterizada por agitação, confusão, alucinações, batimentos cardíacos acelerados, pressão alta, febre alta, tremores, sudorese, náusea, vômito, diarreia e rigidez muscular). A duloxetina também pode causar danos graves ao fígado, quedas e desmaios.

Como os antidepressivos não são prescritos apenas para tratar a depressão, mas também para várias outras condições, os resultados desse estudo são importantes para muitos grupos diferentes de pacientes. Por exemplo, a duloxetina é aprovada para certos tipos de dor crônica e a venlafaxina para três transtornos de ansiedade diferentes [11].

O que você pode fazer

Não interrompa nenhum dos medicamentos discutidos acima sem consultar seu médico. Se estiver planejando descontinuar qualquer medicamento antidepressivo, é importante não fazê-lo

abruptamente, mas reduzir gradualmente a dosagem sob supervisão médica para minimizar a síndrome de descontinuação do antidepressivo.

Entretanto, os sintomas de abstinência podem ocorrer mesmo que os pacientes diminuam gradualmente a dosagem. Procure tratamento imediato se você desenvolver sinais de abstinência ininterruptos ou quaisquer eventos adversos graves associados aos ISRSs e ISRNs descritos acima.

Referências

- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Hirsch, M, Birnbaum, R. Discontinuing antidepressant medications in adults. *UpToDate*. Updated October 21, 2022.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Mayo Clinic. Antidepressant withdrawal: Is there such a thing? January 2019. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/antidepressant-withdrawal/faq-20058133>. Accessed on February 23, 2023.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Drug-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1473>. Accessed March 9, 2023.
- Some SNRIs Useful for Depression; Avoid Others. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1023>. Accessed March 9, 2023.
- Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, et al. Withdrawal syndrome following discontinuation of 28 antidepressants: Pharmacovigilance analysis of 31,688 reports from the WHO spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2022. 45(12):1539-1549.
- Ibid.
- Some SNRIs Useful for Depression; Avoid Others. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1023>. Accessed March 9, 2022.
- Drug-Induced Sexual Dysfunction in Women. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1473>. Accessed March 9, 2023.

Abuso de olanzapina e de quetiapina

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 104

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Zyprexa, neuroléptico, síndrome de abstinência de neurolépticos, neuroléptico atípico

Em 2022, uma equipe francesa publicou uma análise dos relatos de abuso, dependência e síndromes de abstinência associados a neurolépticos que foram registrados no banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) [1].

Em meados de 2018, esse banco de dados continha 2096 relatos desse tipo, dos quais 1683 se referiam aos chamados neurolépticos atípicos, principalmente quetiapina (1089 casos) e

olanzapina (Zyprexa^o ou outras marcas, 209 casos). 98% dos relatos vieram dos EUA ou da Europa [1].

Os 1.089 relatos envolvendo a quetiapina referem-se a pessoas com idade média de 47 anos. Em um terço dos casos, os pacientes morreram, mas a causa da morte não foi registrada, e não se sabe se eles estavam usando medicamentos concomitantes [1]. Quando o motivo do uso da quetiapina foi registrado, ela foi usada na maioria dos casos off-label para problemas de sono ou transtornos de ansiedade [1].

Os 209 relatos envolvendo a olanzapina referiam-se a pessoas com idade média de 43 anos. Em cerca de um terço dos casos, os pacientes haviam morrido, sem causa registrada. Parece haver mais relatos de abuso e dependência com a quetiapina e a olanzapina do que com outros neurolépticos [1-3].

Na Prática

Quando o uso de um neuroléptico parece ser recomendável, o risco de abuso ou dependência é uma consideração importante ao escolher a olanzapina ou a quetiapina. Em pacientes tratados com um desses neurolépticos, é prudente abordar como o medicamento é usado e os riscos associados ao aumento da dose [4,5].

O uso pós-cirúrgico de gabapentina aumenta o risco de delírio, de uso de antipsicóticos e de pneumonia

(Postsurgical Gabapentin Use Increases Risk of Delirium, Antipsychotic Use and Pneumonia)

Worst Pills, Best Pills, junho de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: gabapentina, Neurontin, pregabalina, AINE, Advil, Caldolor, Motrin, paracetamol, acetaminofeno

O controle da dor de curto prazo após a cirurgia é essencial para uma recuperação física e emocional eficiente [1]. A prática atual sugere que uma abordagem multimodal (que utiliza vários métodos) seja usada para lidar com a dor pós-cirúrgica, incluindo tratamentos localizados (por exemplo, aplicação de gelo e elevação do membro), abordagens psicológicas (por exemplo, educação do paciente e definição de expectativas) e intervenções farmacológicas, conforme necessário.

As abordagens farmacológicas também podem ser multimodais e geralmente incluem anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno (ADVIL, CALDOLOR, MOTRIN) ou outros agentes não opióides, como o acetaminofeno (TYLENOL), e opióides para crises mais graves de dor. Esses medicamentos podem ser administrados por via intravenosa ou oral, e as doses são rotineiramente levadas para casa para serem usadas por um período limitado após a saída do centro cirúrgico.

O medicamento para convulsões gabapentina (GRALISE, NEURONTIN) [2] também é usado para tratar a dor pós-cirúrgica, mas essa abordagem é controversa devido a preocupações com a eficácia e a segurança [3].

Um estudo observacional recente examinou o uso da gabapentina para aliviar a dor imediatamente após uma cirurgia de grande porte e descobriu que esse uso aumenta significativamente o risco de delírio, uso de antipsicóticos e pneumonia no período pós-cirúrgico.

Histórico da gabapentina

A Worst Pills, Best Pills News publicou vários artigos sobre a gabapentina, a maioria alertando o público sobre o uso excessivo da droga e os inúmeros efeitos adversos, incluindo falha na eficácia [4], problemas respiratórios [5], dificuldade para dirigir [6], sonolência, depressão [7], distúrbios do movimento [8], ganho de peso [9], e até mesmo morte por overdose [10].

Referências

- Roy S et al. "Abuse and misuse of second-generation antipsychotics: An analysis using VigiBase, the World Health Organisation pharmacovigilance database" *Br J Clin Pharmacol* 2022; 8 pages.
- Evoy KE et al. "Comparison of quetiapine abuse and misuse reports to the FDA Adverse Event Reporting System with other second-generation anti-psychotics" *Subst Abus* 2019; 13: 8 pages.
- Chiappini S and Schifano F "Is there a potential of misuse for quetiapine? Literature review and analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database" *J Clin Pharmacol* 2018; 38 (1): 72-79.
- Prescrire Rédaction "Questionner sa pratique: patients adultes prenant un (ou plusieurs) psychotrope(s) de façon prolongée" *Rev Prescrire* 2022; 42 (465): 536-543.
- Prescrire Editorial Staff "Psychotic episode: which oral neuroleptic to choose? A choice tailored to each patient, based on the adverse effect profiles of the various options" *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 183-189.

Apesar dessas preocupações, a gabapentina - originalmente aprovada para um tipo de epilepsia e posteriormente aprovada para neuralgia pós-herpética (dor persistente após uma infecção por herpes zoster) - tornou-se amplamente utilizada para muitas outras indicações, incluindo o tratamento da dor pós-cirúrgica. Os dados de segurança e eficácia para essas indicações "fora do rótulo" da gabapentina, no entanto, são ruins, tornando esses usos do medicamento controversos. [11,12]

O novo estudo observacional [13]

O estudo recente, publicado na edição de novembro de 2022 do *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, usou um grande banco de dados de saúde para examinar o uso da gabapentina para dor durante o período perioperatório (o dia da cirurgia e até a alta hospitalar). Esse estudo se concentrou em adultos mais velhos (idade média de 76 anos) e analisou se o uso de gabapentina aumentava o risco de delírio como resultado primário e o uso de novos medicamentos antipsicóticos, pneumonia e morte como resultados secundários.

O banco de dados usado para esse estudo continha registros correspondentes a eventos hospitalares ocorridos em mais de 900 instalações de pequeno a médio porte, refletindo as experiências de aproximadamente 25% de todas as internações hospitalares nos EUA.

A partir desse banco de dados, a seguinte subpopulação foi selecionada para formar a amostra analítica deste estudo: pessoas com mais de 65 anos de idade que se submeteram a um procedimento cirúrgico de grande porte dentro de sete dias da admissão hospitalar entre 2009 e 2018 e que sobreviveram pelo menos dois dias após a cirurgia sem a necessidade de ventilação mecânica ou de um tubo de alimentação. Os principais procedimentos incluíram cirurgias cardíacas, gastrointestinais, geniturinárias, ortopédicas, torácicas e vasculares. As cirurgias envolvendo o cérebro foram excluídas. Outras exclusões foram feitas se o paciente tivesse um histórico de tratamento antipsicótico, psicose ou possível uso de gabapentina antes da cirurgia. Esses critérios identificaram 967.547 pacientes cirúrgicos qualificados para o estudo, incluindo 119.087

pacientes adultos mais velhos expostos à gabapentina durante o período perioperatório.

Quase todos (118.936; 99,8%) os pacientes expostos à gabapentina foram estatisticamente comparados com o mesmo número de pacientes não expostos com base nos seguintes fatores importantes: dados demográficos, tipo de seguro, características

de admissão, tipo de cirurgia, comorbidades (outras doenças), uso de outros medicamentos (incluindo opióides), características do hospital e ano da cirurgia. Os resultados resumidos aparecem na tabela abaixo e mostram claramente que a exposição perioperatória à gabapentina aumenta o risco de delírio pós-cirúrgico, novo uso de antipsicótico e pneumonia.

Contagem (e porcentagem) de eventos adversos relacionados ao uso perioperatório de gabapentina

Resultados	Expostos à gabapentina (118.936 pacientes)	Não expostos (118.936 pacientes)	Diferença estatisticamente significativa?
Delírio	4,040 (3,4%)	3,148 (2,6%)	Sim
Uso de Antipsicóticos	944 (0,8%)	805 (0,7%)	Sim
Pneumonia	1,521 (1,3%)	1,368 (1,2%)	Sim
Morte	362 (0,3%)	354 (0,2%)	Não

†Produtos combinados de marca registrada foram excluídos.

*Designados como de uso limitado

**Designado como Não use

***A dose de 80 miligramas de sinvastatina foi designada como Não use.

Em sua discussão sobre esse estudo do uso da gabapentina, os pesquisadores fizeram duas observações importantes. Primeiro, eles observaram que os resultados coletivos de mais de 200 ensaios clínicos randomizados indicaram que o controle da dor perioperatória com gabapentina é geralmente "inconsistente e não clinicamente significativo". Em segundo lugar, eles observaram a existência de pelo menos duas meta-análises publicadas que demonstraram que o uso de gabapentina no pós-operatório reduziu apenas fracamente a necessidade de alívio da dor com opióides.

O que você pode fazer

Antes de qualquer cirurgia de grande porte, certifique-se de que seus médicos (inclusive o anestesiologista) saibam se você está tomando gabapentina ou o medicamento relacionado à pregabalina (LYRICA). Além disso, certifique-se de que seus médicos estejam cientes de todos os medicamentos que você está tomando. Além disso, independentemente do uso de medicamentos antes da cirurgia, tente evitar o uso de gabapentina para lidar com a dor que geralmente ocorre após um procedimento cirúrgico.

Referencias

- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. UpToDate. January 19, 2023.
- ACI Healthcare. Label: Gabapentin. January 2023. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?set_id=7538e255-95df-4991-aae0-a90d709f1e95&type=display. Accessed April 4, 2023.
- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. UpToDate. January 19, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News. New research shows gabapentin not effective for pelvic pain in women. March 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1388>. Accessed April 4, 2021.
- Worst Pills, Best Pills News. FDA warns of serious breathing problems with use of gabapentin and pregabalin. April 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1327>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News. Driving under the influence caused by medication. September 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1355>. Accessed March 24, 2020.
- Worst Pills, Best Pills News. New research shows drugs associated with a risk of depression are widely used. October 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1223>. Accessed April 4, 2018.
- Worst Pills, Best Pills News. Drug-induced movement disorders. February 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1179>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News. Drugs that cause weight gain. December 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1167>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News. FDA warns of serious breathing problems with use of gabapentin and pregabalin. April 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1327>. Accessed April 4, 2023.
- Worst Pills, Best Pills News. Gabapentinoid drug use is exploding despite poor safety and efficacy profiles. October 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1358>. Accessed April 4, 2023.
- Mariano ER. Approach to the management of acute pain in adults. UpToDate. January 19, 2023.
- Park CM, Inouye SK, Marcantonio ER, et al. Perioperative gabapentin use and in-hospital adverse clinical events among older adults after major surgery. JAMA Intern Med. 2022;182(11):1117-1127.

Paracetamol, gravidez e desregulação endócrina urogenital: estudos inconclusivos

Rev Prescrire 2023; 32 (247): 102-103

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: medicamentos durante a gravidez, teratogenicidade, paracetamol, acetaminofeno, AINE

- Instigados por observações em estudos com animais, cerca de uma dúzia de estudos epidemiológicos investigaram a possibilidade de que a exposição intrauterina ao paracetamol tenha um efeito de desregulação endócrina no sistema urogenital.
- A qualidade da evidência fornecida por esses estudos é enfraquecida por suas muitas limitações metodológicas, relacionadas, em particular, ao método usado para coletar dados de exposição a medicamentos ou à falha na análise dos casos de criptorquidia que exigiram correção cirúrgica. Os resultados sobre hipospádia em crianças expostas ao paracetamol no útero não são mais robustos.
- Entre os outros medicamentos disponíveis para aliviar a febre ou a dor, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam um risco conhecido de efeitos adversos graves ao feto. Os opióides podem provocar hipogonadismo em adultos, mas esse efeito não foi demonstrado em crianças expostas a opióides no útero.
- Na prática, durante a gravidez, o paracetamol continua sendo o analgésico com a melhor relação entre danos e benefícios, apesar de suas limitações. Dada a incerteza quanto aos possíveis efeitos de longo prazo da exposição intrauterina ao paracetamol, faz sentido utilizá-lo de forma seletiva, sem trivializar seu uso durante a gravidez.

O paracetamol é o medicamento de escolha para uso ocasional no tratamento de febre ou dor leve a moderada, inclusive durante a gravidez [1]. Seu principal efeito adverso é a lesão hepática grave em caso de overdose [1]. Durante muito tempo, acreditava-se que o paracetamol não apresentava nenhum perigo específico na gestação [2]. Porém, no final da gravidez, o paracetamol é um fator de risco para o fechamento prematuro do ducto arterioso [3]. E os efeitos sobre o desenvolvimento neuropsicológico de crianças expostas ao paracetamol no útero, especialmente em doses altas, não foram descartados [4].

No início da década de 2010, alguns estudos em animais produziram resultados conflitantes com relação ao risco de distúrbios testiculares. Dois estudos de coorte, incluindo um total de quase 49.000 meninos, não encontraram nenhum risco específico de criptorquidia persistente após a exposição intrauterina ao paracetamol; a criptorquidia (testículos que não desceram) é descrita como persistente quando for necessária uma cirurgia para corrigi-la. Um estudo de caso-controle demonstrou uma ligação com a criptorquidia em um subgrupo de meninos expostos ao paracetamol no útero por mais de 15 dias, mas não especificou se os meninos afetados tinham criptorquidia persistente [2].

Há mais conhecimento sobre o desenvolvimento urogenital de crianças expostas ao paracetamol no útero a partir de 2022 e o risco de hipospádia ou criptorquidismo em particular?

Este artigo analisa os principais dados identificados em nossa pesquisa literária.

Em animais machos e fêmeas: efeitos no sistema reprodutivo.

Nossa revisão de 2012 mencionou 5 estudos nos quais doses altas (mas não especificadas) de paracetamol, administradas oralmente em animais, reduziram a produção de testosterona e a espermatogênese, e causaram atrofia testicular [2]. Desde essa análise, cerca de uma dúzia de estudos em ratos e camundongos foram publicados sobre os efeitos do paracetamol na prole de fêmeas grávidas expostas. Foi observado uma redução da reserva ovariana e redução da fertilidade na prole feminina, mesmo em doses não tóxicas para as fêmeas grávidas [5,6].

As observações em animais nem sempre podem ser extrapoladas para os seres humanos. Entretanto, esses estudos serviram como um alerta sobre os possíveis efeitos de desregulação endócrina do paracetamol no sistema urogenital, o que levou à realização de estudos epidemiológicos [7-9].

Cerca de uma dúzia de estudos epidemiológicos: majoritariamente resultados negativos.

Desde 2012, três estudos de coorte e três estudos de caso-controle investigaram a possível ligação entre a exposição intrauterina ao paracetamol e a criptorquidia ou hipospádia [10-15].

A criptorquidia foi avaliada principalmente em 3 estudos de coorte, em um total de quase 80.000 meninos [10-12].

Como em nossa revisão anterior, as definições e os critérios diagnósticos usados para criptorquidia variaram. Os resultados publicados não fizeram distinção entre o risco de criptorquidia observado no nascimento e a criptorquidia presente após os primeiros meses de vida [2]. Em um estudo de coorte, que incluiu um total de 3.000 meninos, o risco de criptorquidia foi cerca de duas vezes maior em meninos expostos ao paracetamol no útero (cerca de 10% a 20%, dependendo do período da gravidez) do que em meninos não expostos [10]. Nenhuma ligação foi demonstrada nos outros dois estudos de coorte e em um outro estudo de caso-controle [11-13].

A hipospádia foi avaliada em quatro estudos [10,12, 14, 15]. Apenas um desses estudos encontrou um risco maior (embora não estatisticamente significativo) em uma coorte de cerca de 12.000 meninos expostos intra-útero ao paracetamol sozinho, em comparação com um grupo de controle de 54.866 meninos não expostos. Faltam dados concretos sobre o efeito da duração ou do período de exposição [12].

Em todos esses estudos, como o paracetamol está disponível sem prescrição médica, os dados coletados sobre a exposição ao paracetamol basearam-se nas informações fornecidas pelas mães durante a gravidez ou após o parto por meio de questionários,

entrevistas por telefone ou anotações em seus registros médicos. A dose, as datas e a duração do uso do paracetamol ou de outros medicamentos geralmente eram desconhecidas. Esses resultados são frágeis em termos de significância estatística e levando em consideração os protocolos. Eles também devem ser analisados considerando os riscos conhecidos associados ao uso de outros medicamentos disponíveis para essas situações clínicas durante a gravidez, especialmente os anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) e os opióides.

AINEs: outros perigos (mas conhecidos).

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inclusive a aspirina em doses analgésicas, não devem ser usados durante a gravidez. Por exemplo, no segundo e terceiro trimestres da gravidez, eles expõem o feto ao risco de fechamento prematuro do ducto arterioso e de insuficiência renal grave ou até mesmo fatal. Esses riscos são comprovados por um conjunto considerável de dados. Além disso, o uso de AINEs no início da gravidez aumenta o risco de aborto espontâneo e defeitos congênitos, incluindo malformações cardíacas [2].

Nos dois estudos sobre exposição ao paracetamol que também analisaram o uso de AINEs, os meninos expostos in utero a um AINE apresentaram maior risco de criptorquidismo e hipospádia do que os controles não expostos [10,12]. Outro estudo mostrou que o uso de AINEs estava associado a um risco maior de hipospádia do que o uso de paracetamol [14]. Os riscos cardíacos e renais da exposição intrauterina a um AINE tornam antiética a realização de estudos prospectivos de gestações expostas.

Opióides: conhecidos desreguladores endócrinos.

Os opióides são desreguladores endócrinos. Eles inibem o eixo hipotálamo-hipofisário, levando ao hipogonadismo masculino e feminino. No entanto, não foi demonstrada nenhuma ligação entre malformações urogenitais e exposição a opióides no útero [15-17].

Na Prática

O paracetamol continua sendo o analgésico escolhido durante a gravidez. Desde o final de 2022, os estudos epidemiológicos sobre o risco de criptorquidismo ou hipospádia após a exposição intrauterina ao paracetamol produziram resultados inconclusivos. Os riscos conhecidos associados ao uso de AINEs ou opióides são maiores do que os associados ao uso de paracetamol.

Em resumo, o paracetamol continua sendo o analgésico e antipirético preferido durante a gravidez, mas, dada a incerteza em relação aos seus possíveis efeitos de longo prazo sobre o desenvolvimento neuropsicológico do feto e um possível efeito de desregulação endócrina sobre o sistema urogenital, seu uso na gravidez não deve ser banalizado. A estratégia mais prudente é

tentar primeiro um tratamento não farmacológico e, em seguida, sempre que possível, usar o paracetamol apenas ocasionalmente. Não se deve usar AINEs, pois são muito mais arriscados para o feto do que o paracetamol.

Revisión de la literatura hasta el 8 de noviembre de 2022

1. Prescrire Rédaction “Paracétamol” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. Prescrire Editorial Staff “Paracetamol during pregnancy: no particular danger for the child. No increase in malformations, cryptorchidism or asthma” Prescrire Int 2012; 21 (129): 186-190.
3. Prescrire Editorial Staff “Paracetamol in late pregnancy: a risk factor for premature closure of the ductus arteriosus” Prescrire Int 2020; 29 (213): 71-72.
4. Prescrire Rédaction “Antalgiques non spécifiques pendant la grossesse et développement neuropsychique: peu de données probantes” Rev Prescrire 2017; 37 (410): 915-917.
5. Bauer AZ et al. “Paracetamol use during pregnancy – a call for precautionary action” Nat Rev Endocrinol 2021; 17 (12): 757-766 + suppl information: 63 pages.
6. “paracetamol”. In : “Reprotox” Micromedex Healthcare series. <http://www.thomsonhc.com> accessed 8 November 2022: 22 pages.
7. Prescrire Editorial Staff “Endocrine disrupting drugs: their main effects on human hormone systems” Prescrire Int 2021; 30 (225): 98-99.
8. Hall JM et al. “Endocrine-disrupting chemicals” UpToDate. <http://www.uptodate.com> accessed 8 November 2022: 36 pages.
9. Tadokoro-Cuccaro R et al. “Maternal paracetamol intake during pregnancy– Impacts on offspring reproductive development” Front Toxicol 2022; 4: 8 pages.
10. Snijder CA et al. “Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study” Hum Reprod 2012; 4 (27): 1191- 1201.
11. Fisher BG et al. “Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants” Human Reprod 2016; 31 (11): 2642-2650 + supplementary data: 3 pages.
12. Zafeiri A et al. “Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies” BMJ Open 2022: 12 pages.
13. Wagner-Mahler K et coll. “Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France” Int J Androl 2011; 34: 499-510.
14. Interrante JD et al. “Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011” Ann Epidemiol 2017; 27 (10): 645-653.
15. Lind JN et al. “Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007” Pharmaco epidemiol Drug Saf 2013; 22 (7): 783-793.
16. Prescrire Editorial Staff “Opioids: endocrine disruptors” Prescrire Int 2022; 31 (243): 296-298.
17. Gurney J et al. “Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis” Hum Reprod 2017; 32 (5): 1118-1129.

Efeito da aspirina de baixa dose versus placebo na incidência de anemia em idosos: uma análise secundária do estudo "A aspirina na redução de eventos em idosos". (*Effect of low-dose aspirin versus placebo on incidence of anemia in the elderly: a secondary analysis of the aspirin in reducing events in the elderly trial*).

McQuilten ZK, Phuong Thao LT, Pasricha SR et al.

*Ann Intern Med.*2023;176:913-921. [Epub 20 June 2023]. doi:10.7326/M23-0675

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-0675>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: efeitos adversos da aspirina, consumo frequente de aspirina, anemia em adultos mais velhos, saúde cardiovascular, ASPREE

Resumo

Antecedentes. A aspirina diária em baixas doses aumenta o risco de hemorragias graves; no entanto, poucos estudos investigaram seu efeito sobre a deficiência de ferro e a anemia.

Objetivo. Investigar o efeito da aspirina de baixa dosagem sobre a anemia incidente, a hemoglobina e as concentrações de ferritina sérica.

Projeto. Análise post hoc do estudo controlado e randomizado ASPREE (Eventos de redução de aspirina em idosos). (ClinicalTrials.gov: NCT01038583)

Local. Atendimento primário/comunitário na Austrália e nos Estados Unidos.

Participantes. Pessoas que vivem na comunidade com 70 anos ou mais (≥ 65 anos para negros e hispânicos).

Intervenção. 100 mg de aspirina diariamente ou placebo.

Medidas. A concentração de hemoglobina foi medida anualmente em todos os participantes. A ferritina foi medida na linha de base e 3 anos após a designação aleatória em um grande subgrupo.

Resultados. 19114 pessoas foram randomizadas. A incidência de anemia nos grupos aspirina e placebo foi de 51,2 eventos e 42,9 eventos por 1.000 pessoas-ano, respectivamente (razão de risco, 1,20 [IC 95%, 1,12 a 1,29]). As concentrações de hemoglobina diminuíram em 3,6 g/L em 5 anos no grupo placebo e o grupo aspirina teve um declínio mais acentuado de 0,6 g/L por 5 anos (IC, 0,3 a 1,0 g/L). Em 7139 participantes com medidas de ferritina na linha de base e no ano 3, o grupo da aspirina teve maior prevalência do que o grupo placebo de níveis de ferritina inferiores a 45 $\mu\text{g/L}$ no ano 3 (465 [13%] vs. 350 [9,8%]) e maior declínio geral na ferritina em 11,5% (IC, 9,3% a 13,7%) em comparação com o grupo placebo. Uma análise de sensibilidade que quantificou o efeito da aspirina na ausência de hemorragia grave produziu resultados semelhantes.

Limitações. A hemoglobina foi medida anualmente. Não haviam dados disponíveis sobre as causas da anemia.

Conclusão. A aspirina em baixas doses aumentou a anemia incidente e o declínio da ferritina em idosos saudáveis, independentemente de sangramento maior. O monitoramento periódico da hemoglobina deve ser considerado em idosos que tomam aspirina.

Fonte primária de financiamento. Institutos Nacionais de Saúde e Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália

O metilfenidato é um tratamento eficaz para crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e causa efeitos indesejados?

(*Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]*).

Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J, Skoog M, Groth C, Callesen HE, Schaug JP, Darling Rasmussen P, Huus C-ML, Zwi M, Kirubakaran R, Simonsen E, Gluud C.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, 3. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub3.

https://www.cochrane.org/es/CD009885/BEHAV_el-metilfenidato-es-un-tratamiento-eficaz-para-los-ninos-y-adolescentes-con-trastorno-de-deficit-de

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, TDAH, Ritalina, metilfenidato, hiperatividade

Mensagens Chaves

- O metilfenidato pode reduzir a hiperatividade e a impulsividade e ajudar as crianças a se concentrarem. O metilfenidato também pode ajudar a melhorar o comportamento geral, mas não parece afetar a qualidade de vida.
- O metilfenidato não parece aumentar o risco de efeitos indesejáveis graves (com risco de morte) quando usado por períodos de até seis meses. Entretanto, está associado a um risco maior de efeitos indesejados não graves, como problemas de sono e diminuição do apetite.

- Estudos futuros devem se concentrar mais na notificação de efeitos indesejados e ser realizados por períodos mais longos.

O que é o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)?

O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos infantis mais comumente diagnosticados e tratados. As crianças com TDAH têm dificuldade de concentração. Elas geralmente são hiperativas (inquieta, incapazes de ficar paradas por longos períodos) e impulsivas (fazem coisas sem parar para pensar). O TDAH pode dificultar o bom desempenho das crianças na escola, pois elas têm dificuldade de seguir instruções e em se concentrar. Seus problemas de comportamento podem interferir na capacidade de

se relacionar bem com a família e os amigos, e elas têm maior probabilidade de se envolver em confusões do que outras crianças.

Como o TDAH é tratado?

O metilfenidato (por exemplo, Ritalina) é o medicamento mais comumente prescrito para crianças e adolescentes com TDAH. O metilfenidato é um estimulante que ajuda a aumentar a atividade em algumas partes do cérebro, como as relacionadas à concentração. O metilfenidato pode ser tomado em forma de comprimido ou administrado com adesivo cutâneo. Ele pode ser formulado para ter um efeito imediato ou administrado lentamente, ao longo de várias horas. O metilfenidato pode causar efeitos indesejados, como dores de cabeça, dores de estômago e problemas de sono. Às vezes, causa efeitos indesejados graves, como problemas cardíacos, alucinações ou "tiques" faciais.

O que eles queriam descobrir?

Queríamos descobrir se o metilfenidato melhora os sintomas do TDAH em crianças (atenção, hiperatividade), com base principalmente nas avaliações dos professores usando várias escalas, e se ele causa efeitos indesejados graves, como morte, hospitalização ou incapacidade. Também eram de interesse os efeitos indesejados menos graves, como problemas de sono e perda de apetite, e seus efeitos sobre o comportamento geral e a qualidade de vida das crianças.

O que foi feito?

Procuramos estudos que investigaram o uso de metilfenidato em crianças e adolescentes com TDAH. Os participantes do estudo deveriam ter 18 anos de idade ou menos e ter um diagnóstico de TDAH. Eles poderiam ter outros transtornos ou doenças e estarem tomando outros medicamentos ou fazendo tratamentos comportamentais. Eles deveriam ter um QI (quociente de inteligência) normal. Os estudos poderiam comparar o metilfenidato com um placebo (algo projetado para ter a aparência e o sabor do metilfenidato, mas sem o ingrediente ativo) ou nenhum tratamento. Os participantes tinham de ser selecionados aleatoriamente para receber metilfenidato ou não. Os resultados desses estudos foram comparados e resumidos, e a confiança na evidência foi classificada de acordo com fatores como metodologia e tamanho do estudo.

O que foi encontrado?

Encontramos 212 estudos envolvendo 16.302 crianças ou adolescentes com TDAH. A maioria dos estudos comparou o metilfenidato com placebo. A maioria dos estudos era pequena, envolvendo cerca de 70 crianças, com uma média de idade de 10 anos (as idades variaram de 3 a 18 anos). A maioria dos estudos foi curta, com uma duração média de cerca de um mês, sendo que o mais curto durou apenas um dia e o mais longo durou 425 dias. A maioria dos estudos foi realizada nos EUA.

De acordo com as avaliações dos professores, em comparação com placebo ou nenhum tratamento, o metilfenidato:

- pode melhorar os sintomas do TDAH (21 estudos, 1728 crianças)
- pode não resultar em diferenças nos efeitos indesejados graves (26 estudos, 3673 participantes)
- pode causar mais efeitos indesejados não graves (35 estudos, 5342 participantes)
- pode melhorar o comportamento geral (7 estudos, 792 participantes)
- pode não afetar a qualidade de vida (4 estudos, 608 participantes).

Limitações da evidência

A confiança nos resultados da revisão é limitada por vários motivos. Muitas vezes, as pessoas nos estudos podem ter conhecimento do tratamento que as crianças estavam recebendo, o que poderia influenciar nos resultados. O relato dos resultados foi incompleto em muitos estudos e, em alguns desfechos, os resultados variaram entre os estudos. Os estudos eram pequenos e usavam escalas diferentes para medir os sintomas. Além disso, a maioria dos estudos durou apenas um curto período de tempo, o que impossibilitou a avaliação dos efeitos a longo prazo do metilfenidato. Cerca de 41% dos estudos foram financiados ou parcialmente financiados pela indústria farmacêutica.

Qual é o grau de atualização deste resultado?

Esta é uma atualização de uma revisão realizada em 2015. Os resultados estão atualizados até março de 2022.

Outros Temas de Farmacovigilância

OMS. Lista de substâncias que podem causar dependência

OMS, 1 de junho de 2023

<https://ecddrepositary.org/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância 2024;1(1)*

Tags: dependência química, farmacovigilância, substâncias psicoativas

A Organização Mundial da Saúde (OMS) está lançando um novo site de referência <https://ecddrepositary.org/>, que contém todos os seus relatórios técnicos e recursos sobre substâncias que podem causar dependência, que agora estão hospedados em uma única página na Internet.

O Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da OMS desenvolveu esse compilado de dados para profissionais de saúde, especialistas em políticas de drogas e tomadores de decisão em resposta às informações limitadas disponíveis sobre o risco à saúde pública de muitas das substâncias que ele analisa. É o único banco de dados on-line de livre acesso que contém dados e relatórios sobre novas substâncias psicoativas e drogas de uso médico e científico, abrangendo uma lista de mais de 450 substâncias.

O aumento da troca de informações com profissionais de saúde e outros especialistas que trabalham para resolver os problemas mundiais de drogas e dependência química pode servir para aumentar a conscientização sobre o uso prejudicial de substâncias psicoativas consideradas pelo Comitê de Especialistas e os danos e a dependência que elas causam. Isso possibilitará uma melhor implementação de uma série de medidas eficazes de saúde pública nessa área, como uma melhor detecção de substâncias e o gerenciamento clínico de overdose e outras consequências negativas para a saúde decorrentes do uso de substâncias que levam à dependência. Além disso, o novo site on-line pode ser muito útil para encontrar informações sobre o uso terapêutico de substâncias psicoativas.

O Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da OMS, um grupo independente de especialistas em medicina e substâncias psicoativas, é responsável por avaliar os riscos e benefícios à saúde do uso de substâncias psicoativas de acordo com um conjunto de critérios.

O Comitê se reúne anualmente para examinar o impacto na saúde pública de substâncias psicoativas específicas e para fazer recomendações à Comissão de Narcóticos da ONU, um órgão de formulação de políticas composto por 53 estados-membros da ONU, sobre a necessidade ou não de colocar as substâncias psicoativas sob controle internacional. O Conselho Internacional de Controle de Narcóticos (INCB) é responsável por monitorar a implementação pelos países das recomendações adotadas pelo INCB.

Por exemplo, o Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da OMS aconselhou a Comissão de Entorpecentes nos últimos anos sobre o status de controle internacional da cannabis, resultando na reclassificação da cannabis para consideração de seus usos médicos reconhecidos. Todos esses documentos técnicos estão disponíveis no novo site de informações on-line.

Mais detalhes no seguinte link:

<https://www.who.int/es/news/item/01-06-2023-who-launches-a-single-source-repository-on-drug-dependence-information>