

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 2, Maio 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

Albín Chaves, 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.12640473>

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)

Ferramentas Úteis

Versão em espanhol dos critérios STOPP/START 3. Avanços na detecção de prescrição imprópria de medicamentos para idosos Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B et al.	1
---	---

Solicitações e Retiradas do Mercado

Anfepramona finalmente retirada do mercado europeu! Rev Prescrire 2023; 32 (251): 203	1
Ataluren. Informação da AEMPS sobre o Translarna (ataluren): o CHMP recomenda a revogação de sua autorização de comercialização AEMPS, 19 de setembro de 2023	1
Blenrep (belantamabe mafodotina): o CHMP recomenda não renovar a autorização de comercialização AEMPS, 20 de setembro de 2023	3
Mobocertinib. Atualização de Takeda Takeda, 2 de outubro de 2023	4
Atualização: Medicamentos de via oral a venda sob prescrição retirados do mercado devido à contaminação com nitrosaminas Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	5

Solicitações e Mudanças na Rotulagem

Niraparibe no câncer de ovário: indicações restringidas nos EUA, uma medida também válida para a UE Rev Prescrire 2023; 32 (250): 184	7
Semaglutida. A FDA faz duas mudanças no rótulo da Ozempic relacionadas à segurança do medicamento Mitchel L. Zoler	8
Teprotumumab-trbw. O FDA acrescenta advertências sobre perda de audição e deficiências auditivas no rótulo de TEPEZZA Martin David Harp	8
Topiramato: novas medidas para evitar a exposição à mulheres grávidas. AEMPS, 4 de setembro de 2023	9

Reações Adversas

Deficiência na lactação causada por medicamentos Rev Prescrire 2023; 32 (249): 155-158	11
Perda acelerada de volume cerebral causada por medicamentos anti-β-amiloides: Uma revisão sistemática e meta-análise Francesca Alves, Pawel Kalinowski, Scott Ayton	14
Alpelisib. Incidência, fatores de risco, e tratamento da hiperglicemia associada ao alpelisib em câncer de mama metastático Shen S, Chen Y, Carpio A, Chang C, Iyengar NM.	14
Dulaglutide, exenatide, liraglutide e outros agonistas do receptor de GLP-1: câncer de tireoide Rev Prescrire 2023; 32 (251): 215	15
Gliptinas e agonistas do GLP-1: cálculos biliares e colecistite Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216	16
Semaglutida (Wegovy) para perda de peso: riscos substanciais, incluindo recuperação de peso Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	16

Esclerosantes para varizes: tromboembolismo e arritmias cardíacas Rev Prescrire 2023; 32 (250): 187-188	18
Inibidores da integrase do HIV. A relação entre a depressão e o comportamento suicida com inibidores da integrase do HIV: um estudo global de farmacovigilância Laure-Hélène Préta, Tomasz Chroboczek, Jean-Marc Treluyer, Laurent Chouchana	20
Uso de inibidores da bomba de prótons e risco de infecções graves em crianças pequenas Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.	20
Isotretinoína e outros retinoides: hiperostose esquelética difusa idiopática Rev Prescrire 2023; 32 (249): 158-159	21
Montelukast: Pesadelos Rev Prescrire 2023; 32 (249): 159	22
Valproato: avaliação da exposição paterna e do risco de alterações do neurodesenvolvimento em crianças AEMPS, 10 de agosto de 2023	23

Interações

Cimetidina. Interações medicamentosas importantes para o medicamento supressor de ácido estomacal Cimetidina Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023	24
Diltiazem + um anticoagulante de ação direta: sangramento grave Rev Prescrire 2023; 32 (250): 189	25
O Efeito da combinação de diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e anti-inflamatórios não esteroides ou metamizol (triple whammy) na hospitalização por lesão renal aguda: Um estudo de caso e controle aninhado. Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.	26
Ibuprofeno + codeína no mesmo comprimido: efeitos adversos renais e gastrointestinais fatais Rev Prescrire 2023; 32 (250): 188	27
Progresso insuficiente contra doenças hepáticas causada por produtos de combinação paracetamol/opióide Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023	27

Precauções

Início abrupto do tratamento com alopurinol: reações cutâneas graves Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216	28
Relação do uso de anticoncepcionais com o desenvolvimento da embolia pulmonar: uma revisão sistemática Lena, A. P., Brito, R. O., & Paglia, B. A. R	29
Ácido acetilsalicílico em baixa dose e o risco de Derrame ou de Hemorragia Intracerebral em Idosos Saudáveis: Análise Secundária de um Ensaio Clínico Randomizado Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al.	29
As proporções de nascimentos a termo ou prematuros tardios após a exposição a corticosteróides pré-natais precoces e resultados: revisão sistemática e meta-análise de 1,6 milhão de bebês Kiran Ninan, Anja Gojic, Yanchen Wang et al.	30
Dupilumabe: linfoma cutâneo? Rev Prescrire 2023; 32 (251): 214	30
A FDA demonstra preocupações com produtos probióticos vendidos para uso em bebês prematuros hospitalizados FDA, 26 de outubro de 2023	31

Asociación entre el tratamiento de reemplazo hormonal y el desarrollo de cáncer de mama o de endometrio	
Lombardi W, de Souza V C, Melo P C M et al	33
Medicamentos populares contra a obesidade monitorados para detectar pensamentos suicidas	
Christopher Lane	33
Uso Cumulativo de Inibidores de Bomba de Prótons e o Risco de Demência: O Estudo do Risco de Aterosclerose nas Comunidades	
Carin A. Northuis, Elizabeth J. Bell, Pamela L. Lutsey et al.	35
Venlafaxina no primeiro trimestre da gravidez: possível risco de defeitos congênitos, especialmente malformações cardíacas	
Rev Prescrire 2023; 32 (250): 185-186	35

Outros Temas de Farmacovigilância

Erros em medicamentos para crianças	
Rev Prescrire 2023; 32 (249): 160	37
Experiências e percepções de médicos sobre programas de estratégia de avaliação e mitigação de risco com elementos para assegurar o uso seguro.	
Sarpatwari A, Brown BL, McGraw SA, Dejene SZ, Abdurrob A, Kesselheim AS	38
Eventos adversos a medicamentos em pacientes internados: prevalência, causas e fatores de risco	
Hernández-Morales MR, Ramírez-Sánchez JM, Mancilla-Hernández E, et al.	39

Ferramentas Úteis

Versão em espanhol dos critérios STOPP/START 3. Avanços na detecção de prescrição imprópria de medicamentos para idosos. (*Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada*)

Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Erasquin B et al.

Rev Esp Geriatr Gerontol. 2023 Sep-Oct;58(5):101407. doi: 10.1016/j.regg.2023.101407.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X23001282> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Resumo

Os critérios STOPP/START são critérios explícitos baseados em sistemas fisiológicos que resumem evidências sobre problemas de prescrição relevantes clinicamente relacionados ao uso de medicamentos potencialmente impróprios (critérios STOPP) e possíveis omissões de prescrição (critérios START). As duas versões anteriores dos critérios STOPP/START foram publicadas em 2008 e 2015, e suas versões em espanhol em 2009 e 2015. A versão 3 dos critérios STOPP/START acaba de ser publicada em 2023. O objetivo deste artigo é apresentar a versão traduzida para o espanhol, bem como revisar o uso e o impacto da versão 2 de 2015 em nosso idioma. A tradução do inglês para o espanhol da versão 3 dos critérios STOPP/START, que incorpora as evidências publicadas de abril de 2014 a março de 2022, foi realizada por profissionais especializados com alto nível de proficiência em inglês. Além disso, foi realizada uma revisão sistemática das publicações que utilizaram a tradução para o espanhol da versão anterior (versão 2 de 2015) dos critérios STOPP/START. A nova versão, apresentada neste artigo, conta

com 190 critérios STOPP/START (133 critérios STOPP e 57 critérios START), o que representa um aumento de 40% no número de critérios em comparação com a versão anterior. Na revisão foram encontrados 37 estudos (21 observacionais, 11 de intervenção e 5 de outros tipos) que usaram a versão em espanhol em vez da versão internacional.

A versão 3 em espanhol dos critérios STOPP/START é uma lista explícita atualizada de medicamentos potencialmente impróprios e possíveis omissões na prescrição, que tem como objetivo otimizar a medicação e minimizar as reações adversas a medicamentos durante a revisão da medicação em idosos, especialmente aqueles com multimorbidade e polifarmácia. Essa nova versão tem o objetivo de disseminar ainda mais os critérios originais na comunidade de saúde da língua espanhola. A versão 2 em espanhol do STOPP/START foi amplamente utilizada, portanto, consideramos que a tradução para o espanhol ajudou a melhorar a farmacoterapia em pacientes idosos com polifarmacologia e multimorbidade em nosso meio linguístico.

Solicitações e Retiradas do Mercado

Anfepramona finalmente retirada do mercado europeu! (*Amfepramone finally withdrawn from the European market!*)

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 203

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

No início de 2023, a Comissão Europeia revogou a autorização de comercialização na União Europeia para medicamentos contendo anfepramona. A relação dano-benefício desfavorável da anfepramona foi finalmente reconhecida. A eficácia desse supressor de apetite semelhante à anfetamina é modesta para a perda de peso, porém ao mesmo tempo acarreta o risco de efeitos adversos graves, incluindo hipertensão arterial pulmonar, doença irreversível da válvula cardíaca e dependência do medicamento. A Comissão Europeia também baseou sua decisão no fato de que não conseguiu identificar nenhuma medida que fosse

suficientemente eficaz para reduzir os riscos da anfepramona. Também não foi possível identificar nenhuma subpopulação de pacientes em que a anfepramona pudesse ter uma relação favorável de dano-benefício [1,2].

Referências

1. EMA “Withdrawal of marketing authorisations for amfepramone medicines within the EU” 13 January 2023:3 pages.
2. European Commission “Commission implementing decision of 13.1.2023 concerning (...) the active substance “amfepramone” + “Annexes” 13 January 2023:19 pages.

Ataluren. Informação da AEMPS sobre o Translarna (ataluren): o CHMP recomenda a revogação de sua autorização de comercialização

(*Información de la AEMPS sobre Translarna (ataluren): el CHMP recomienda la revocación de su autorización de comercialización*)
AEMPS, 19 de setembro de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/informacion-de-la-aemps-sobre-translarna-ataluren-el-chmp-recomienda-la-revocacion-de-su-autorizacion-de-comercializacion/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

- O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) levou em consideração a totalidade das informações disponíveis, que inclui tanto os dados nos quais a autorização de comercialização foi baseada quanto os dados gerados pelas obrigações específicas dos estudos 020 e 041.
- Além disso, o CHMP levou em consideração análises adicionais, que incluem informações do Registro STRIDE (estudo 025o) e dos estudos pediátricos 045 e 046.

- A AEMPS informará sobre a decisão final da Comissão Europeia, bem como sobre a data efetiva da retirada da Translarna do mercado.

O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a não renovar a autorização de comercialização do Translarna (ataluren), um medicamento autorizado em 2014 para o tratamento de pacientes ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne, uma doença causada por uma mutação sem sentido (nonsense) no gene da distrofina.

O CHMP concluiu que o estudo 041 - um ensaio clínico de fase 3 randomizado, de duplo-cego e controlado por placebo em 360 pacientes com 7 anos de idade ou mais - não confirmou a eficácia do Translarna. A fase duplo-cega de 72 semanas foi seguida por uma fase de 72 semanas em que os pacientes que inicialmente receberam placebo foram trocados pelo Translarna. Esses resultados foram considerados particularmente relevantes, pois o estudo incluiu uma população que se esperava ser mais sensível aos efeitos do medicamento.

Em sua revisão, o CHMP também considerou a comparação dos resultados em pacientes tratados com Translarna e incluídos no registro STRIDE (estudo 0250) com dados de história natural. O CHMP levou em conta os resultados observados na perda tardia de deambulação, mas não pôde chegar a uma conclusão, dadas as dúvidas metodológicas e a incerteza gerada pelas comparações indiretas. Além disso, não foi observado nenhum benefício claro nos resultados de outros parâmetros. Por fim, o comitê também considerou os estudos pediátricos 045 e 046.

Portanto, o CHMP concluiu que, com base nos dados gerados e fornecidos, a eficácia do Translarna não foi demonstrada e, portanto, não pode ser renovada a autorização de comercialização.

Informações para pacientes

- O CHMP recomendou a não renovação da autorização de comercialização do Translarna e ele não estará mais disponível na União Europeia.
- Isso se deve ao fato de que um estudo que foi projetado para confirmar o benefício do Translarna em pacientes com uma mutação sem sentido (nonsense) na distrofia muscular de Duchenne, incluindo pacientes na fase de deterioração progressiva da deambulação, nos quais se esperava observar um benefício maior, não alcançou seu objetivo.
- Os resultados foram confirmados após uma revisão abrangente de todos os dados disponíveis sobre os benefícios e riscos do Translarna, que levou em conta os resultados dos estudos, o estudo baseado no registro de pacientes e a opinião de especialistas em neurologia e representantes dos pacientes.
- Se você ou seus filhos estiverem tomando Translarna, devem falar com seu médico sobre a interrupção do tratamento.

Informações para profissionais de saúde

- A eficácia do Translarna não foi confirmada após uma revisão completa dos dados disponíveis sobre seus benefícios e riscos.

Portanto, a autorização condicional não será renovada e o medicamento não estará mais disponível na União Europeia.

- Não se devem iniciar novos tratamentos com Translarna (Ataluren).
- Informe seus pacientes que estão sendo tratados com o Translarna e discuta com eles as alternativas disponíveis.
- Em 2014, foi concedida ao Translarna uma autorização condicional, o que significa que ele estava sujeito a renovações anuais com base nos resultados de estudos adicionais, exigidos pelo titular da autorização de comercialização.
- Em 2016, quando foi renovada a autorização de comercialização, o CHMP solicitou um novo estudo com o fim de confirmar a eficácia do Translarna, em particular em pacientes com perda de deambulação em fase progressiva, pois se esperava que eles tivessem uma resposta melhor.
- O Estudo 041 foi um ensaio clínico de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em 360 pacientes com 7 anos de idade ou mais, com distrofia muscular de Duchenne (DMD) devido a uma mutação sem sentido (nonsense) no gene da distrofina. A fase duplo-cega de 72 semanas foi seguida por uma fase de 72 semanas em que os pacientes que inicialmente receberam placebo foram transferidos para o Translarna.
- O critério de avaliação principal foi a alteração no teste de 6 minutos (6MWT) em 72 semanas em relação à medida de base. No subgrupo de pacientes na fase de deterioração progressiva da deambulação (n=185), a alteração média na DTC6 a partir da linha de base foi de -81,8 metros no braço do Translarna versus -90,09 metros no grupo placebo, com uma diferença de 8,26 metros (IC de 95%: -26,05; -9,53, p=0,36).
- Para a população total (n=359), a alteração média no TC6 foi de -53,01 metros no grupo Translarna versus -67,43 no grupo placebo (diferença de 14,42 metros, IC de 95%: 1,83 - 27,01, p nominal=0,025).
- Os critérios de avaliação secundários foram a alteração média na variável composta do teste de função cronometrada (TFC) (tempo para correr/caminhar 10 metros + tempo para subir 4 degraus + tempo para descer 4 degraus) e a alteração na escala de avaliação ambulatorial North Star. A diferença para o TFC foi de -1,04 segundos (IC95% -0,204-5,204, p nominal=0,09), e a diferença na escala NSAA total foi de 0,9 pontos (IC95% -0,22-2,02, p nominal=0,13).
- O CHMP concluiu que o estudo 041 não confirmou a eficácia do Translarna. Esses resultados foram considerados particularmente relevantes, pois o estudo incluiu uma população que se esperava ser mais sensível aos efeitos do medicamento.
- O CHMP analisou os dados dos estudos 007 e 20 e 041, bem como do estudo baseado no registro STRIDE, que comparou os resultados do mesmo com os dados da história natural. O CHMP levou em conta os resultados observados para o atraso na perda de deambulação, mas não pôde chegar a uma

conclusão devido a dúvidas metodológicas e incertezas relacionadas a comparações indiretas.

Blenrep (belantamabe mafodotina): o CHMP recomenda não renovar a autorização de comercialização
(*Blenrep (belantamab mafodotina): el CHMP recomienda no renovar la autorización de comercialización*)

AEMPS, 20 de setembro de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa-en/informacion-de-la-aemps-sobre-blenrep-belantamab-mafodotina-el-chmp-recomienda-no-renovar-la-autorizacion-de-comercializacion/?lang=en>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

- Conforme a recomendação do CHMP, o Blenrep não estará mais disponível na União Europeia.
- Essa decisão foi tomada após uma revisão dos dados disponíveis do estudo DREAMM-3, que comparou o Blenrep com a pomalidomida e com a dexametasona em dose baixa.
- Esse estudo foi uma das obrigações específicas impostas no momento da autorização condicional e não demonstrou que os pacientes que recebem o Blenrep vivem mais tempo sem agravamento da doença do que aqueles que recebem pomalidomida e dexametasona. Portanto, a eficácia do medicamento na indicação autorizada não pôde ser confirmada.
- Os profissionais de saúde são informados de que não se devem iniciar novos tratamentos com Blenrep.
- Os pacientes que já estiverem em tratamento com Blenrep receberão informações de seus profissionais de saúde sobre outras opções disponíveis.
- A AEMPS informará sobre a decisão final da Comissão Europeia e, se aplicável, a data efetiva da retirada do mercado.

O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou não renovar a autorização de comercialização do Blenrep (belantamab mafodotin), um medicamento usado para o tratamento de mieloma múltiplo.

Essa recomendação segue a análise do CHMP dos dados disponíveis como parte do processo de renovação da autorização de comercialização desse medicamento. Em sua revisão, o CHMP considerou que os resultados de um novo estudo (DREAMM-3) não confirmaram a eficácia do Blenrep.

O Blenrep recebeu uma autorização condicional de introdução no mercado em agosto de 2020 para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo que receberam pelo menos quatro tratamentos anteriores, cuja doença não responde a certos tipos de tratamentos oncológicos e cujo câncer piorou desde o último tratamento recebido.

Esse tipo de autorização permite que os medicamentos destinados a tratar uma necessidade médica não atendida em uma doença grave sejam autorizados com base em dados menos completos do que os habitualmente exigidos, quando o benefício de ter esses medicamentos disponíveis supera os riscos associados ao seu uso na ausência de dados confirmatórios. Os medicamentos com autorização condicional de comercialização

estão sujeitos a medidas específicas pós-autorização (por exemplo, um novo estudo) para gerar dados completos.

No momento da autorização para comercialização, não estavam disponíveis dados comparativos para o Blenrep. Como uma obrigação específica, o CHMP solicitou que o laboratório realizasse um estudo para confirmar a eficácia e a segurança do medicamento, comparando-o com a pomalidomida e com a dexametasona em baixa dose, outro tratamento autorizado para pacientes com mieloma múltiplo.

O estudo não demonstrou que os pacientes que receberam o Blenrep vivem mais tempo sem agravamento da doença do que aqueles que receberam pomalidomida e dexametasona. Como essa foi uma medida de eficácia exigida como parte da obrigação específica, a eficácia do medicamento não pôde ser considerada confirmada na indicação autorizada. Portanto, o CHMP recomenda não renovar a autorização de comercialização.

Em sua análise, o CHMP também consultou representantes de pacientes e especialistas do tratamento câncer e levou em conta a opinião deles em sua recomendação final. O parecer do CHMP será enviado à Comissão Europeia, que emitirá uma decisão final legalmente vinculante para todos os Estados-Membros da União Europeia.

Por sua vez, a AEMPS informará sobre a decisão final da Comissão Europeia e, se for o caso, sobre a data efetiva da remoção da comercialização de Blenrep.

Atualização:

Em 21 de setembro, o laboratório titular da Blenrep solicitou um reexame do parecer do CHMP. Após receber as razões da solicitação, o CHMP voltará a examinar seu parecer e emitirá uma recomendação final.

Uma vez concluído o reexame, o parecer final do CHMP será enviado à Comissão Europeia, que emitirá uma decisão final legalmente vinculante para todos os Estados-Membros da União Europeia.

Informações para os pacientes

- A autorização de comercialização do Blenrep não será renovada e o medicamento deixará de estar disponível na União Europeia.
- O Blenrep foi aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo. Como os dados eram limitados no momento da autorização, o medicamento foi aprovado com a condição de

que o laboratório realizasse um estudo para confirmar sua eficácia.

- O estudo não demonstrou que os pacientes tratados com o Blenrep vivem mais tempo sem agravamento da doença do que aqueles que receberam pomalidomida e dexametasona, outro tratamento aprovado para o mieloma múltiplo.
- Como essa era a medida de eficácia exigida no momento da autorização condicional, não foi possível confirmar a eficácia do medicamento na indicação aprovada.
- Se você estiver recebendo tratamento com Blenrep, deve falar com seu médico sobre possíveis alternativas de tratamento.

Informações para profissionais de saúde

- O Blenrep não estará mais disponível após a não renovação de sua autorização condicional de comercialização.

- Não se devem iniciar novos tratamentos com Blenrep.
- É necessário informar aos pacientes que atualmente estejam em tratamento com Blenrep e discutir alternativas disponíveis para o tratamento.
- O Blenrep recebeu uma autorização condicional de comercialização em agosto de 2020, sujeita a renovações anuais com base nos resultados de estudos adicionais, exigidos pelo titular da autorização de comercialização.
- O estudo DREAMM-3, um estudo de fase 3, aberto, randomizado (2:1), comparou o Blenrep com pomalidomida e com dexametasona em baixa dose em 325 pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário. O critério de avaliação primário do estudo foi a superioridade avaliada pelo investigador na sobrevida livre de progressão (SLP). Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na SLP entre os dois grupos (HR 1,03; 95% CI 0,72, 1,47).

Mobocertinib. **Atualização de Takeda** (*Takeda Provides Update on EXKIVITY® [mobocertinib]*)

Takeda, 2 de outubro de 2023

<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2023/Takeda-Provides-Update-on-EXKIVITY-mobocertinib/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

OSAKA, Japão e CAMBRIDGE, Massachusetts, 2 de outubro de 2023 - A Takeda (TSE:4502/NYSE:TAK) anunciou hoje que, após discussões com a Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), estará trabalhando com a FDA para a retirada voluntária do EXKIVITY® (mobocertinibe) nos EUA para pacientes adultos com receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) com mutação de inserção Exon20 positiva (insertion+) localmente avançado ou câncer de pulmão metastático de células não pequenas (NSCLC), cuja doença tenha progredido durante ou após quimioterapia à base de platina. A Takeda pretende iniciar a retirada voluntária de forma semelhante em todo o mundo onde o EXKIVITY estiver aprovado e está trabalhando com os reguladores em outros países onde ele está atualmente disponível nas próximas etapas.

Essa decisão foi baseada no resultado do ensaio confirmatório EXCLAIM-2 de Fase 3, que não atingiu seu critério de avaliação primário e, portanto, não cumpriu os requisitos de dados confirmatórios da Aprovação Acelerada concedida pela FDA dos EUA e nem as aprovações condicionais de marketing concedidas em outros países. O ensaio EXCLAIM-2 foi um ensaio de Fase 3, multicêntrico, aberto, projetado para investigar a segurança e a eficácia do EXKIVITY como monoterapia em comparação com a quimioterapia à base de platina na primeira linha do EGFR Exon20 insertion+ localmente avançada ou NSCLC metastático. Não foram observados novos sinais de segurança no ensaio EXCLAIM-2. Os dados completos do ensaio serão apresentados

em uma próxima reunião médica ou publicados em uma revista revisada por pares.

"Nosso compromisso constante em buscar soluções para pessoas com grandes necessidades não atendidas nos levou a desenvolver e lançar EXKIVITY como a primeira terapia oral projetada para pacientes com EGFR Exon20 insertion+ NSCLC metastática", disse Awny Farajallah, MD, chefe de *Global Medical Affairs Oncology* da Takeda. "Tivemos a sorte de testemunhar o impacto que o EXKIVITY teve sobre essa população antes insatisfatoriamente atendida e ficamos encorajados a ver os avanços feitos desde sua aprovação para introduzir novas terapias para esses pacientes. Esperamos que as descobertas do estudo EXCLAIM-2 subsidiem futuras pesquisas e avanços no tratamento dessa doença".

A Takeda está empenhada em garantir que os pacientes que estão recebendo EXKIVITY possam manter o acesso, conforme indicado e com consulta com seu provedor de saúde. Estamos ativamente avaliando os mecanismos de acesso com as autoridades regulatórias. Os pacientes recebendo atualmente o tratamento com EXKIVITY devem consultar seu prestador de serviços de saúde. Para questões relacionadas à avaliação contínua, entre em contato conosco via globaloncologymedinfo@takeda.com. A Takeda continuará a avaliar o impacto da retirada e atualizará nossa previsão consolidada para o ano fiscal que termina em 31 de março de 2024 (ano fiscal de 2023), conforme apropriado e necessário.

Atualização: Medicamentos de via oral a venda sob prescrição retirados do mercado devido à contaminação com nitrosaminas*(Update: Oral Prescription Drugs Recalled Due to Nitrosamine Contamination)**Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Os compostos orgânicos conhecidos como nitrosaminas são encontrados em quantidades muito baixas na água e nos alimentos, incluindo carnes (especialmente carnes curadas e grelhadas), laticínios e vegetais [1]. Estudos em animais mostraram que esses produtos podem causar mutações genéticas [2]. Portanto, a Organização Mundial da Saúde classificou muitas dessas substâncias como "provavelmente ou possivelmente carcinogênicas para seres humanos" se uma pessoa for exposta a altos níveis delas durante um período prolongado [3].

Desde 2018, várias nitrosaminas foram descobertas em certos medicamentos de prescrição via oral. Essa contaminação pode ocorrer durante a fabricação, na embalagem ou no armazenamento desses medicamentos, ou ainda como parte de sua degradação natural [4].

A *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que os fabricantes de medicamentos meçam os níveis de nitrosaminas em seus medicamentos e, quando encontrados, tomem medidas para reduzir ou remover esses contaminantes [5]. Porém, a FDA continua a permitir que medicamentos contaminados com nitrosaminas sejam comercializados se o conteúdo de várias nitrosaminas não exceder determinados níveis aceitáveis de ingestão (entre 27 e 96 nanogramas por dose diária, dependendo do tipo específico desses compostos) [6]. Esses níveis aproximam-se de um risco aumentado de câncer de um caso adicional em 100.000 indivíduos, com base em uma avaliação conservadora da exposição diária a uma determinada nitrosamina durante 70 anos. Portanto, a FDA permitiu que alguns fabricantes de medicamentos afirmassem que não há perigo imediato ou de curto prazo no uso de medicamentos contendo nitrosaminas.

A seção a seguir destaca os medicamentos de via oral específicos que estão sendo retirados do mercado nacional dos EUA a partir de junho de 2023 por conterem mais do que os limites aceitáveis de ingestão diária de nitrosaminas e o que fazer se você estiver tomando algum deles [7]. Todos essas retiradas de mercado foram iniciadas voluntariamente pelos respectivos fabricantes de medicamentos em consulta com a FDA. Este artigo atualiza nosso artigo sobre esse tópico na edição de março de 2022 da *Worst Pills, Best Pills News* [8].

Retiradas de mercado de medicamentos contaminados com nitrosamina a partir de junho de 2023

Certas versões genéricas de metformina de liberação prolongada, um medicamento para diabetes. Desde 2020, várias versões genéricas de metformina de liberação prolongada foram retiradas do mercado devido à contaminação por nitrosamina [9]. Atualmente, a *Nostrum Laboratories LLC* está fazendo a retirada de seus comprimidos de 500 e 750 miligramas (mg) desse medicamento [10].

Adicionalmente, a *Viona Pharmaceuticals Inc.* está fazendo a retirada de suas comprimidos de 750 mg dessa fórmula de medicamento [11].

É importante ressaltar que as formulações genéricas de metformina de liberação prolongada de outras empresas não estão sendo retiradas do mercado em vista da possibilidade de contaminação por nitrosamina. Além disso, as versões de marca da metformina de liberação prolongada - FORTAMET e GLUMETZA - bem como os medicamentos combinados que contêm metformina e formas de liberação imediata de metformina (o tipo mais prescrito de metformina) não foram retirados do mercado pelo mesmo risco.

Um medicamento para hipertensão e seus medicamentos combinados. Desde o início de 2022, a Pfizer Inc. emitiu retiradas voluntárias de determinados lotes de seus comprimidos de marca quinapril (ACCUPRIL)[12] do mercado, bem como de seus comprimidos ACCURETIC, que são uma combinação de quinapril com o diurético hidroclorotiazida [13].

No final de 2022, a Lupin Pharmaceuticals Inc. também começou a fazer a retirada de certos lotes de seus comprimidos genéricos de quinapril [14]. Similarmente, a Aurobindo Pharma tem feito a retirada de lotes de seus comprimidos genéricos de combinação de quinapril com hidroclorotiazida [15]. Achama atenção que as formulações genéricas de quinapril e seus medicamentos combinados não estão sendo retiradas do mercado.

Anticoagulante oral. Desde março de 2023, a Ascend Laboratories LLC fez a retirada de cápsulas genéricas de dabigatran do mercado - um medicamento usado para reduzir o risco de AVC isquêmico e coágulos sanguíneos - devido à contaminação por nitrosamina [16]. Entretanto, as de marca (PRADAXA) e formulações genéricas desse medicamento de outras empresas não estão sendo retiradas do mercado.

Relaxante muscular. Desde março de 2022, a Sandoz Inc. vem fazendo a retirada de certos lotes de comprimidos genéricos de orfenadrina de liberação prolongada do mercado devido à contaminação por nitrosamina [17]. A empresa recomenda que os pacientes parem, imediatamente, de tomar os comprimidos retirados do mercado. Esse medicamento está disponível apenas em formulações genéricas. Atualmente, as formulações do medicamento de outras empresas não estão sendo retiradas do mercado. Destaque-se que, o *Public Citizen's Health Research Group* designou esse medicamento como ***Do Not Use***.

Medicamento para combater o fumo de tabaco. Em julho de 2021, a Pfizer Inc. começou a fazer a retirada de certos lotes de seus comprimidos de vareniclina do mercado(CHANTIX) devido à contaminação por nitrosamina [18].

Em setembro de 2021, a empresa retirou todos os comprimidos de Chantix do mercado dos EUA [19]. A Pfizer ainda está fazendo a retirada desse medicamento pelo menos até o final de 2023. Entretanto, os produtos genéricos de vareniclina não estão sendo retirados.

Medicamentos para diabetes que não foram retirados do mercado

Em agosto de 2022, a FDA anunciou que estava ciente da contaminação por nitrosaminas em determinadas amostras de sitagliptina (JANUVIA), um medicamento de via oral usado para tratar diabetes tipo 2 [20]. Até o momento, a agência permitiu a distribuição temporária de formulações desse medicamento que contêm um determinado nível de nitrosaminas. É importante ressaltar que designamos a sitagliptina - e outros medicamentos miméticos da gliptina e da incretina - como *Do Not Use* [21]. Antes de descontinuar a sitagliptina, recomendamos que os pacientes conversem com seus médicos sobre um medicamento alternativo que seja mais seguro.

O que você pode fazer

Se você estiver tomando algum dos medicamentos de via oral discutidos neste artigo, não há porque entrar pânico. Os lotes de orfenadrina que sofreram retirada são os únicos medicamentos que devem ser interrompidos imediatamente. Os usuários de outros medicamentos - especialmente os medicamentos usados para tratar pressão alta ou diabetes ou para prevenir derrames ou coágulos sanguíneos - devem continuar a tomar seus medicamentos até que conversem com seus médicos sobre um tratamento alternativo [22].

Os riscos de tratamento inadequado devido à interrupção desses medicamentos superam em muito os riscos de exposição de curto prazo às impurezas da nitrosamina.

Para saber se os lotes específicos dos medicamentos que você está tomando foram retirados do mercado devido à contaminação por nitrosamina ou por qualquer outro motivo, você pode pesquisar pelo nome do medicamento na página de retiradas da FDA (www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts).

Você também pode ligar para o seu farmacêutico ou para a Divisão de Informações sobre Medicamentos da FDA pelo telefone 855-543-DRUG ou pelo e-mail druginfo@fda.hhs.gov. Se entrar em contato com a FDA, precisará das seguintes informações: ingrediente(s) ativo(s), código nacional do medicamento, número do lote e nome do fabricante. Essas informações geralmente podem ser encontradas na embalagem do medicamento.

Se o seu medicamento tiver sido retirado do mercado, seu farmacêutico poderá lhe fornecer o mesmo medicamento de um lote que não tenha sido retirado do mercado, se houver. Além disso, os pacientes que tomam medicamentos retirados do mercado podem entrar em contato com a empresa farmacêutica para obter um possível reembolso.

Informe os efeitos adversos ou problemas de qualidade ocorridos com o uso de qualquer medicamento de prescrição ao programa de notificação de eventos adversos MedWatch da FDA, visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> ou ligando para 800-FDA-1088.

Referências

1. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed June 14, 2023.

2. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed June 14, 2023.
3. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer monographs on the identification of carcinogenic hazards to human. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Accessed June 14, 2023.
4. Food and Drug Administration. Information about nitrosamine impurities in medications. November 18, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/information-about-nitrosamine-impurities-medications#updates>. Accessed June 22, 2023.
5. Food and Drug Administration. Control of nitrosamine impurities in human drugs. Guidance for industry. Revision 1. February 2021. <https://www.fda.gov/media/141720/download>. Accessed June 14, 2023.
6. *Ibid.*
7. Food and Drug Administration. Recalls, market withdrawals, & safety alerts. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>. Accessed June 14, 2023.
8. Certain commonly used oral drugs tainted with cancer-causing nitrosamine impurities. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1452>. Accessed June 14, 2023.
9. Food and Drug Administration. FDA updates and press announcements on NDMA in metformin. January 6, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>. Accessed June 14, 2023.
10. Food and Drug Administration. Nostrum Laboratories, Inc. expands voluntary nationwide recall of metformin HCl extended release tablets, USP 750 mg, due to n-nitrosodimethylamine (NDMA) content above the acceptable daily intake (ADI) Limit. January 25, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/nostrum-laboratories-inc-expands-voluntary-nationwide-recall-metformin-hcl-extended-release-tablets-0>. Accessed June 14, 2023.
11. Food and Drug Administration. Viona Pharmaceuticals Inc., issues voluntary nationwide recall of metformin HCl extended-release tablets, USP 750 mg, due to the detection of n-nitrosodimethylamine (NDMA) impurity. June 11, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/viona-pharmaceuticals-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-metformin-hcl-extended-release-tablets>. Accessed June 13, 2023.
12. Food and Drug Administration. Pfizer Voluntary nationwide recall of lots of ACCUPRIL (quinapril HCl) due to n-nitroso-quinapril content. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-voluntary-nationwide-recall-lots-accupril-quinapril-hcl-due-n-nitroso-quinapril-content>. April 22, 2022. Accessed June 14, 2023.
13. Food and Drug Administration. Sandoz, Inc. Pfizer voluntary nationwide recall of lots of Accuretic (quinapril HCl/hydrochlorothiazide), quinapril and hydrochlorothiazide tablets, and quinapril HCl/hydrochlorothiazide tablets due to n-nitroso-quinapril content. March 22, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-voluntary-nationwide-recall-lots-accuretic-quinapril-hclhydrochlorothiazide-quinapril-and>. Accessed June 14, 2023.
14. Food and Drug Administration. Lupin Pharmaceuticals, Inc. issues voluntary nationwide recall of four lots of quinapril tablets due to potential presence of n-nitroso-quinapril impurity. December 21, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/lupin-pharmaceuticals-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-four-lots-quinapril-tablets-due>. Accessed June 14, 2023.
15. Food and Drug Administration. Aurobindo Pharma USA, Inc. Initiates voluntary nationwide recall of two (2) lots of quinapril and hydrochlorothiazide tablets USP 20mg/12.5mg, due to the detection of n-nitroso quinapril impurity. October 24,

2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/aurobindo-pharma-usa-inc-initiates-voluntary-nationwide-recall-two-2-lots-quinapril-and>. Accessed June 14, 2023.
16. Food and Drug Administration. Ascend Laboratories LLC. issues voluntary nationwide recall of dabigatran etexilate capsules, USP 75 mg and 150 mg, due to the detection of n-nitroso-dabigatran (NDAB) Impurity. March 22, 2023. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/ascend-laboratories-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-dabigatran-etexilate-capsules-usp-75-mg>. Accessed June 14, 2023.
17. Food and Drug Administration. Sandoz, Inc. issues nationwide recall of 13 lots of orphenadrine citrate 100 mg extended release tablets due to presence of a nitrosamine impurity. March 21, 2022. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/sandoz-inc-issues-nationwide-recall-13-lots-orphenadrine-citrate-100-mg-extended-release-tablets-due>. Accessed June 14, 2023.
18. Food and Drug Administration. Pfizer issues a voluntary nationwide recall for twelve lots of CHANTIX (varenicline) tablets due to n-nitroso varenicline content. July 19, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-issues-voluntary-nationwide-recall-twelve-lots-chantix-varenicline-tablets-due-n-nitroso>. Accessed June 14, 2023.
19. Food and Drug Administration. Pfizer expands voluntary nationwide recall to include all lots of CHANTIX (varenicline) tablets due to n-nitroso varenicline content. September 16, 2021. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-expands-voluntary-nationwide-recall-include-all-lots-chantix-varenicline-tablets-due-n>. Accessed June 14, 2023.
20. Food and Drug Administration. FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity. August 9, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity>. Accessed June 14, 2023.
21. "Do Not Use" type 2 diabetes gliptin drugs also raise risk of gallbladder inflammation. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1521>. Accessed June 13, 2023.
22. Food and Drug Administration. What to know and do about possible nitrosamines in your medication. June 2, 2020. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-know-and-do-about-possible-nitrosamines-your-medication>. Accessed June 13, 2023.

Solicitações e Mudanças na Rotulagem

Niraparibe no câncer de ovário: indicações restringidas nos EUA, uma medida também válida para a UE (*Niraparib in ovarian cancer: indications restricted in the US, a measure also warranted in the EU*)

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 184

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Para mulheres com câncer de ovário que já receberam duas linhas de quimioterapia, as indicações para o niraparibe nos EUA agora foram restritas a pacientes com uma mutação do gene BRCA. Essa restrição se baseia em dados que mostram um aumento na mortalidade quando essa mutação está ausente. Desde 1º de março de 2023, a Agência Europeia de Medicamentos não seguiu o exemplo (a), mas, para o bem dos pacientes em questão, esses dados devem ser levados em conta agora, sem esperar por uma possível mudança na autorização europeia.

O niraparibe (Zejula^o) é um medicamento citotóxico de via oral que inibe as enzimas poli (ADP-ribose) e polimerase (PARP). Na União Europeia, é autorizado particularmente para o tratamento de manutenção de pacientes com câncer de ovário que tenham recebido pelo menos duas linhas de quimioterapia à base de platina (b) [1]. Nos EUA, o niraparibe também foi autorizado para uso nessa situação. Porém, no final de 2022, a pedido da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), suas indicações foram restritas a pacientes com câncer de ovário com mutação BRCA germinativa deletéria ou com suspeita de ser deletéria.

Essa mudança foi provocada por dados de longo prazo de um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em 553 pacientes (o ensaio NOVA). Em 2018, com base nos resultados desse ensaio após um acompanhamento médio de 17 meses, o niraparibe não mostrou nenhum efeito na sobrevivência. Entretanto, de acordo com os resultados que se tornaram disponíveis em 2022, a sobrevivência global mediana em mulheres sem uma mutação germinativa do BRCA foi menor no grupo do niraparibe: 31 meses em comparação com 35 meses com placebo. Embora a diferença não seja estatisticamente

significativa, esses dados justificaram a restrição da indicação. Em mulheres com mutação germinativa de BRCA, a sobrevivência global mediana foi de 41 meses com niraparibe em comparação com 38 meses com placebo (não é uma diferença estatisticamente significativa) [2-4].

No início de 2023, a empresa informou à Prescrire que (tradução nossa) "não há restrição quanto à sua indicação na Europa". O resumo europeu das características do produto (SmPC, *European summary of product characteristics*, em inglês) para o Zejula^o foi modificado para incluir os resultados finais do ensaio NOVA, mas sem restrição em suas indicações [5,6].

Até mesmo em 2018, a Prescrire considerou que, para o tratamento de manutenção de mulheres com câncer de ovário sem mutação do gene BRCA e que já receberam duas linhas de quimioterapia, que a relação de dano-benefício do niraparibe parecia desfavorável. O único benefício demonstrado foi um ganho de 4 meses no tempo médio antes de recorrer a outro citotóxico, enquanto as pacientes em remissão foram expostas a inúmeros efeitos adversos, às vezes graves, desde o começo.

A FDA tomou um passo na direção da proteção desses pacientes. Quanto tempo levará para que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) faça igual e para que a empresa se comporte de forma consistente?

a- Esse ainda é o caso em 6 de junho de 2023.

b- Na União Europeia e nos EUA, o niraparibe também é autorizado como monoterapia para mulheres com câncer de ovário como tratamento de manutenção após uma primeira linha de quimioterapia (referências 1,3).

Referências

1. European Commission “SmPC-Zejula” 18 July 2022.
2. GlaxoSmithKline “GSK restricts the use of PARP inhibitor in ovarian cancer at the FDA’s Request” + “GSK provides an update on Zejula (niraparib) US prescribing information” 11 November 2022: 5 pages.
3. FDA “Full prescribing information-Zejula” December 2022.
4. “A maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum sensitive ovarian cancer”. www.clinicaltrials.gov accessed 25 January 2023: 23 pages.
5. GlaxoSmithKline “Email to Prescribe” 22 December 2022. 6- EMA “SmPC-Zejula” 13 February 2023.

Semaglutida. A FDA faz duas mudanças no rótulo da Ozempic relacionadas à segurança do medicamento (FDA Gives Ozempic Two Drug Safety-Related Label Changes)

Mitchel L. Zoler, PhD

Medscape, 28 de setembro de 2023

<https://www.medscape.com/viewarticle/996912>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

O agente de perda de peso extremamente popular semaglutide (aprovado como Wegovy para perda de peso; Ozempic para diabetes tipo 2; Novo Nordisk) recebeu da Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) no final de setembro dois acréscimos no rótulo relacionados à segurança do medicamento para a formulação Ozempic.

A FDA adicionou uma advertência à seção de interação medicamentosa do rótulo da Ozempic que reforça uma advertência já existente em outras seções do rótulo, reforçando a mensagem de que o agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) Ozempic pode potencialmente interagir com a ação de certos outros agentes para aumentar o risco de hipoglicemia.

O texto adicionado diz: "OZEMPIC estimula a liberação de insulina na presença de concentrações elevadas de glicose no sangue. Pacientes que recebem OZEMPIC em combinação com um secretagogo de insulina (por exemplo, sulfonilureia) ou insulina podem ter um risco aumentado de hipoglicemia, incluindo hipoglicemia severa."

Esse texto já estava incluído nas seções "Advertências e precauções" e "Reações adversas" do rótulo. A advertência também aconselha: "O risco de hipoglicemia pode ser diminuído por uma redução na dose de sulfonilureia (ou outro secretagogo de insulina concomitantemente administrado) ou na dose de insulina. Informe os pacientes que usam esses medicamentos concomitantes sobre o risco de hipoglicemia e explique sobre os sinais e sintomas de hipoglicemia."

Relatos de episódios de íleo após a aprovação

A segunda alteração diz respeito a uma nova reação adversa identificada durante a experiência pós-comercialização: íleo gastrointestinal. Na categoria de reações adversas pós-comercialização, observa-se que essas reações adversas foram "relatadas durante o uso pós-aprovação da semaglutida, o ingrediente ativo do OZEMPIC. Pelo fato de essas reações serem relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento."

Teprotumumab-trbw. O FDA acrescenta advertências sobre perda de audição e deficiências auditivas no rótulo de TEPEZZA (FDA adds hearing loss and impairment warnings to TEPEZZA label)

Martin David Harp

Ophthalmology Times, 24 de julho de 2023

<https://www.opthalmologytimes.com/view/fda-adds-hearing-loss-and-impairment-warnings-to-tepezza-label>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Com a possibilidade de processos judiciais relacionados à questão, a FDA atualizou o rótulo do medicamento da *Horizon Pharmaceuticals* para Doença de Graves para incluir os riscos associados à perda auditiva.

O rótulo agora inclui uma advertência para "deficiência auditiva, incluindo perda auditiva" como uma das "principais alterações recentes" nas advertências e precauções do medicamento. A deficiência ou perda auditiva é uma das quatro outras advertências e precauções no rótulo, incluindo reações de infusão, o agravamento da Doença de Crohn preexistente e a hiperglicemia.

A advertência recém-adicionada pela FDA diz que "A TEPEZZA pode causar deficiência auditiva grave, incluindo perda auditiva, que, em alguns casos, pode ser permanente. Avalie a audição dos pacientes antes, durante e após o tratamento com TEPEZZA e considere o risco-benefício do tratamento com os pacientes [1]."

Essa advertência foi acrescentada apenas um mês depois de o medicamento ter sido aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil para o tratamento da doença ocular da tireoide (Graves).

A Horizon Pharmaceuticals vem enfrentando um número crescente de processos sobre as complicações que envolvem deficiência/perda auditiva decorrentes das injeções de TEPEZZA, que alegam que os efeitos colaterais não foram adequadamente divulgados nos rótulos de advertência iniciais do medicamento.

A perda permanente de audição tem sido associada ao TEPEZZA desde seus ensaios clínicos, mas a advertência para esse efeito colateral só recentemente foi adicionada pela FDA.

Recentemente, um estudo publicado na revista médica *Endocrine Practice* mostrou que 16% (20) de 121 pacientes relataram eventos adversos relacionados à audição causados pelo TEPEZZA. Doze dos 20 relataram tinnitus, perda/ deficiência auditiva, hiper/hipoacusia, autofonia ou disfunção da Trompa de Eustáquio [2].

Topiramato: novas medidas para evitar a exposição à mulheres grávidas.
(*Topiramato: nuevas medidas para evitar la exposición en mujeres embarazadas*)

AEMPS, 4 de setembro de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/topiramato-nuevas-medidas-para-evitar-la-exposicion-en-mujeres-embarazadas/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

- Após a avaliação dos resultados de estudos observacionais recentes, novas restrições ao uso do topiramato são recomendadas para a prevenção da gravidez em mulheres com potencial para engravidar
- Dados recentes sugerem um possível aumento do risco de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo distúrbios do espectro do autismo, deficiência intelectual e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, após o uso do topiramato durante a gravidez, além do risco já conhecido de malformações congênitas e restrição do crescimento fetal
- Em mulheres grávidas, o topiramato não deve ser usado para o tratamento de epilepsia, a menos que não haja outra alternativa terapêutica
- Em mulheres com potencial para engravidar, o topiramato só pode ser usado para o tratamento da epilepsia se for utilizada uma contracepção altamente eficaz. A única exceção é para mulheres para as quais não há alternativas adequadas, mas que estão planejando uma gravidez e que estão totalmente informadas sobre os riscos de tomar topiramato durante a gravidez
- O topiramato para a profilaxia da enxaqueca já é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando métodos contraceptivos altamente eficazes
- Um plano de prevenção de gravidez será implementado para informar as mulheres em idade fértil sobre as condições do tratamento e para reduzir a exposição uterina ao topiramato

O topiramato é indicado na Espanha como monoterapia para adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos de idade com crises epiléticas parciais e crises tônico-clônicas generalizadas primárias. Em crianças com mais de 2 anos de idade, o tratamento concomitante com topiramato é autorizado para as mesmas indicações que em adultos, bem como para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut. Adicionalmente, o topiramato é indicado para o tratamento profilático da enxaqueca em adultos após avaliação cuidadosa de outras possíveis alternativas terapêuticas.

Atualmente na Espanha, são comercializados vários medicamentos com essa substância ativa. Todos os nomes de

Referências

1. US Food and Drug Administration. Tepezza Prescribing information. Accessed July 24, 2023. <https://www.hzndocs.com/TEPEZZA-Prescribing-Information.pdf>
2. Terry J. Smith, MD, Qianhong Fu, MS, Robert J. Holt, PharmD, MBA. Hearing-Related Adverse Events and Quality of Life Assessments in Thyroid Eye Disease Patients Treated with Teprotumumab. *Endocrine Practice*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.03.245>

marcas podem ser consultados no [Centro de Informação Online de Medicamentos da AEMPS \(CIMA\)](https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

O risco associado de malformações congênitas e restrição do crescimento fetal quando o topiramato é administrado a uma mulher grávida é conhecido e, portanto, já está incluído no rótulo.

Os resultados de dois estudos observacionais recentes [1, 2] realizados em bancos de dados de países nórdicos sugerem que os filhos de mães com epilepsia que tomaram topiramato durante a gravidez podem ter um risco de duas a três vezes maior de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo distúrbios do espectro do autismo, deficiência intelectual e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade- em comparação com crianças cujas mães com epilepsia não receberam medicamentos antiepilépticos.

Essas revelações levaram o Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância europeu (PRAC, siglas em inglês) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a realizar uma avaliação da relação risco-benefício desse medicamento quando administrado a mulheres e meninas com capacidade de engravidar, bem como a mulheres grávidas.

No decorrer desta revisão, foi avaliado um terceiro estudo de coorte observacional [3] realizado nos EUA. Este não mostrou aumento na incidência cumulativa desses distúrbios de desenvolvimento neurológico em crianças de mães com epilepsia que tomaram topiramato durante a gravidez em comparação com crianças de mães com epilepsia que não tomaram medicamentos antiepilépticos.

Em sua revisão, o PRAC confirmou o conhecido aumento do risco de malformações congênitas e restrição do crescimento fetal quando as mães são expostas ao topiramato durante a gravidez.

Após a conclusão dessa avaliação e da revisão de todos os dados disponíveis, o PRAC recomendou mais restrições de uso e a introdução de um plano de prevenção de gravidez para mulheres com capacidade de engravidar.

As recomendações terão que ser ratificadas pelo Grupo Europeu de Coordenação (CMDh), que inclui todas as agências de

medicamentos europeias e, por fim, pela Comissão Europeia, levando a uma decisão final e vinculante para toda a União Europeia.

Essas recomendações serão incluídas em breve nas fichas técnicas e bulas dos medicamentos que contêm topiramato que podem ser consultadas no CIMA. Serão elaborados e distribuídos materiais informativos sobre prevenção de riscos que ajudem os profissionais de saúde e os pacientes a entenderem os riscos e evitarem a exposição ao topiramato durante a gravidez.

Informação para profissionais sanitários

- O uso do topiramato para o tratamento da epilepsia durante a gravidez é contraindicado, a menos que nenhuma outra alternativa terapêutica possa ser usada.
- Se uma mulher em tratamento com topiramato para epilepsia engravidar, o tratamento com topiramato deve ser reavaliado e opções alternativas de tratamento devem ser consideradas.
- Para a profilaxia de enxaqueca, o topiramato não deve ser usado durante a gravidez. Em caso de gravidez, interromper o tratamento.
- Para mulheres com capacidade de engravidar que estão atualmente em tratamento com topiramato, o tratamento deve ser reavaliado para garantir que exista planejamento imediato de se evitar eventual gravidez.
- É importante informar e aconselhar as mulheres sobre os riscos potenciais associados ao uso do topiramato durante a gravidez.
- As pacientes devem ser instruídas a usar um método contraceptivo altamente eficaz ou dois métodos contraceptivos complementares durante o tratamento com topiramato e por até 4 semanas após a interrupção do mesmo. Devido a uma possível interação, as mulheres que usam contraceptivos hormonais sistêmicos são aconselhadas a usar também um método de barreira.
- É importante verificar se as seguintes condições são atendidas antes de prescrever topiramato a meninas e mulheres com capacidade de engravidar:
 - É necessário fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.
- Informar e aconselhar a gestante sobre os possíveis riscos associados ao uso do topiramato durante a gravidez. A paciente deve entender os riscos e concordar com as condições do tratamento.
- Considerar opções alternativas de tratamento e reavaliar a necessidade do tratamento com topiramato pelo menos uma vez por ano.

- O tratamento com topiramato em meninas e mulheres com potencial para engravidar deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de epilepsia ou enxaqueca.

Informação para pacientes

- O topiramato pode provocar danos graves ao feto e afetar o desenvolvimento neurológico da criança quando tomado durante a gravidez.
- Se estiver tomando topiramato para o tratamento de epilepsia e engravidar, não interrompa o tratamento e marque uma consulta urgente com seu médico.
- Se estiver tomando topiramato para profilaxia de enxaqueca e engravidar, interrompa o tratamento e entre em contato com seu médico para avaliar a necessidade de um tratamento alternativo.
- Se você for uma mulher com capacidade de engravidar, deve usar um contraceptivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou dois contraceptivos complementares. Se estiver tomando um contraceptivo hormonal, existe a possibilidade de que a eficácia do contraceptivo seja reduzida pelo topiramato; portanto, você também deve usar um método de barreira (como preservativo ou diafragma) para evitar a gravidez. Converse com seu médico sobre qual contraceptivo é o mais adequado para você.
- Se você quiser engravidar ou se pensa que pode estar grávida, informe imediatamente o seu especialista, que a informará sobre os possíveis riscos e alternativas de tratamento para o seu caso particular
- Se você é pai, mãe ou responsável por uma menina que toma topiramato, deve entrar em contato com o médico que prescreveu o medicamento e que está monitorando sua filha quando ela tiver a primeira menstruação.
- Você deve fazer check-ups, pelo menos anualmente, com seu médico especialista. Durante essas consultas, o médico se certificará de que você conhece e entende todos os riscos e advertências relacionados ao uso do topiramato em caso de ficar grávida.

Links de interesse/Referências

1. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.
2. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood – and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.
3. Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *Birth Defects Res*, 2022. 114(9): p. e811-e821 (abstract only)

Reações Adversas

Deficiência na lactação causada por medicamentos (*Drug-induced impairment of lactation*)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 155-158

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

- Existem numerosas causas para a produção insuficiente de leite materno. Geralmente, isso se deve à sucção insuficientemente frequente e/ou à incapacidade de "esvaziar" suficientemente as mamas, por exemplo, devido a distúrbios nos mamilos. Às vezes, porém, a culpa é de medicamentos.
- Quais são os principais medicamentos conhecidos por apresentarem risco de produção insuficiente de leite em uma mulher que está amamentando? Para abordar essa pergunta, realizamos uma revisão usando a metodologia padrão da Prescrire.
- De modo geral, temos poucas avaliações dos efeitos dos medicamentos na lactação.
- Em geral, os medicamentos envolvidos são aqueles que podem reduzir os níveis sanguíneos de prolactina ou bloquear a ação da ocitocina
- São principalmente medicamentos com ações dopaminérgicas, como cabergolina, levodopa, ropinirole, metilfenidato e aripiprazol; medicamentos vasoconstritores, como os derivados do centeio utilizados para enxaqueca e hemorragia intraparto ou pós-parto, pseudoefedrina e possivelmente triptanos.
- Os anticoncepcionais combinados de estrogênio + progestagênio provavelmente têm um efeito inibidor maior sobre a lactação do que um anticoncepcional somente de progestagênio.
- A redução na produção de leite materno é um efeito provável da dinoprostona, um análogo sintético da prostaglandina, dos anti-histamínicos antimuscarínicos e de diuréticos.
- Na prática, quando é observada lactação insuficiente, deve-se considerar a possível função de um medicamento, além das causas fisiológicas conhecidas. Isso pode ajudar a evitar o desmame indesejado e prolongar a duração da amamentação.

O estabelecimento da lactação, que resulta na secreção de leite materno, está sob o controle de vários hormônios. A prolactina, a ocitocina, a insulina e o cortisol apoiam a lactação, enquanto os estrogênios e a progesterona a reprimem [1]. Durante a gravidez, as mamas se desenvolvem e as células epiteliais se diferenciam em lactócitos - as células que secretam o leite [1]. A ação da prolactina por meio de seus receptores nos lactócitos é inibida por concentrações plasmáticas elevadas de dopamina, estrógenos e progesterona. Após a expulsão da placenta depois do parto, os lactócitos se tornam funcionais. Durante a amamentação, a sucção estimula a secreção de prolactina, que mantém a lactação [1].

A principal causa da falha na amamentação é o fato de o bebê não conseguir ingerir uma quantidade suficiente de leite. Isso se deve à produção insuficiente de leite ou à dificuldade de sucção.

Essas duas causas estão ligadas porque a sucção que não é suficientemente frequente ou que não consegue "esvaziar" as mamas o suficiente resulta em uma redução da produção de leite. Os motivos subjacentes são, na maioria das vezes, dor nas mamas ou nos mamilos, alimentação mista com suplementação de fórmula, falha do bebê em se fixar adequadamente na mama ou sucção ineficaz que, às vezes, resulta da exposição do bebê a medicamentos com ação sedativa (no útero, por meio do leite materno ou por administração direta) [2-4].

Medicamentos podem reduzir a produção de leite, às vezes até o ponto em que ela se torna insuficiente. Em algumas situações, esse pode ser o efeito desejado, como no caso da inibição da lactação pós-parto. Em outros casos, porém, é um efeito indesejado.

Em geral, temos pouca avaliação dos efeitos dos medicamentos na lactação. No início de 2023, quais são os principais medicamentos conhecidos por apresentarem risco de redução da lactação? Para responder a essa pergunta, realizamos uma revisão dos principais dados coletados por nossa pesquisa bibliográfica, usando a metodologia padrão da Prescrire (consulte "Pesquisa bibliográfica e metodologia", p. 157).

Esta revisão não trata dos efeitos desses medicamentos no bebê amamentado, nem da exposição de bebês a medicamentos sedativos.

Medicamentos com ações dopaminérgicas

Medicamentos que têm ações até mesmo parcialmente dopaminérgicas reprimem a lactação.

Agonistas de dopamina. Alguns medicamentos dopaminérgicos, derivados do esporão de centeio, foram ou ainda são usados para evitar o início da lactação ou interromper a lactação estabelecida: bromocriptina, cabergolina e lisurida. Nessa situação, sua relação de dano-benefício é desfavorável. Eles apresentam um risco de efeitos adversos cardiovasculares e neuropsiquiátricos que, embora raros, são desproporcionalmente graves em comparação com o desconforto temporário nos seios [5-11].

A levodopa, um precursor da dopamina, tem ações dopaminérgicas que reduzem os níveis de prolactina e a lactação [5,10]. Como a levodopa é indicada para o tratamento da doença de Parkinson, é raro que uma mulher lactante a esteja tomando [8]. Um estudo clínico foi realizado em 14 mulheres que estavam amamentando: 7 que tomaram placebo e 7 que tomaram uma combinação de levodopa + carbidopa durante a primeira semana após o parto. Foi observada uma redução de até 60% nos níveis de prolactina no sangue em comparação com o valor de base 2 horas após a ingestão do medicamento. Os autores não forneceram detalhes sobre como a lactação progrediu subsequentemente [7,12].

Outros agonistas da dopamina usados na síndrome das pernas inquietas ou na doença de Parkinson, como o ropinirole, provavelmente podem também inibir a lactação [5,10].

Medicamentos com ações dopaminérgicas e mais outras. Os medicamentos cujos efeitos incluem uma ação dopaminérgica, mas que não são usados terapêuticamente, provavelmente também apresentam um risco de diminuição da lactação. Exemplos notáveis incluem as anfetaminas bupropiona e metilfenidato, a droga ansiolítica buspirona e o nefopam, um analgésico [5,8,11].

Aripiprazol. O aripiprazol é um neuroléptico usado em uma série de transtornos psicóticos. Os neurolépticos têm uma ação antidopaminérgica que aumentam os níveis de prolactina. Entretanto, alguns neurolépticos, como o aripiprazol, também têm atividade agonista parcial nos receptores de dopamina, o que explica os aumentos, mas também as reduções nos níveis de prolactina observados com o aripiprazol [7,10,11,13]. Por exemplo, uma mulher que estava amamentando começou a tomar aripiprazol 8 dias após o parto. A partir do terceiro dia de tratamento, a lactação diminuiu gradualmente até parar completamente três semanas depois [7,14]. Outra mulher que estava amamentando começou a tomar o aripiprazol dois meses após o parto. Dois a três dias após o início do tratamento, a lactação começou a diminuir, e o nível de prolactina no sangue caiu de 30 ng/l para 5 ng/l. A produção de leite voltou ao seu nível inicial menos de uma semana depois de interrompido o uso do medicamento [7,15].

Medicamentos vasoconstritores

Os medicamentos com efeitos vasoconstritores reprimem a lactação. Às vezes, existem outros mecanismos associados, por exemplo, ações dopaminérgicas com redução da secreção de prolactina ou de ocitocina.

Derivados vasoconstritores do esporão do centeio. Os derivados do esporão do centeio, usados para outros fins que não sejam a inibição da lactação, têm efeitos vasoconstritores e estimulam a contração do músculo uterino, além de suas ações dopaminérgicas. Os exemplos incluem a ergotamina e a diidroergotamina, usadas para enxaqueca, e a metilergometrina, usada para hemorragia intraparto e pós-parto [7,10,16,17].

Um estudo de coorte incluiu 48.366 mulheres que haviam parido, sendo em 19.900 casos, primíparas. Dois dias após o parto, 43% das mulheres como um todo e 37% das primíparas não estavam amamentando. Foram demonstradas associações estatisticamente significativas entre a administração de determinados medicamentos durante o trabalho de parto e a taxa de amamentação. Entre esses medicamentos, a ergometrina foi associada a uma redução na frequência de amamentação de 36% em todo o grupo de mulheres e de até 49% nas primíparas [18].

Um ensaio clínico randomizado foi realizado em um total de 880 mulheres lactantes que tinham acabado de parir. 444 mulheres tomaram metilergometrina por 4 semanas e 436 mulheres, um placebo. As mulheres do grupo da metilergometrina produziram 563 g de leite, em média, durante os primeiros 6 dias, enquanto as do grupo placebo produziram média de 880 g. A quantidade de leite produzida permaneceu menor nas mulheres do grupo da

metilergometrina ao final de 4 semanas de tratamento, mas a diferença não foi estatisticamente significativa [19].

Entre 60 mulheres lactantes incluídas em um estudo de coorte, foi observada uma redução significativa na produção de leite a partir do terceiro dia em metade das mulheres que tomaram metilergometrina durante os sete dias após o parto, em comparação com o grupo de controle (com produção de leite de 250 g em comparação com 340 g, respectivamente, no sétimo dia) [1,7].

Vasoconstritores descongestionantes. Oito mulheres que estavam amamentando por uma média de 28 semanas tomaram uma dose única de 60 mg de pseudoefedrina, seguida de um placebo uma semana depois. No dia seguinte à dose de pseudoefedrina, a quantidade de leite produzida em 24 horas foi, em média, de 623 ml, enquanto foi de 784 ml após o uso do placebo, ou seja, houve uma redução na lactação de 24% com a pseudoefedrina [10,20,21]. Adicionalmente às suas ações vasoconstritoras, os descongestionantes reprimem a secreção de prolactina e ocitocina [7,10].

Triptanos? Os triptanos são agonistas dos receptores 5-HT₁ da serotonina com ação vasoconstritora, o que poderia ter um impacto na produção de leite materno. Um caso de cessação da lactação foi relatado em uma mulher após uma injeção de sumatriptano (7). Nossa pesquisa literária não identificou outros casos de redução ou interrupção da lactação com um triptano, ou qualquer avaliação do impacto do uso de triptanos na lactação [7,11].

Medicamentos hormonais

O estrogênio e a progesterona secretados por uma mulher grávida inibem a lactação ao bloquear a ação da prolactina. Portanto, é previsível que os medicamentos à base de estrogênio ou progestagênio possam ter o mesmo efeito.

Anticoncepcionais combinados de estrogênio + progestagênio: provavelmente um efeito maior sobre a lactação do que os anticoncepcionais somente de progestagênio. Vários estudos examinaram os efeitos dos contraceptivos de estrogênio + progestagênio na lactação, mas os resultados não foram consistentes. Uma revisão sistemática de contraceptivos em mulheres que amamentam realizada pela Rede Cochrane, atualizada em 2015, concluiu que as evidências dos efeitos dos contraceptivos hormonais na lactação eram limitadas e de qualidade metodológica pobre [10,20,22].

Em algumas mulheres, os estrogênios, em doses mais altas do que as usadas para contracepção hormonal, reduziram a produção de leite durante as primeiras semanas após o parto. Os riscos de trombose pós-parto e a redução da lactação amplamente atribuída aos estrogênios levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a recomendar que as mulheres que amamentam evitem anticoncepcionais contendo estrogênios nas primeiras 6 semanas após o parto, em favor do uso de um anticoncepcional somente com progestagênio, mesmo que às vezes isso também diminua a lactação [8,10,16,20,22-25].

Contracepção somente com progestagênio: alguns casos relatados com DIUs contendo levonorgestrel e com desogestrel oral. Diversos estudos de coorte e ensaios clínicos, incluindo um

total de cerca de 4.000 mulheres que amamentam, compararam a duração da amamentação, a quantidade de leite produzido e o crescimento das crianças amamentadas em mulheres que tomavam ou não um contraceptivo oral à base de levonorgestrel. Não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. [7,11]. Em 2018, uma análise do banco de dados de farmacovigilância da OMS mencionou quase 200 casos de "lactação reprimida" atribuídos a um dispositivo intrauterino contendo levonorgestrel. 152 dessas mulheres não estavam recebendo nenhum outro tratamento, e a lactação foi restaurada em 17 mulheres depois que o dispositivo intrauterino foi removido [25].

Na França, desde o final de 2022, os resumos das características do produto ("SmPCs") para dispositivos intrauterinos contendo levonorgestrel ignoram esses dados. Eles mencionam que "os métodos baseados apenas em progestagênios não parecem ter impacto sobre a quantidade ou a qualidade do leite materno", enquanto os SmPCs dos EUA e do Canadá mencionam casos isolados de diminuição da lactação [8,25,26].

Com relação ao desogestrel, de acordo com uma análise do Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), juntamente com itens de bancos de dados bibliográficos relacionados à amamentação, não foi demonstrado que esse medicamento influencie a lactação [7,11,27]. Entretanto, alguns casos de diminuição da produção de leite atribuídos ao desogestrel foram mencionados em relatórios de farmacovigilância [28]. É provável que os implantes que contêm etonogestrel (um metabólito ativo do desogestrel) possam ter efeitos semelhantes e também apresentem risco de diminuição da lactação [7,8,11,16].

E também: dinoprostona, medicamentos antimuscarínicos, diuréticos, labetalol

A redução na produção de leite materno é um efeito plausível das prostaglandinas. Realmente, estudos demonstraram uma redução nos níveis de prolactina e lactação em mulheres após a indução do parto com dinoprostona, um análogo sintético da prostaglandina E2 usado por via oral ou vaginal, em comparação com mulheres que pariram espontaneamente [7,10,16].

Os medicamentos antimuscarínicos, incluindo os anti-histamínicos com essa ação, reprimem a secreção de prolactina e ocitocina [16]. Nossa pesquisa na literatura não identificou nenhum estudo sobre os efeitos desses medicamentos na lactação. No entanto, é aconselhável evitar seu uso em mulheres que estejam amamentando ou usar a administração única da menor dose eficaz, após discutir essa informação com a paciente.

Os diuréticos aumentam a excreção renal de água e eletrólitos [5]. É provável que a diurese intensa após a administração de diuréticos prejudique a produção de leite. Os diuréticos, combinados com a restrição de fluidos e o uso de vestuários ou peças para comprimir o mamilo têm uma relação de dano-benefício desfavorável na supressão do início da lactação [7,10].

O labetalol é geralmente o betabloqueador de primeira escolha para o tratamento da hipertensão durante a gravidez e o período pós-parto. Em fevereiro de 2022, o PRAC levantou a possibilidade de que o labetalol possa reprimir a lactação e causar dor nos mamilos associada à síndrome de Raynaud [29].

Nossa análise da literatura não identificou nenhum caso de diminuição da lactação com outros betabloqueadores.

NA PRÁTICA Alguns medicamentos têm o risco de reduzir a produção de leite materno. Portanto, quando for observada lactação insuficiente em uma mulher que optou por amamentar seu bebê, deve-se considerar a possível função de um medicamento, além das causas fisiológicas conhecidas. Isso pode ajudar a evitar o desmame indesejado.

Referências

1. Lawrence RA "Physiology of lactation". In: "Breastfeeding. A Guide for the Medical Profession" 9th ed., Elsevier, Philadelphia 2021: 58-92.
2. Spencer J et al "Common problems of breastfeeding and weaning" UpToDate. www.uptodate.com accessed 29 August 2022: 48 pages.
3. Prescrire Rédaction "Engorgements mammaires et crevasses du mamelon, en bref" Rev Prescrire 2021; 41 (456): 757.
4. Prescrire Rédaction "Rétractation d'un article publié: quelles conséquences sur les données d'évaluation?" Rev Prescrire 2022; 41 (469): 870-872.
5. Prescrire Rédaction "Agonistes dopaminergiques" + "Lévodopa" + "Diurétiques" + "Patients parkinsoniens" + "Triptans" + "Buspironne" + "Néfopam" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
6. Prescrire Rédaction "Inhibition de la lactation en France: moins d'utilisation d'agonistes dopaminergiques" Rev Prescrire 2017; 37 (409): 834-835.
7. "LactMed a toxnet database". www.ncbi.nlm.nih.gov accessed 1 September 2022.
8. ANSM "RCP-Dostinex" 21 September 2022 + "RCP-Parlodel" 11 October 2022 + "RCP-Cérazette" 13 April 2021 + "RCP-Trandate" 11 July 2022 + "RCP-Mirena" 19 October 2022 + "RCP-Donasert" 28 June 2022 + "RCP-Ritaline" 12 October 2022 + "Nexplanon" 9 September 2022.
9. Prescrire Rédaction "Arolac^o comprimés à 0,2 mg" Rev Prescrire 2022; 42 (462): 269.
10. Anderson PO "Drugs that suppress lactation, part 1" + "Drugs that suppress lactation, part 2" Breastfeed Med 2017; 12 (3 and 4): 128-130 + 199-201.
11. "Medications and Mother's Milk". www.halesmeds.com accessed 1 September 2022.
12. Petraglia F et al. "Prolactin changes after administration of agonist and antagonist dopaminergic drugs in puerperal women" Gynecol Obstet Invest 1987; 23 (2): 103-109.
13. EMA "SmPC-Abilify" 29 September 2021.
14. Walker T et al. "Low dose of Abilify (Aripiprazole) in combination with Effxor XR (Venlafaxine HCl) resulted in cessation of lactation" Clin Lact 2019; 10 (2):56-59.
15. Mantilla Reyes MF et al. "Aripiprazole and hypogalactorrhea in postpartum" Eur Psychiatry 2020; 63 (suppl 1): S488 (abstract).
16. "Reprotox". reprotox.org accessed 1 September 2022.
17. Peters F et al. "Inhibition of prolactin and lactation by methylergometrine hydrogenmaleate" Acta Endocrinol 1979; 91 (2): 213-216.
18. Jordan S et al. "Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey" BJOG 2009; 116 (12): 1622-1632 + supplementary appendix: 23 pages.
19. Arabin B et al. "Effects of routine administration of methylergometrin during puerperium on involution, maternal morbidity and lactation" Geburtshilfe Frauenheilkd 1986; 46 (4): 215-220.
20. ABM "Clinical protocol #32: management of hyperlactation" 2020 + "Clinical protocol #13: contraception during breastfeeding" 2015: 16 pages.
21. Aljzaf K et al. "Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk" Br J Clin Pharmacol 2003; 56 (1): 18-24.

22. Lopez LM et al. "Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin only contraception in lactation" (Cochrane Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2015; issue 3: 51 pages.
23. Sridhar A et al. "Optimizing maternal and neonatal outcomes with postpartum contraception: impact on breastfeeding and birth spacing" *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3 (1) online: 10 pages.
24. Prescrire Editorial Staff "Queries and Comments - Progestogen-only oral contraception: is levonorgestrel still the first choice in 2021?" *Prescrire Int* 2021;
25. World Health Organization "Levonorgestrel-releasing intrauterine system products and suppressed lactation" *Wkly Epidemiol Rec* 2019; (5): 16-19.
26. US FDA "Full prescribing information-Kyleena" September 2016: 31 pages.
27. EMA "Recommendations for update of the product information PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 June 2020 PRAC meeting". www.ema.europa.eu accessed 12 July 2022: 2 pages.
28. Health Canada "Product monograph including patient medication information Kyleena" September 2021: 51 pages.
29. EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3 - 6 May 2022". www.ema.europa.eu accessed 12 July 2022: 95 pages.

Perda acelerada de volume cerebral causada por medicamentos anti- β -amiloides: Uma revisão sistemática e meta-análise

(Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- β -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis)

Francesca Alves, Pawel Kalinowski, Scott Ayton

Neurology, 27 de março, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207156>

<https://n.neurology.org/content/100/20/e2114#%20>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Resumo

Antecedentes e Objetivos Avaliar as mudanças no volume cerebral causadas por diferentes subclasses de medicamentos anti- β -amilóide (A β) encontradas em pacientes com doença de Alzheimer.

Métodos Os bancos de dados PubMed, Embase e ClinicalTrials.gov foram consultados em busca de ensaios clínicos de medicamentos anti-A β . Essa revisão sistemática e meta-análise incluiu adultos inscritos em ensaios controlados e randomizados de medicamentos anti-A β (n = 8.062-10.279). Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) ensaios controlados e randomizados de pacientes tratados com medicamentos anti-A β que demonstraram alterar favoravelmente pelo menos um biomarcador de A β patológico e (2) dados detalhados de ressonância magnética suficientes para avaliar as alterações volumétricas em pelo menos uma região do cérebro. Os volumes cerebrais de ressonância magnética foram usados como medida de resultado primário; as regiões cerebrais comumente relatadas incluem hipocampo, ventrículo lateral e o cérebro inteiro. As anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIAs) foram investigadas quando relatadas nos ensaios clínicos. Dos 145 ensaios revisados, 31 foram incluídos nas análises finais.

Resultados. Uma metanálise sobre a dose mais alta de cada ensaio no hipocampo, ventrículo e cérebro inteiro revelou uma aceleração induzida por medicamentos das alterações de volume que variaram de acordo com a classe de medicamentos anti-A β . Os inibidores da secretase aceleraram a atrofia no hipocampo (Δ placebo - Δ droga: -37,1 μ L [19,6% a mais que o placebo]; IC 95% -47,0 a -27,1) e no cérebro inteiro (Δ placebo - Δ droga: -3,3 mL [21,8% a mais que o placebo]; IC 95% -4,1 a 2,5). Inversamente, os anticorpos monoclonais indutores de ARIA aceleraram o aumento ventricular (Δ placebo - Δ droga: +2,1 mL [38,7% a mais do que o placebo]; IC 95% 1,5-2,8), onde foi observada uma correlação notável entre o volume ventricular e a frequência de ARIA ($r = 0,86$, $p = 6,22 \times 10^{-7}$). Os participantes com deficiência cognitiva leve tratados com medicamentos anti-A β foram projetados para ter uma regressão material em direção aos volumes cerebrais típicos da demência de Alzheimer ~8 meses antes do que se não fossem tratados.

Discussão Esses resultados revelam a possibilidade de as terapias anti-A β comprometerem a saúde do cérebro a longo prazo, já que aceleram a atrofia cerebral, os resultados fornecem novas informações sobre o impacto adverso da ARIA. Seis recomendações emergem dessas descobertas.

Alpelisib. Incidência, fatores de risco, e tratamento da hiperglicemia associada ao alpelisib em câncer de mama metastático

(Incidence, risk factors, and management of alpelisib-associated hyperglycemia in metastatic breast cancer)

Shen S Chen, Y, Carpio, A, Chang, C, Iyengar, NM.

Cancer. 2023; 1-8. doi:10.1002/cncr.34928

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.34928> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Resumo

Propósito

A combinação de fulvestrant com alpelisib, um inibidor de PI3K, melhora a sobrevivência sem progressão no câncer de mama metastático com receptor hormonal positivo e com mutação PIK3CA. Este estudo descreve a incidência, os fatores de risco e o tratamento da hiperglicemia associada ao alpelisibe.

Métodos

As pacientes com câncer de mama metastático que receberam alpelisibe entre 2013 e 2021 no Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering foram incluídas neste estudo retrospectivo. As datas de prescrição do alpelisibe e as características do paciente/tumor foram obtidas de registros médicos. Os fatores de risco associados à hiperglicemia e à redução/descontinuação da dose de alpelisibe foram avaliados com os testes χ^2 da Pearson.

Resultados

Entre os 247 pacientes, a mediana do índice de massa corporal basal foi de 25,4 kg/m² e a mediana da hemoglobina A1c (HbA1c) foi de 5,5%. Um total de 152 pacientes (61,5%) desenvolveu hiperglicemia de algum grau e 72 pacientes (29,2%) desenvolveram hiperglicemia de grau 3-4; o tempo médio para o surgimento foi de 16 dias. Um total de 100 pacientes (40,5%) recebeu alpelisibe em um ensaio clínico; as taxas de hiperglicemia foram significativamente mais altas em pacientes tratados com tratamento padrão em comparação com em um ensaio clínico (hiperglicemia de algum grau 80,3% vs. 34,0%, hiperglicemia de grau 3-4 40,2% vs. 13,0%, $p < 0,001$). A HbA1c basal foi significativamente associada ao desenvolvimento de hiperglicemia ($p < 0,001$) e à redução/descontinuação da dose de alpelisibe ($p = 0,015$). Entre

aqueles que desenvolveram hiperglicemia, 101 (40,9%) receberam tratamento, mais comumente com metformina. Um total de 49 pacientes (19,8%) foi encaminhado a um endocrinologista, o que foi associado à prescrição do inibidor de SGLT2 ($p = 0,007$).

Conclusões

As taxas de hiperglicemia entre os pacientes tratados com alpelisibe como tratamento padrão foram significativamente mais altas do que as dos pacientes tratados em ensaios clínicos. A HbA1c de base elevada está associada à hiperglicemia induzida pelo alpelisibe e exige modificação de dose. A otimização do estado glicêmico antes do início do alpelisibe deve se tornar uma prática de rotina.

Dulaglutide, exenatide, liraglutide e outros agonistas do receptor de GLP-1: câncer de tireoide

(Dulaglutide, exenatide, liraglutide, and other GLP-1 receptor agonists: thyroid cancer)

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 215

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Um estudo de caso-controle francês que incluiu quase 50.000 pacientes com diabetes tipo 2 sugeriu que o risco de desenvolvimento de câncer de tireoide é cerca de 1,5 vez maior se um agonista do receptor de GLP-1 (como dulaglutide, exenatide ou liraglutide) for administrado durante pelo menos um ano. Esses resultados são consistentes com dados de animais e com casos de câncer que surgiram durante ensaios clínicos. Esse risco de câncer de tireoide deve ser levado em consideração quando um agonista do receptor de GLP-1 for usado para diabetes ou para perda de peso.

Dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide e semaglutide são medicamentos miméticos da incretina e redutores de glicose que são agonistas do receptor de GLP-1. Alguns também são usados para perda de peso em pacientes obesos [1].

Estudos em animais mostraram um aumento na incidência de adenoma e carcinoma de tireoide em camundongos e ratos expostos. Em 2022, uma equipe de pesquisa francesa publicou um estudo de caso-controle, com base no Sistema Nacional de Dados de Saúde da França (SNDS), que investigou a associação entre a exposição a um agonista do receptor de GLP-1 e o risco do desenvolvimento de câncer de tireoide [2].

Dados epidemiológicos: mais casos de câncer de tireoide.

2.562 pacientes com diabetes tipo 2, identificados nesse banco de dados, foram tratados no hospital por câncer de tireoide (ou foram reembolsados pelo sistema nacional de seguro de saúde mandatório para essa doença) entre 2014 e 2018. Eles foram comparados a 45.184 controles diabéticos sem câncer de tireoide, que foram pareados de acordo com a idade, o sexo e a duração da diabetes. A idade média dos pacientes era de 64 anos, e dois terços deles eram mulheres. Os autores estudaram a exposição aos agonistas de GLP-1 durante um período de 6 anos antes do desenvolvimento do câncer. A proporção de pacientes com câncer de tireoide que foram expostos a um agonista de GLP-1 foi cerca de 1,5 vezes maior do que no grupo de controle sem câncer. O aumento do risco de câncer de tireoide foi observado com uma exposição de 1 a 3 anos (razão de risco ajustada (HR) 1,6; intervalo de confiança de 95% (95CI): 1,3-2,0) ou uma

exposição de mais de 3 anos (HR 1,4; 95CI: 1,1-1,7) [1]. O aumento do risco observado quando a análise se concentrou no câncer medular de tireoide pareceu ser semelhante ao risco de câncer de tireoide como um todo [2].

Como comparação, o risco de câncer de tireoide após a exposição às gliptinas (outra classe de miméticos da incretina) pareceu não se alterar após 1 a 3 anos, mas aumentou após 3 anos de exposição (HR ajustado 1,2; 95CI: 1,04-1,4). A evidência de um risco aumentado de câncer em pacientes diabéticos que tomam gliptina reforça o nível de evidência fornecido pelos resultados com agonistas de GLP-1.

Farmacovigilância: dados consistentes em geral. A equipe francesa realizou uma análise suplementar usando o banco de dados global de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS). Ela comparou os relatos de câncer de tireoide registrados em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1 com aqueles registrados em pacientes tratados com outros medicamentos usados no diabetes tipo 2 (menos insulinas), até 1º de março de 2021. Os resultados são consistentes com um risco aumentado com agonistas do GLP-1 [2].

A descoberta de câncer de tireoide em roedores levou à avaliação desse risco em humanos (2). O risco de câncer de tireoide é mencionado nas informações de prescrição dos EUA para medicamentos que contêm liraglutide, que apontam que foram relatados casos de câncer de tireoide com liraglutide e que seu uso é contraindicado em pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer de tireoide [3]. No entanto, a partir de 7 de março de 2023, os resumos europeus das características do produto (SmPCs, European summaries of product characteristics em inglês) para medicamentos contendo liraglutide mencionam apenas que a liraglutida deve ser usada com cautela em pacientes com doença preexistente da tireoide, sem contra indicar seu uso em pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer de tireoide [4].

Em ensaios clínicos controlados por placebo, o câncer de tireoide foi mais frequente em pacientes tratados com dulaglutide ou

exenatide. Durante seu desenvolvimento clínico, foram diagnosticados 4 casos de câncer papilar de tireoide em pacientes que tomavam liraglutide. (1,8 casos por 1.000 pacientes-ano) [7].

NA PRÁTICA Esse efeito adverso deve ser levado em conta em todos os agonistas do receptor de GLP-1, sejam eles usados para diabetes ou para perda de peso. Quando um agonista do receptor de GLP-1 está sendo considerado, é prudente testar a função da tireoide e verificar a ausência de qualquer histórico de câncer de tireoide. Uma opção é o monitoramento por ultrassom, apesar de suas limitações, particularmente para cânceres pequenos (menos de 10 mm) [3,8].

Referências

1. Prescrire Rédaction “Patients diabétiques” + “Patients obèses” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

2. Bezin J et al. “GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer” Diabetes Care 2022; online: 7 pages + supplementary material: 9 pages.
3. US FDA “Full prescribing information-Victoza^o” June 2022.
4. European Commission “SmPC-PIL-Victoza^o” 24 September 2020.
5. Prescrire Editorial Staff “Dulaglutide and type 2 diabetes. No reduction in all-cause mortality or cardiovascular mortality” Prescrire Int 2020; 29 (215): 134.
6. Prescrire Rédaction “Diabète de type 2. Exénatide hebdomadaire: pas de réduction du risque cardiovasculaire” Rev Prescrire 2018; 38 (416): 452.
7. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide. Type 2 diabetes: more prudent to continue using exenatide” Prescrire Int 2010; 19 (107): 109-112.
8. Prescrire Rédaction “Cancers de la thyroïde de petite taille. Souvent moins risqué de surveiller que de traiter d’emblée” Rev Prescrire 2020; 40 (439): 373.

Gliptinas e agonistas do GLP-1: cálculos biliares e colecistite (Gliptins and GLP-1 agonists: gallstones and cholecystitis)

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)

As gliptinas são medicamentos para redução da glicose da classe dos miméticos da incretina. Elas inibem a dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4), uma enzima que cataboliza as incretinas, que são hormônios que estimulam a secreção de insulina pós-prandial. Várias gliptinas estão autorizadas para uso na União Europeia: alogliptina (comercializada sozinha como Vipidia^o e combinada com metformina no Vipdomet^o), linagliptina (sozinha no Trajenta^o, combinada com metformina no Jentaduet^o e com empagliflozina no Glyxambi^o); saxagliptina (sozinha no Onglyza^o e combinada com metformina no Komboglyze^o); sitagliptina (sozinha em Januvia^o e Xelevia^o, por exemplo, e combinada com metformina em Janumet^o e Velmetia^o); e vildagliptina (sozinha em Galvus^o, por exemplo, e combinada com metformina em Eucreas^o, por exemplo) [1].

No final de 2022, uma revisão sistemática e uma meta-análise investigaram o risco de distúrbios biliares em adultos com diabetes tipo 2 tratados com gliptina [2]. Ela incluiu 82 ensaios clínicos randomizados, em um total de 104.833 pacientes, nos quais a gliptina foi comparada com placebo ou com um medicamento sem incretina.

Um risco estatisticamente maior significativo de colecistite foi encontrado no grupo da gliptina comparado ao grupo do placebo ou ao grupo de medicamentos sem incretina: razão de probabilidade (OR) 1,4, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,1-1,8, o que corresponde a cerca de 15 casos adicionais de colecistite por 10.000 pessoas-ano. O risco parece aumentar com a duração da exposição.

Outra meta-análise, realizada pela mesma equipe, mostrou um risco aumentado de distúrbios biliares em pacientes tratados com miméticos da incretina da classe dos agonistas do GLP-1, como liraglutide (Victoza^o, Saxenda^o) e semaglutide (por exemplo, Ozempic^o). O risco relativo estimado para colecistite foi de 1,4 (95CI 1,1-1,6) e 1,3 (95CI 1,1-1,5) para cálculos biliares [3].

NA PRÁTICA Se um paciente tratado com um agonista de gliptina ou GLP-1 desenvolver dor epigástrica ou no hipocôndrio direito, é útil considerar a possibilidade de doença biliar e o possível papel do medicamento. Esses distúrbios biliares podem levar à dor e a complicações (pancreatite, colecistite) e fazer com que o paciente seja submetido a tratamento farmacológico, investigações ou colecistectomia. As gliptinas não têm eficácia comprovada contra as complicações da diabetes e têm um perfil de efeitos adversos oneroso, o que as torna medicamentos a serem evitados [4].

Referências

1. Prescrire Rédaction “Incrétino-mimétiques anti DPP-4 (gliptines): sitagliptine, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. He L 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): 13 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “GLP-1 agonists such as liraglutide: gallstones and cholecystitis” Prescrire Int 2023; 32 (244): 20.
4. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2023” Prescrire Int 2023; 32 (245): 50-53.

Semaglutida (Wegovy) para perda de peso: riscos substanciais, incluindo recuperação de peso

(Semaglutide [WEGOVY] for Weight Loss: Substantial Risks, Including Weight Regain)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)

O semaglutide (WEGOVY), um agonista (ativador) injetável do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), está ganhando popularidade como medicamento para perda de peso. Em maio de 2023, o fabricante, Novo Nordisk, anunciou que

estava interrompendo a publicidade direta ao consumidor devido a dificuldades em suprir a demanda pelo medicamento [1].

Em 2017, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos

EUA (FDA) aprovou a semaglutida (OZEMPIC) como auxiliar de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2. O medicamento foi posteriormente aprovado para reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos graves em adultos com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida [2]. Em 2019, a FDA aprovou uma formulação oral de semaglutide (RYBELSUS) para o tratamento de diabetes tipo 2. Embora não tenham sido aprovados para essa indicação, o Ozempic e o Rybelsus têm sido usados off-label como medicamentos para perda de peso [3,4].

Em 2021, a FDA aprovou o semaglutide sob o nome comercial Wegovy para controle de peso crônico em adultos com ou sem diabetes tipo 2 que tenham um índice de massa corporal (IMC) de 30 quilogramas por metro quadrado (kg/m²) ou mais (obesidade), ou 27 kg/m² ou mais (sobrepeso) com pelo menos uma condição adicional relacionada ao peso, como hipertensão (pressão alta), diabetes tipo 2 ou dislipidemia (níveis elevados de gordura no sangue) [5]. Um IMC de 27 kg/m² corresponde a um adulto com 1,80 m de altura e peso aproximado de 178 libras, e um IMC de 30 kg/m² corresponde a um adulto com a mesma altura e peso de 197 libras [6].

O liraglutide (SAXENDA), outro agonista do receptor de GLP-1, também foi aprovado como terapia auxiliar para o controle crônico de peso [7].

A *Worst Pills, Best Pills* A News classificou anteriormente todos os agonistas do receptor de GLP-1, incluindo o semaglutide, como **Do Not Use** para diabetes tipo 2 devido aos benefícios limitados da classe de medicamentos e aos efeitos adversos graves que incluem risco cardiovascular, pancreatite (inflamação do pâncreas) e cânceres de pâncreas e de tireoide [8].

A maioria das seguradoras comerciais e o Medicare cobrem o semaglutide para o tratamento de diabetes tipo 2 [9]. Sem cobertura, o semaglutide pode custar aos pacientes milhares de dólares por ano. Embora o Medicare Parte D (componente de medicamentos prescritos desse programa) esteja proibido de cobrir medicamentos para perda de peso, o fabricante contratou uma firma de lobby para pressionar pela cobertura do semaglutide. Se o Medicare cobrisse o semaglutide e outros medicamentos similares para perda de peso, os custos anuais chegariam a dezenas de bilhões de dólares. Com base em um cenário hipotético no qual todos os beneficiários do Medicare com obesidade usassem semaglutide para perda de peso, esses custos excederiam todo o orçamento da Parte D (e esse custo estimado não inclui outras indicações de uso do medicamento) [10].

O que é o semaglutide?

A semaglutide é um análogo do GLP-1, semelhante em estrutura à molécula natural que ocorre em humanos. Os análogos do GLP-1 se fixam e estimulam os receptores no cérebro que influenciam o apetite e a ingestão calórica [11]. As formas injetáveis da semaglutide (Ozempic, Wegovy) são administradas por via subcutânea (abaixo da pele) uma vez por semana. Os locais típicos de injeção são o abdômen, a coxa ou a parte superior do braço. Para o diabetes tipo 2, a dose inicial aprovada é de 0,25 mg uma vez por semana, com aumentos graduais da dose, caso necessário. Normalmente, a dose não é superior a 2 mg uma vez por semana. Para perda de peso, a dosagem inicial

aprovada também é de 0,25 mg uma vez por semana, e a dosagem de manutenção comum é mais alta - 2,4 mg uma vez por semana. É importante enfatizar que esses tratamentos são rotulados pela FDA como regimes que devem ser "adjuntos a" (apenas complementos) a uma dieta de calorias reduzidas e ao aumento da atividade física.

Evidências da eficácia do semaglutide para o controle crônico de peso

O semaglutide e outros medicamentos anti-obesidade de nova geração são um avanço em relação aos medicamentos da geração anterior porque produziram uma perda de peso de 15% ou até mais de 20% em ensaios clínicos. Porém, pode ser necessário usar durante toda a vida para evitar a recuperação do peso perdido [12].

Ao aprovar o semaglutide da marca Wegovy para o controle de peso, a FDA considerou principalmente os dados de quatro estudos com adultos [13].

Três ensaios randomizados e duplo-cegos compararam a semaglutide com um placebo. Todos envolveram períodos de tratamento de 68 semanas, começando com 16 semanas de aumento gradual da dosagem de semaglutide para 2,4 mg por dia. Os participantes eram obesos ou estavam acima do peso com outra condição médica (como diabetes ou hipertensão). A idade média era de 48 anos, e o peso inicial médio era de mais de 220 libras. Os ensaios envolveram um total de 2.117 adultos tomando semaglutide e 1.262 tomando placebo. Coletivamente, esses estudos constataram uma perda de peso significativa em 68 semanas, com uma média de 10% a 16% do peso corporal inicial no grupo da semaglutide e de 2% a 6% no grupo do placebo. Esses três estudos (e o quarto estudo, descrito abaixo) foram projetados de forma que o tratamento com semaglutide ou placebo fosse um complemento para intervenções específicas de dieta e exercícios.

O quarto estudo teve um desenho diferente: Começou com 20 semanas de uso aberto (não cego) de semaglutide em todos os 803 indivíduos (idade média de 46 anos), seguido de uma fase com duração de 48 semanas adicionais em que 204 desses indivíduos foram trocados aleatoriamente por placebo; essa parte do estudo foi cegada. Quando os pacientes pararam de tomar semaglutide, os pesquisadores descobriram um efeito rebote substancial, o que significa que aqueles que estavam tomando o medicamento recuperaram grande parte do peso que haviam perdido. Os pacientes que continuaram a tomar semaglutide por 68 semanas tiveram uma redução de 17% no peso (da semana 0 a 68), enquanto os pacientes que mudaram para o placebo após 20 semanas tiveram uma redução de 5%. Com base nesses dados, os cientistas da FDA concluíram que "não parece haver um papel para o uso de curto prazo da semaglutide (20 semanas ou menos) como adjuvante de uma dieta de calorias reduzidas e exercícios para o controle crônico de peso".

Questões de segurança

Os três primeiros ensaios randomizados descritos acima encontraram vários efeitos adversos relacionados ao semaglutide. Por segurança, os indivíduos foram acompanhados desde a base até a sétima semana após a última dose do medicamento (75 semanas de seguimento). Os efeitos adversos mais frequentemente observados, todos substancialmente maiores com

a semaglutida do que com o placebo, foram náusea, diarreia, vômito, constipação, dor abdominal, dor de cabeça, fadiga, dispepsia (digestão alterada) e tontura. A maioria dos eventos gastrointestinais foi caracterizada como leve ou moderada e "autolimitante". A revisão da FDA observou que a duração média da náusea e da constipação observada com a semaglutide foi de 8 dias e 47 dias, respectivamente.

Pesquisas em macacos mostraram que a perda de peso induzida pela semaglutide está relacionada à perda de gravidez e à diminuição do peso do bebê. Em ratos, os tumores de tireoide também foram observados como um efeito adverso. Essas descobertas levaram a FDA a exigir estudos pós-comercialização que provavelmente não serão completadas durante anos.

Os eventos adversos menos frequentes associados ao semaglutide incluem apendicite, distúrbios da vesícula biliar (cálculos biliares), pancreatite, hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue) em indivíduos que também usam insulina, distúrbios da retina e frequência cardíaca rápida.

O que você pode fazer

Para o diabetes tipo 2, a Worst Pills, Best Pills News recomenda que você **não use** semaglutide, pois outros medicamentos e estratégias (especialmente dieta e exercícios) são eficazes e mais seguros. Se você for obeso ou estiver acima do peso e estiver pensando em usar semaglutide para controle de peso crônico, consulte seu médico. A discussão deve incluir considerações sobre os efeitos adversos da semaglutide, a possibilidade de uma recuperação substancial do peso se o medicamento for interrompida e as vantagens de perder peso principalmente por meio de uma dieta com menos calorias e mais atividade física. Para evitar a recuperação do peso, pode ser necessário o uso de semaglutide por toda a sua vida. Além disso, esteja ciente de que a semaglutide é um medicamento relativamente novo; à medida em que mais pessoas tomarem o medicamento, e quanto maiores forem os períodos, mais se saberá sobre os efeitos adversos e as interações medicamentosas.

Esclerosantes para varizes: tromboembolismo e arritmias cardíacas (Sclerosants for varicose veins: thromboembolism and cardiac arrhythmias)

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 187-188

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Uma análise de 43 efeitos adversos relatados na França com os esclerosantes venosos, incluindo 41 com lauromacrogol 400, mostrou: 17 casos de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, 7 casos de arritmia cardíaca, incluindo 2 paradas cardíacas, 2 derrames e 1 caso de necrose cutânea extensa. Um paciente morreu de parada cardiopulmonar.

Em 2022, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) divulgou um relatório sobre os riscos vasculares de dois esclerosantes autorizados para o tratamento de varizes: o lauromacrogol 400, na forma líquida ou em forma de espuma, e o tetradecil sulfato de sódio (1). O lauromacrogol 400 é provavelmente o mais comumente usado na França. Esses agentes esclerosantes são agentes irritantes que são injetados na veia a ser tratada, onde destroem a camada endotelial da parede do vaso por contato direto. Em seguida, ocorre o venospasmo,

Referências

- Chen E. Novo Nordisk pauses ads for weight loss drug Wegovy as it struggles to meet demand. *STAT+*. May 19, 2023.
- Novo Nordisk. Label: semaglutide (Ozempic). October 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/09637s012lbl.pdf. Accessed June 5, 2023.
- Marcus R. Opinion: I lost 40 pounds on Ozempic. But I'm left with even more questions. *Washington Post*. June 6, 2023.
- Raman V, Gupta A, Ashraf AP, et al. Pharmacologic Weight Management in the Era of Adolescent Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2716-2728.
- Novo Nordisk. Label: semaglutide (Wegovy). December 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/15256s005lbl.pdf. Accessed June 5, 2023.
- U.S. Center for Disease Prevention and Control. Adult body mass index calculator. https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/english_bmi_calculator/bmi_calculator.html. Accessed May 25, 2023.
- Novo Nordisk. Label: liraglutide (Saxenda). April 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/206321s016lbl.pdf. Accessed June 26, 2023.
- Worst Pills Best Pills News. "Do Not Use" type 2 diabetes gliptin drugs also raise risk of gallbladder inflammation. March 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1521>. Accessed June 6, 2023.
- Wilson MR. Ozempic, Wegovy-maker hires lobbying firm to push for Medicare coverage. *Politico*. June 16, 2023.
- Baig K, Dusetzina SB, Kim DD, Leech AA. Medicare Part D coverage of antiobesity medications - challenges and uncertainty ahead. *N Engl J Med*. 2023;388(11):961-963.
- Novo Nordisk. Label: semaglutide (Wegovy). December 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/15256s005lbl.pdf. Accessed June 5, 2023.
- Baig K, Dusetzina SB, Kim DD, Leech AA. Medicare Part D coverage of antiobesity medications - challenges and uncertainty ahead. *N Engl J Med*. 2023;388(11):961-963.
- Sharretts J. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 215256Orig1s000. Summary Review. NDA 215256, Semaglutide (WEGOVY). PDUFA Goal Date: June 4, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215256Orig1s000SumR.pdf. Accessed June 6, 2023.

com oclusão da veia, que acaba endurecendo e se tornando fibrosa [1].

Dezenas de efeitos adversos graves com lauromacrogol 400 na França, incluindo uma morte após escleroterapia para varizes. A ANSM publicou vários estudos nacionais de farmacovigilância e avisos sobre esses agentes desde 2008 [1,2]. O último desses estudos abrangeu o período de 2017 a 2021. Em resposta a uma solicitação da Prescrire, a ANSM nos enviou seu relatório sobre esse estudo, os detalhes dos casos individuais registrados no banco de dados nacional de farmacovigilância da França desde janeiro de 2012 e a análise mais recente de especialistas sobre casos de preocupação especial [2].

O relatório de estudo de farmacovigilância analisou 43 casos de efeitos adversos, obtidos do banco de dados de farmacovigilância da França e de empresas farmacêuticas que comercializam esses

esclerosantes. 41 desses casos ocorreram com o lauromacrogol 400. Em dezembro de 2021, uma mulher de 41 anos de idade, sem fatores de risco específicos, morreu de parada cardiorrespiratória alguns minutos após receber uma injeção de lauromacrogol 400 [1].

Trombose venosa profunda, embolia pulmonar, derrame cerebral. Foram identificados 17 casos de tromboembolismo venoso, incluindo 15 com lauromacrogol 400: 8 casos de trombose venosa profunda, 5 de embolia pulmonar e 5 de trombose venosa superficial. A situação para a qual o esclerosante foi usado estava em conformidade com o resumo francês das características do produto (SmPC) em todos os 14 casos para os quais essa informação foi fornecida. Por exemplo, uma mulher de 68 anos de idade foi hospitalizada após desenvolver dispneia em repouso causada por trombose venosa profunda e embolia pulmonar, 3 dias após ser submetida à escleroterapia com lauromacrogol 400 em ambas suas pernas [2].

O acidente vascular cerebral (AVC) e os ataques isquêmicos transitórios (AITs) são outros efeitos adversos conhecidos com esses produtos (1-4). Dois derrames foram relatados com o lauromacrogol 400, um dos quais ocorreu dentro de 10 minutos após a injeção. Quatro mortes e seis casos de parada cardíaca reanimada já haviam sido identificados em iterações anteriores desse estudo nacional de farmacovigilância, abrangendo períodos de tempo anteriores (1). Os autores do relatório do estudo apontaram (tradução nossa): "Como no relatório anterior, havia muito poucos eventos relatados e muitos dados faltantes para estabelecer se o risco é dependente da dose ou é maior com a opção de espuma" [1,2].

Os mecanismos propostos são vasoespasmo ou migração do produto ou resíduos celulares para a circulação pulmonar através do lado direito do coração ou através de um forame oval patente (um orifício entre os átrios esquerdo e direito, presente em 20% a 35% dos adultos) (3). Além disso, a lesão endotelial ativa as vias de coagulação [2].

Arritmias e parada cardíaca. Sete casos de arritmia cardíaca foram relatados na França com lauromacrogol400, incluindo duas paradas cardíacas ressuscitadas: uma em um homem de 37 anos de idade imediatamente após a injeção do agente para tratar varizes, e a outra em um homem de 39 anos de idade que estava sendo tratado de uma varicocele, precedida por bradicardia grave. Quatro outros casos de bradicardia grave foram relatados em três homens em tratamento para varicocele e em uma criança de 5 anos de idade que estava sendo tratada de uma malformação vascular [2].

Necrose da pele. Dois casos de necrose da pele ao redor do local da injeção foram relatados após a administração de lauromacrogol 400, um dos quais cobriu uma área grande (30 cm por 15 cm) da coxa do paciente e levou vários meses para curar

(2). O relatório do estudo afirmou que (tradução nossa) "há várias explicações possíveis para a necrose da pele além da injeção intra-arterial: (...) vasoespasmo de reflexo veno-arterial resultando em oclusão arterial" [2].

Às vezes, pelo uso off-label. Uma análise de 1.227 relatos de efeitos adversos relacionados a esclerosantes venosos no banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), 472 dos quais incluíam a indicação, detectou sinais de segurança com o lauromacrogol 400 para distúrbios visuais e neurológicos (55 casos, incluindo 7 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e 4 AITs), arritmias cardíacas (incluindo 13 paradas cardíacas), trombose venosa profunda (52 casos, incluindo 18 casos de embolia pulmonar), necrose da pele e distúrbios alérgicos (incluindo 20 casos de choque anafilático).

Essa análise sugeriu um risco maior de efeitos adversos graves quando os esclerosantes são usados para tratar malformações vasculares (17 casos graves e 2 mortes em 37 casos relatados) do que quando são usados para doença venosa crônica (163 casos graves e 10 mortes em 435 casos relatados) [1,5,6]. Esses agentes esclerosantes não são autorizados para o tratamento de varicocele ou malformações vasculares na França.

NA PRÁTICA A injeção de um agente esclerosante na veia pode ter efeitos adversos em locais distantes. Eles são raros, mas potencialmente graves e desproporcionais aos benefícios esperados do tratamento. Esses riscos devem ser levados em conta ao considerar os benefícios e os danos da escleroterapia para varizes. As meias de compressão continuam sendo o tratamento de primeira escolha para as varizes sintomáticas [7].

Referências

1. ANSM "Comité Scientifique Permanent "Thérapie et risque vasculaire" Séance du 3 mars 2022 Conditions d'utilisation des sclérosants veineux dans le cadre de la sclérothérapie" + "Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 25 janvier 2022": 29 pages.
2. ANSM "Courrier à la revue Prescrire dont le rapport d'enquête de pharmacovigilance, les fiches denses des cas d'effets indésirables rapportés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance depuis janvier 2012, le dernier rapport d'analyse de cas marquants" 28 June 2022.
3. Prescrire Editorial Staff "Venous sclerosants: distant ischaemic disorders" Prescrire Int 2011; 20 (117): 155.
4. Prescrire Editorial Staff "Venous sclerotherapy with lauromacrogol 400: thrombosis, ischaemia" Prescrire Int 2014; 23 (147): 70-71.
5. Roselli A et al. "Safety profile of sclerosing agents: an analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database VigiBase" Dermatol Surg 2019; 45: 1517-1528.
6. "Macrogol Lauril Ethers". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London, www.medicinescomplete.com accessed 31 January 2023: 3 pages.
7. Prescrire Rédaction "Varices des membres inférieurs" Premiers Choix Prescrire, updated December 2021: 5 pages.

Inibidores da integração do HIV. **A relação entre a depressão e o comportamento suicida com inibidores da integração do HIV: um estudo global de farmacovigilância**

(Association of depression and suicidal behaviour reporting with HIV integrase inhibitors: a global pharmacovigilance study)

Laure-Hélène Préta, Tomasz Chroboczek, Jean-Marc Treluyer, Laurent Chouchana

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2023; 78(8)1944–1947,

<https://doi.org/10.1093/jac/dkad187>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGs: depressão, ideação suicida, inibidores da integração, reações adversas neuropsiquiátricas

Resumo

Objetivos. Foram levantadas preocupações em relação às reações adversas neuropsiquiátricas de medicamentos inibidores da integração (INSTIs) em pacientes que vivem com HIV. O objetivo deste estudo foi avaliar o risco de depressão e de ideação suicida relatado com INSTIs com base em um banco de dados global de farmacovigilância.

Métodos. Os casos de depressão e de ideação suicida em pacientes tratados com INSTIs foram identificados no banco de dados global da OMS de estudos de caso individuais de segurança, o VigiBase. O risco relatado de depressão e de suicidalidade com INSTIs quando comparado com outras ARVs foi avaliado por meio de análises de desproporcionalidade (abordagem estatística de caso/não caso).

Resultados. Dos 19.991.410 registros durante o período do estudo, 124.184 registros referiam-se a pacientes expostos à ARV, incluindo 22.661 pacientes expostos a um INSTI. Entre os pacientes tratados com um INSTI, foram identificados 547 casos de depressão e 357 casos de ideação suicida. As análises de desproporcionalidade mostraram que a depressão [OR de relato (ROR) 3,6; IC de 95%: 3,2-4,0] e a suicidalidade (ROR 4,7; IC de 95%: 4,1-5,4) foram mais relatadas com o uso de INSTIs em comparação com outros ARVs. Entre os INSTIs, o relato de depressão foi significativamente maior para o bictegravir e o dolutegravir, enquanto o relato de suicídio foi significativamente maior apenas para o dolutegravir.

Conclusões. Nossas descobertas sugerem que a depressão e a ideação suicida são reações adversas a medicamentos de todos os agentes INSTI, especialmente o dolutegravir, que podem ocorrer já nos primeiros meses de terapia.

Uso de inibidores da bomba de prótons e risco de infecções graves em crianças pequenas

(Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children).

Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.

JAMA Pediatr. 2023;177(10):1028–1038. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGs: inibidores da bomba de prótons, infecções graves em crianças, doença do refluxo gastroesofágico

Resumo

Importância: O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) pode levar a infecções por alteração da microbiota ou da ação direta no sistema imunológico. Porém, apenas alguns estudos foram conduzidos em crianças, com resultados conflitantes.

Objetivo: Avaliar as relações entre o uso de IBP e infecções graves em crianças, em geral e por local de infecção e patógeno.

Desenho, ambiente e participantes: Este estudo de coorte de abrangência nacional foi baseado no Registro EPI-MERES Mãe-Filho criado a partir do Sistema de Dados de Saúde da França (SNDS). Incluímos todas as crianças nascidas entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2018 que receberam tratamento para a doença do refluxo gastroesofágico ou outros transtornos relacionados ao ácido gástrico, ou seja, IBPs, antagonistas do receptor de histamina 2 ou antiácidos/alginato. A data índice foi definida como a primeira data em que qualquer um desses medicamentos foi dispensado. As crianças foram acompanhadas até a admissão no hospital por infecção grave, perda de acompanhamento, morte ou 31 de dezembro de 2019.

Exposição de IBP ao longo do tempo.

Principais resultados e medidas: As relações entre infecções graves e o uso de IBP foram estimadas por razões de risco ajustadas (aHRs) e intervalos de confiança de 95% usando modelos Cox. O uso de IBP foi introduzido como variável no tempo. Foi aplicada uma diferença de 30 dias para minimizar a causalidade reversa. Os modelos foram ajustados para dados sociodemográficos, características da gravidez, comorbidades infantis e utilização de serviços de saúde.

Resultados: A população do estudo foi composta por 1 262 424 crianças (mediana [IQR] de acompanhamento, 3,8 [1,8-6,2] anos), incluindo 606 645 que receberam IBP (323 852 do sexo masculino [53,4%]; mediana [IQR] de idade na data do índice, 88 [44-282] dias) e 655 779 que não receberam IBP (342 454 do sexo masculino [52,2%]; mediana [IQR] de idade, 82 [44-172] dias). A exposição a IBP foi associada a um risco maior de infecções graves em geral (aHR, 1,34; IC 95%, 1,32-1,36). Também foram observados riscos aumentados para infecções no trato digestivo (aHR, 1,52; 95% CI, 1,48-1,55); ouvido, nariz e garganta (aHR, 1,47; 95% CI, 1,41-1,52); trato respiratório inferior (aHR, 1,22; 95% CI, 1,19-1,25); rins ou trato urinário (aHR, 1,20; IC de 95%, 1,15-1,25); e sistema nervoso (aHR, 1,31; IC de 95%, 1,11-1,54) e para ambas infecções bacterianas (aHR, 1,56; IC de 95%, 1,50-1,63) e virais (aHR, 1,30; IC de 95%, 1,28-1,33).

Conclusões e Relevância: Neste estudo, o uso de IBP foi associado a um maior risco de infecções graves em crianças

pequenas. Os inibidores da bomba de prótons não devem ser usados sem uma indicação clara nessa população.

Isotretinoína e outros retinoides: hiperostose esquelética difusa idiopática

(Isotretinoin and other retinoids: diffuse idiopathic skeletal hyperostosis)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 158-159

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Tags: Hiperostose Esquelética Idiopática, Isotretinoína, distúrbios ósseos, calcificação de tendões,

O tratamento com retinoides, como a isotretinoína, pode causar hiperostose espinhal dolorosa e, às vezes, debilitante. Se os pacientes desenvolverem dor incomum, especialmente se forem jovens, é aconselhável descobrir se eles estão tomando um retinoide e considerar a interrupção do tratamento antes que os distúrbios ósseos piorem e ocorram complicações.

A Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (DISH) geralmente descreve a produção excessiva de tecido ósseo ou calcificação, envolvendo principalmente os ligamentos da coluna vertebral ou as regiões onde os tendões, ligamentos e cápsulas articulares se ligam ao osso. As causas da hiperostose são pouco conhecidas. Vários fatores parecem desempenhar um papel em seu início, incluindo fatores mecânicos (uso repetitivo das articulações), exposição prolongada ao flúor ou à vitamina A (também chamada de retinol) e distúrbios metabólicos, como obesidade ou diabetes [1].

Entre seus muitos efeitos adversos, a isotretinoína, um retinoide derivado da vitamina A, usado por via oral ou tópica na acne grave, expõe os pacientes ao risco de hiperostose, calcificação de tendões e ligamentos e fechamento prematuro das epífises [2,3]. Na França, a dose diária recomendada de isotretinoína oral é de entre 0,5 e 1 mg/kg [2].

Quais são os sintomas e as consequências clínicas da hiperostose associada ao uso da isotretinoína ou de outros retinoides?

Este artigo resume as principais descobertas de nossa pesquisa literária por respostas a essa pergunta.

Às vezes, dor debilitante e mobilidade reduzida. Vários casos de hiperostose foram relatados desde a década de 1980 em crianças e adultos jovens tratados com isotretinoína oral por vários meses ou até mesmo vários anos em doses diárias que variam de 0,2 mg/kg a 4 mg/kg [4-7]. Os pacientes relataram: rigidez matinal; dor no pescoço; dor torácica ou lombar; dor no ponto de inserção do tendão de Aquiles; distúrbios neurológicos como parestesia, perda sensorial e problemas com a função e a coordenação motora [4,6,7].

Por exemplo, um homem de 38 anos de idade, que tomava 10 mg de isotretinoína por dia durante 7 anos, se queixou de dor e de rigidez no pescoço, de dificuldades para caminhar e de dor nas articulações. Estudos radiográficos mostraram estreitamento do espaço entre duas vértebras cervicais devido à ossificação do ligamento longitudinal posterior, levando ao estreitamento do canal espinhal que contém a medula espinhal e nervos. Outros estudos de imagem também mostraram hiperostose das vértebras torácicas e lombares. A interrupção da isotretinoína e o

tratamento cirúrgico da região afetada do canal espinhal aliviaram a dor e as dificuldades motoras do paciente [8].

Em vários casos, as imagens médicas geralmente revelam hiperostose associada aos sintomas observados, mas às vezes também em lugares assintomáticos [4,6-9].

Até mesmo com doses relativamente baixas. Uma análise do banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde em 2020 identificou 21 relatos de hiperostose associados à isotretinoína [5]. Metade dos pacientes tinha menos de 31 anos de idade, e homens e mulheres estavam igualmente representados. A duração média do tratamento foi de 4 meses (intervalo: 40 dias a 5 anos), e metade dos pacientes estava tomando menos de 30 mg de isotretinoína por dia.

Também com outros retinoides. Casos de hiperostose foram relatados com outros retinoides, como acitretina oral, alitretinoína oral, etretinato oral e tretinoína (via de administração não especificada) [9-12]. A acitretina, usada principalmente na psoríase, é conhecida por expor adultos ao risco de dores ósseas, articulares ou musculares; distúrbios de ossificação; e estreitamento ou destruição do espaço do disco cervical. Por exemplo, um homem de 77 anos de idade, tratado com acitretina para um linfoma cutâneo de células T (micose fungóide), relatou que desenvolveu rigidez e dor cada vez mais incapacitantes na coluna e no quadril esquerdo ao longo de três anos de tratamento. Os exames de imagem mostraram extensa ossificação ao longo do ligamento longitudinal anterior, que não estava presente no início do tratamento. Depois de parar de tomar acitretina, a cirurgia para remover as projeções ósseas e substituir o quadril afetado proporcionou alívio [12].

Crianças tratadas com acitretina podem desenvolver distúrbios ósseos, como fechamento prematuro da epífise, hiperostose esquelética e calcificação extra óssea [2, 9-11,13].

Possivelmente também com retinoides tópicos. Os medicamentos aplicados topicamente são absorvidos e entram na corrente sanguínea em quantidades que variam muito entre os pacientes e as condições de aplicação. Como resultado, podem ocorrer efeitos adversos em outras partes do corpo e interações medicamentosas, com frequência variável [14].

Como a isotretinoína e a tretinoína podem provocar hiperostose quando tomadas por via oral, é plausível que elas possam ter o mesmo efeito adverso, sob certas condições, quando aplicadas à pele, e que os retinoides tópicos adapaleno e trifaroteno também possam induzir a hiperostose [15]. Nossa análise da literatura não identificou nenhum caso de hiperostose atribuído a um retinoide aplicado na pele.

Efeitos semelhantes aos da vitamina A. O mecanismo pelo qual a hiperostose é induzida não é claro. A atividade anormal dos osteoblastos em determinadas partes do corpo parece desempenhar um papel importante. Além disso, sabe-se que o uso prolongado de retinoides tem os mesmos efeitos sobre os ossos que a intoxicação por vitamina A. O efeito da vitamina A na formação óssea varia de acordo com sua concentração no sangue [16,17]. Mas os níveis sanguíneos não são um indicador confiável da quantidade de vitamina A presente no corpo, pois a maior parte dela é armazenada no fígado [4,9,16,17].

NA PRÁTICA Estes dados demonstram que vários retinoides podem provocar hiperostose, mesmo quando usados em doses baixas durante algumas semanas. Quando os pacientes apresentam sintomas sugestivos de lesão na coluna vertebral (ou nas articulações), especialmente se forem jovens, a investigação diagnóstica deve incluir a verificação se eles estão tomando isotretinoína. A descontinuação do medicamento deve evitar a piora dos distúrbios ósseos e o surgimento de complicações.

Referências:

1. Helfgott SM et al. “Diffuse idiopathic skeletal hiperostosis (DISH)” UpToDate. <http://www.uptodate.com> accessed 2 January 2023: 37 pages.
2. “RCP-Procuta” 8 April 2022 + “RCP-Soriatane” 29 October 2019.
3. Prescrire Rédaction “Isotretinoïne orale” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
4. Zhao S et al. “Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and isotretinoin in cystic acne” BMJ Case Rep 2015; online: 3 pages.

5. Tahri D et al. “Correspondence” Joint Bone Spine 2020; 87 (5): 521-522.
6. DiGiovanna JJ “Isotretinoin effects on bone” J Am Acad Dermatol 2001; 45 (5): S176-S182.
7. Barceló MI et al. “Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a young woman treated with isotretinoin” Clin Rheumatol 2020; online: 2 pages.
8. Pijnenburg L et al. “Cervical myelopathy revealing a unique case of retinoid hyperostosis” Joint Bone Spine 2019; 86 (5): 647-649.
9. Pijnenburg L et al. “Correspondence” Joint Bone Spine 2020; 87 (5): 523-524.
10. “Acitretin”+“Isotretinoïn”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. <http://www.medicinescomplete.com> accessed 3 January 2023: 26 pages.
11. Prescrire Rédaction “Acitrétine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
12. Gour-Provençal G et al. “Severe acitretin-induced diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report” J Int Med Res 2020; 48 (10): 6 pages.
13. US FDA “Full prescribing information-Soriatane” September 2017: 96 pages.
14. Prescrire Rédaction “Acné” Premiers Choix Prescrire, updated December 2021: 4 pages.
15. Prescrire Rédaction “Rétinoïdes en application cutanée” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
16. Henning P et al. “Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling” Front Endocrinol 2015; 6: 13 pages.
17. Pazirandeh S et al. “Overview of vitamin A” UpToDate. <http://www.uptodate.com> accessed 2 January 2023: 31 pages.

Montelukast: Pesadelos (*Montelukast: nightmares*)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 159

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Tags: Montelukaste, reações adversas ao Montelukaste, pesadelos, ideia suicida

O montelukaste (Singular^o e outras marcas) é um antagonista de leucotrienos, tomado via oral na asma [1]. O montelukaste é conhecido por provocar transtornos psiquiátricos [1,2].

Em 2022, uma equipe sueca identificou relatos de pesadelos relacionados ao montelukaste, registrados no banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) [3]. Eles analisaram 1.118 relatos que continham informações úteis sobre a natureza dos pesadelos. O montelukaste foi o único medicamento suspeito em 97% dos casos. Metade dos relatórios em que a gravidade foi classificada foi considerada grave. 111 pacientes tiveram pensamentos suicidas, 11 tentaram suicídio e 5 morreram por suicídio. 45 pacientes foram internados. Dois terços dos relatos envolveram crianças, sendo que a faixa etária de 5 a 10 anos foi a que mais contribuiu com casos.

Outros efeitos adversos foram relatados em conjunto com pesadelos na maioria dos casos: o comportamento agressivo foi mais comum em crianças com idade entre 2 e 10 anos, e ansiedade e depressão em adolescentes e adultos. Os pesadelos começaram dentro de 3 dias após o primeiro uso do montelukaste em metade dos relatos. Em 90% dos casos para os quais o resultado foi relatado, os pesadelos cessaram alguns dias a algumas semanas após a interrupção do montelukaste. Eles voltaram a ocorrer em 32 dos 44 pacientes que posteriormente

retomaram o tratamento. Em uma criança, o montelukaste foi reintroduzido três vezes, com recorrência dos pesadelos todas as vezes.

As narrativas foram analisadas para descrever os pesadelos com mais detalhes. Os pesadelos de algumas crianças resultavam em medo extremo de dormir ou de ficarem sozinhas. Outras ficavam sonâmbulas ou falavam, brigavam ou tentavam machucar a si mesmas enquanto dormiam. Muitas permaneciam confusas ou em pânico ao acordar, e algumas não reconheciam mais seus pais. Às vezes, só se suspeitava do papel do montelukaste após a interrupção do tratamento, quando os pesadelos haviam cessado. Por exemplo, uma criança teve pesadelos associados ao montelukaste durante 5 anos, entre os 2 e os 7 anos de idade.

NA PRÁTICA Às vezes, leva muito tempo para identificar uma ligação entre pesadelos e um medicamento, como foi o caso do montelukaste. Ao prescrever e dispensar esse medicamento, é útil alertar os pacientes e seus cuidadores sobre a possibilidade de ocorrência de tais distúrbios. Quando ocorrerem pesadelos, é útil que os pacientes tenham em mente que o montelukaste pode ser o responsável e considerem a possibilidade de parar de tomar ou de substituir o medicamento.

Referências

1. Prescrire Rédaction “Montélukast” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

2. Prescrire Rédaction “Fiche E19b. Cauchemars médicamenteux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

3. Watson S et al. “Montelukast and nightmares: Further characterization using data from Vigibase” Drug Saf 2022; 45 (6): 675-684.

Valproato: avaliação da exposição paterna e do risco de alterações do neurodesenvolvimento em crianças

(Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños)

AEMPS, 10 de agosto de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/valproato-evaluacion-de-la-exposicion-paterna-y-riesgo-de-alteraciones-del-neurodesarrollo-en-ninos/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Tags: Valproato, Desenvolvimento neurológico em crianças, Uso seguro de Valproato, Malformações neurológicas

- Os resultados de um estudo sugerem um aumento no risco de alteração do neurodesenvolvimento em crianças cujos pais foram tratados com valproato, em comparação com outras alternativas, nos três meses anteriores à concepção.
- O estudo apresenta algumas limitações, cujo impacto sobre a validade dos resultados ainda é desconhecida.
- O PRAC solicitou informações adicionais às empresas farmacêuticas para avaliar a robustez dos dados e tratar os erros detectados, a fim de emitir conclusões finais e recomendações pertinentes.

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) informa aos profissionais de saúde e ao público que os resultados preliminares do estudo EUPAS34201 sugerem um risco maior de comprometimento do desenvolvimento neurológico em crianças cujos pais foram tratados com valproato¹ em comparação com pais tratados com outros medicamentos antiepilépticos (lamotrigina ou levetiracetam) nos 3 meses anteriores à concepção.

O Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC, siglas em inglês) da Agência Europeia de Medicamentos (AEM) está avaliando os resultados desse estudo observacional retrospectivo realizado em vários registros nos países escandinavos (Dinamarca, Noruega e Suécia).

O PRAC solicitou informações adicionais às empresas farmacêuticas para avaliar a robustez dos dados, tendo identificado algumas limitações cujo impacto nos resultados ainda é desconhecido.

Enquanto se esperam as conclusões finais, como medida de precaução, a AEMPS recomenda que os profissionais de saúde e os pacientes homens em tratamento com medicamentos contendo valproato e seus derivados tenham em conta as seguintes considerações.

A AEMPS irá comunicar qualquer nova informação relevante sobre este assunto.

Informação para profissionais sanitários

- Informe aos pacientes homens em tratamento com valproato de que existe um estudo em andamento que sugere que o uso de esses medicamentos nos 3 meses prévios à concepção, poderiam expor a criança a um possível risco de transtornos em seu neurodesenvolvimento.
- Avalie a necessidade de implementar medidas contraceptivas adequadas.

Informações para pacientes. Se você é homem ou adolescente do sexo masculino e está sendo tratado com valproato:

- Não interrompa o tratamento sem antes falar com seu médico, já que os sintomas de sua doença podem reaparecer.
- Avalie com seu médico a necessidade de implementar medidas anticoncepcionais eficazes.
- Comunique ao seu médico caso esteja pensando em ter um filho.

Antecedentes

Os medicamentos que contêm valproato e seus derivados são indicados no tratamento da epilepsia e como segunda opção nos episódios maníacos do transtorno bipolar.

Os efeitos teratogênicos em caso de exposição materna são amplamente conhecidos e existem medidas preventivas para evitar a exposição materna durante a gravidez (veja as notas informativas de segurança publicadas pela AEMPS: MUH (FV), 3/2018 e MUH (FV), 10/2018).

No ano de 2018, após uma reavaliação em toda a Europa da relação risco/benefício desses medicamentos, as empresas farmacêuticas foram solicitadas a realizarem vários estudos para caracterizarem melhor os riscos associados ao uso desses medicamentos.

Um desses estudos tem como objetivo avaliar o risco de malformações e alterações no neurodesenvolvimento em crianças cujos pais haviam sido expostos ao valproato ou seus derivados antes da concepção.

Interações

Cimetidina. **Interações medicamentosas importantes para o medicamento supressor de ácido estomacal Cimetidina**
(*Important Drug Interactions for the Stomach-Acid-Suppressing Drug Cimetidine*)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

Tags: Cimetidina, interações medicamentosas, síndrome de Zollinger-Ellison, doença do refluxo gastroesofágico

Pacientes que estejam tomando cimetidina (genérico com receita médica; TAGAMET HB e genéricos de venda livre) devem estar cientes de que ela tem interações clinicamente importantes e potencialmente perigosas com muitos outros medicamentos.

A cimetidina é um medicamento supressor da acidez estomacal que foi aprovado pela primeira vez pela Food and Drug Administration em 1977. Ela pertence à família de medicamentos chamados de bloqueadores de receptores de histamina-2 [1]. A cimetidina é aprovada para o tratamento de úlceras duodenais e úlceras gástricas benignas, bem como condições causadas pelo excesso de ácido estomacal (como a síndrome de Zollinger-Ellison) ou por um refluxo de ácido do estômago (doença do refluxo gastroesofágico). A cimetidina também está disponível

sem prescrição médica para alívio e prevenção da azia associada à indigestão ou desconforto gástrico[2].

Drogas cujos os efeitos são aumentados pela cimetidina

A cimetidina pode inibir as enzimas hepáticas envolvidas na decomposição de muitos outros medicamentos. Como resultado, o uso concomitante (ao mesmo tempo) da cimetidina com esses outros medicamentos pode aumentar substancialmente os níveis sanguíneos destes medicamentos (consulte a [Tabela 1](#), abaixo, para obter exemplos de medicamentos orais) [3]. A lista desses medicamentos orais inclui medicamentos para depressão, distúrbios do ritmo cardíaco, hipertensão (pressão alta), asma e malária.

Para alguns desses medicamentos, o risco de toxicidade é tão grande que eles não devem ser tomados nunca concomitantemente com a cimetidina.

Tabela 1. Exemplos de Medicamentos de Via Oral Cujos Efeitos Podem ser Aumentados pela Cimetidina[4,5]

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe do Medicamento
alprazolam*	Xanax, Xanax XR	Benzodiazepínico
amiodarona**	Pacerone	Medicamento para distúrbio de ritmo cardíaco
chloroquina**	Somente Genérico	Medicamento anti-malária
diltiazem**	Cardizem, Cartia XT, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de Canal de Cálcio
duloxetina***	Cymbalta	Antidepressivo
flecainida	Somente Genérico	Medicamento para ritmo cardíaco anormal
hidroxicloroquina	Plaquenil	Medicamento para malária, artrite reumatoide e lúpus eritematoso
labetalol	Trandate	Bloqueador beta (e alpha)
lomitapida***	Juxtapid	Medicamento que diminui o colesterol
metronidazola**	Flagyl	Medicamento Antibiótico
nifedipina	Procardia, *** Procardia XT**	Bloqueador de canal de cálcio para angina e hipertensão
fenitóina	Dilantin, Phenytek	Medicamento anti-convulsão
propranolol	Hemangeol, Inderal LT, Innopran XL	Bloqueador Beta
quinidina**	Somente Genérico	Medicamento para distúrbio de ritmo cardíaco
teofilina**	Elixophyllin, Theo-24	Medicamento para Asma
tizanidina**	Zanaflex	Medicamento para espasticidade
varfarina	Jantoven	Anticoagulante
zaleplon***	Sonata	Pílula para sono Z-Drug

*Designado como Não Usar exceto para transtorno do pânico pela Worst Pills, Best Pills News

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

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

Efeitos adversos notáveis devidos à interações medicamentosas com cimetidina [6-8]

Anormalidades fatais de ritmo cardíaco Alguns medicamentos, quando tomados concomitantemente com a cimetidina, podem causar eventos cardiovasculares adversos graves, incluindo o prolongamento do intervalo QT. O prolongamento do intervalo QT é uma alteração na atividade elétrica do coração que pode levar a um distúrbio do ritmo cardíaco chamado *torsade de*

pointes, que pode causar uma parada cardíaca e morte súbita. Esses medicamentos incluem citalopram (CELEXA), dofetilida (TIKOSYN) e pimozida (somente genérico).

Depressão Respiratória. O uso concomitante de cimetidina com opioides, como com a oximorfona (somente genérico), meperidina (somente genérico) ou morfina (MS CONTIN), pode aumentar os efeitos desses medicamentos e levar a um risco

aumentado de depressão do sistema nervoso central e de depressão respiratória.

Retenção urinária. Quando tomada concomitantemente com antidepressivos tricíclicos - incluindo amitriptilina (somente genérico), amoxapina (somente genérico), desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SILENOR) ou imipramina (TOFRANIL) — a cimetidina pode aumentar os níveis sanguíneos desses medicamentos. O aumento dos níveis destes medicamentos no sangue pode causar sintomas como visão embaçada, boca seca e retenção urinária (incapacidade de

esvaziar completamente a bexiga).

Medicamentos cujos efeitos são diminuídos pela cimetidina

Como a cimetidina reduz a quantidade de ácido estomacal, ela também pode alterar a forma como alguns medicamentos são absorvidos e pode torná-los menos eficazes (consulte a [Tabela 2](#), abaixo). Exemplos incluem medicamentos usados para tratar infecções por fungos ou infecções virais, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca e medicamentos que previnem a agregação plaquetária.

Tabela 2- Exemplos de Medicamentos de Via Oral cujos efeitos podem ser diminuídos pela Cimetidina.[9]

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe do medicamento
atazanavir	Reyataz	Medicamento antiviral para infecção de HIV
clopidogrel*	Plavix	Medicamento que impede a agregação de plaquetas
itraconazola**	Sporanox, Tolsura	Medicamento Antifúngico
ketoconazola***	Somente Genérico	Medicamento Antifúngico
posaconazola	Noxafil	Medicamento Antifúngico
sparsentan*	Filspari	Bloqueador de receptores de angiotensina

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

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

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

O que você pode fazer

Se você precisar de tratamento com cimetidina, revise todos os seus outros medicamentos com seu médico para identificar interações medicamentosas que sejam potencialmente significativas. Se estiver tomando um medicamento que interage com a cimetidina, seu médico poderá recomendar parar de tomar ou o ajustar a dosagem do medicamento que interage ou poderá aconselhá-lo a tomar um medicamento diferente da cimetidina para sua condição. Esteja ciente de que medicamentos não listados neste artigo também podem ter interações perigosas com a cimetidina.

Referências

1. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?se tid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 6, 2023.
2. Medtech Products. Label: cimetidine (TAGAMET). Accessed May 24, 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?se tid=e6401e0a-8612-42e8-bf89-2d67243f28dc&type=display>. Accessed June 6, 2023.
3. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?se>

4. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “Cimetidine.” Accessed June 6, 2023.
5. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?se tid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 6, 2023.
6. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “Cimetidine.” Accessed June 6, 2023.
7. Medscape. cimetidine (Rx). <https://reference.medscape.com/drug/tagamet-cimetidine-341984#0>. Accessed June 6, 2023.
8. Mylan Pharmaceuticals. Label: cimetidine. July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?se tid=06c0a509-026f-44e0-9975-a94a8de51d43&type=display>. Accessed June 6, 2023.
9. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “Cimetidine.” Accessed June 6, 2023.

Diltiazem + um anticoagulante de ação direta: sangramento grave (*Diltiazem + a direct-acting anticoagulant: serious bleeding*)

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 189

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

Tag: Diltiazem, apixabana, rivaroxabana, risco de sangramento, interações medicamentosas

Um estudo de financiamento público, publicado em 2022, usou dados de uma organização de saúde dos EUA para investigar a ligação entre o uso concomitante de um anticoagulante de ação direta + o bloqueador de canal de cálcio diltiazem e o risco de

sangramento grave [1]. O diltiazem é um inibidor da glicoproteína-P e, portanto, pode levar à exposição excessiva a substratos da glicoproteína-P, como apixabana (Eliquis^o), edoxabana (Lixiana^o), rivaroxabana (Xarelto^o) e dabigatran (Pradaxa^o) (2). O diltiazem também inibe a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, o que pode resultar em exposição excessiva a

medicamentos metabolizados por essa isoenzima, como apixabana e rivaroxabana [2].

O estudo incluiu 4.544 adultos com fibrilação atrial que receberam a primeira prescrição de um anticoagulante de ação direta entre 2019 e 2020: apixabana em 2.373 casos, rivaroxabana em 1.583 casos e dabigatrana em 588 casos. Metade dos pacientes foi acompanhada por mais de 6 meses após o início do tratamento anticoagulante.

15% dos pacientes estavam tomando diltiazem no momento do início do tratamento com o anticoagulante de ação direta. Outros 5% começaram a tomar diltiazem durante o período seguinte de acompanhamento.

Nos pacientes tomando rivaroxabana, o uso concomitante de diltiazem dobrou aproximadamente o risco de sangramento grave (por exemplo, hemorragia intracraniana): razão de risco ajustada (aHR) 2,1; intervalo de confiança de 95% (95CI) 1,0-4,2. Nos pacientes tomando apixaban, o uso concomitante de diltiazem aumentou esse risco em cerca de três vezes (aHR 3,1; IC95% 1,5-3,3). O resultado para o grupo muito menor de usuários de dabigatrana é impreciso demais (IC95% 0,03-2,00) para determinar se também apresenta esse risco.

A dose do anticoagulante de ação direta recebida cumpriu as recomendações das informações de prescrição completas dos

EUA em 86% dos casos, levando em conta a função renal dos pacientes.

A partir do início de 2023, os SmPCs europeus e franceses para medicamentos que contêm diltiazem, edoxaban ou rivaroxaban não mencionam o risco da interação destes anticoagulantes com o diltiazem; os do apixaban descrevem uma interação fraca, já que o diltiazem não é considerado um inibidor forte da CYP3A4 ou da glicoproteína-P [2-4].

NA PRÁTICA A potência de um inibidor de enzima é um conceito relativo. Se um paciente estiver tomando um anticoagulante de ação direta, como apixabana ou rivaroxabana, é preciso ter um grande cuidado ao considerar a adição de diltiazem ou de qualquer outro inibidor enzimático, especialmente porque o nível de anticoagulação não pode ser avaliado por meio do INR, como é o caso dos antagonistas da vitamina K.

Referências

1. Xu Y et al. "Concomitant use of diltiazem with direct oral anticoagulants and bleeding risk in atrial fibrillation" J Am Heart Assoc 2022; 11:36 pages.
2. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs calciques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. European Commission "SmPC-Eliquis" 17 February 2022 + "SmPC-Xarelto" 27 August 2021 + "SmPC-Lixiana" 3 December 2021.
4. ANSM "RCP-Tildiem" 2 November 2021.

O Efeito da combinação de diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e anti-inflamatórios não esteroides ou metamizol (*triple whammy*) na hospitalização por lesão renal aguda: Um estudo de caso e controle aninhado. (*Effect of the combination of diuretics, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs or metamizole (triple whammy) on hospitalisation due to acute kidney injury: A nested case-control study*).

Calvo, DM, Saiz, LC, Leache, L, et al.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023; 32(8): 898-909. doi:10.1002/pds.5621

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGs: Lesão renal aguda, interações medicamentosas, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, diuréticos, metamizol, hospitalização por lesão renal aguda

Resumo

Propósito: O uso concomitante de diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou metamizol, conhecido como "triple whammy" (TW), foi associado a um risco maior de lesão renal aguda (LRA). No entanto, ainda há incertezas sobre seu impacto na hospitalização e na mortalidade. O objetivo do estudo foi analisar a associação entre a exposição à TW e o risco de hospitalização por LRA, mortalidade por todas as causas e a necessidade de terapia de substituição renal (TSR).

Métodos: Um estudo de caso-controle aninhado em uma coorte de adultos expostos a pelo menos um diurético ou inibidor do SRAA entre 2009 e 2018 foi realizado dentro do Banco de Dados de Pesquisa Farmacoepidemiológica para Sistemas de Saúde Pública (BIFAP). Os pacientes hospitalizados por LRA entre 2010 e 2018 (casos) foram comparados com até 10 pacientes da mesma idade, sexo e região da Espanha que não

havam sido hospitalizados por LRA na data de hospitalização por LRA do caso correspondente (controles). A associação entre a de exposição à TW e a de não exposição à TW e as variáveis dos resultados foram analisadas por meio de modelos de regressão logística.

Resultados: Um total de 480.537 participantes foram incluídos (44.756 casos e 435.781 controles) (idade média: 79 anos). O risco de hospitalização por LRA foi significativamente maior entre aqueles expostos à TW [razão de chances ajustada (aOR) 1,36, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,32-1,40], sendo maior com a exposição atual (aOR 1,60, IC95% 1,52-1,69) e prolongada (aOR 1,65, IC95% 1,55-1,75). Não foi encontrada nenhuma associação significativa com a necessidade de TRR (Terapia de reposição renal). Inesperadamente, a mortalidade foi menor naqueles expostos à TW (aOR 0,81, IC95% 0,71-0,93), o que pode ser influenciado por outras causas.

Conclusão: A vigilância deve ser aumentada quando diuréticos, inibidores do SRAA e AINEs ou metamizol forem usados concomitantemente, especialmente em pacientes de risco, como idosos.

Ibuprofeno + codeína no mesmo comprimido: efeitos adversos renais e gastrointestinais fatais*(Ibuprofen + codeine in the same tablet: fatal renal and gastrointestinal adverse effects)*

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 188

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)***TAGs: Ibuprofeno, codeína, reações adversas renais, sangramento gastrointestinal, associação de opioides e analgésicos não esteróides**

- O aumento da dose dessa combinação analgésica, devido à dependência e tolerância à codeína, leva à overdose de ibuprofeno, com risco de acidose tubular renal fatal e perfuração ou sangramento gastrointestinal.

Os comprimidos que combinam ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteróide (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug* em inglês), com codeína, um opioide analgésico, são comercializados em vários países da União Europeia [1].

Essa combinação não é mais eficaz do que o ibuprofeno sozinho, mas expõe os pacientes a mais efeitos adversos [2]. De acordo com o resumo francês das características do produto (SmPC), "a menor dose eficaz deve ser usada pela menor duração possível", sem exceder 1200 mg de ibuprofeno e 180 mg de codeína por dia [1].

Em setembro de 2022, o Comitê Europeu de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) aprovou uma adição à seção de efeitos adversos do SmPC e da bula dos produtos que contêm esses dois medicamentos, declarando que hipocalemia grave e acidose tubular renal, às vezes fatal, foram relatadas em pacientes que tomaram a combinação de ibuprofeno + codeína por períodos prolongados em superiores às recomendadas. Esses efeitos adversos foram geralmente identificados em pacientes que apresentavam níveis reduzidos de consciência e fraqueza generalizada.

Elas podem ser atribuídas a uma overdose de ibuprofeno em pacientes que aumentam a dose da combinação ibuprofeno + codeína, muitas vezes devido à dependência e tolerância ao componente da codeína. Outros efeitos adversos conhecidos dos NSAIDs também foram relatados nesse contexto, como insuficiência renal, perfuração ou hemorragia gastrointestinal e anemia grave [3-6].

Progresso insuficiente contra doenças hepáticas causada por produtos de combinação paracetamol/opiídeo*(Insufficient Progress Against Liver Disease From Acetaminophen/Opioid Combination Products)*

Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)***TGAs: Associação de paracetamol e opioides, hepatotoxicidade do paracetamol, reações adversas hepáticas, uso seguro do paracetamol**

O paracetamol (TYLENOL) é o analgésico mais usado do mundo. Ele é aprovado nos Estados Unidos como medicamento de prescrição e para uso livre. A dose segura varia entre os indivíduos devido a fatores como idade, nutrição e quantidade de álcool consumida. O paracetamol, entretanto, pode causar danos ao fígado devido à estreita faixa de segurança entre o efeito terapêutico e sua toxicidade. A cada ano, o paracetamol é responsável por 2.600 hospitalizações e 500 mortes nos Estados Unidos; metade delas são overdoses não intencionais. É a causa mais comum de transplante de fígado [1].

Em alguns países europeus, os produtos que combinam ibuprofeno + codeína estão disponíveis sem receita médica. Isso levou o PRAC a recomendar que todos os produtos em questão estejam disponíveis apenas com prescrição médica em todos os estados-membros [3].

NA PRÁTICA A combinação de codeína com ibuprofeno ou com paracetamol traz o risco de overdose de ibuprofeno ou de paracetamol se o paciente se tornar dependente da codeína. Ao considerar o tratamento combinado da codeína com outro analgésico, é útil discutir com o paciente a duração planejada do tratamento e os riscos associados ao aumento da dose. Outra opção é usar morfina em vez disso, na menor dose eficaz, pois os perigos da codeína não são menores do que os da morfina. Ao se deparar com solicitações repetidas de uma combinação de codeína + ibuprofeno ou paracetamol, é útil abordar o assunto da dependência de codeína com o paciente e estar preparado para se recusar a prescrever ou dispensar o medicamento se o paciente parecer estar em perigo.

Referências

1. ANSM "RCP+notice-Antarène Codéine" 21 April 2021.
2. "Ibuprofène + codéine (Antarène Codéine°). Guère plus efficace que l'ibuprofène seul, davantage de risques" Rev Prescrire 2011; 31 (332): 417.
3. EMA "Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022" 30 September 2022: 6 pages.
4. EMA "Recommendations for update of the product information - PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26-29 September 2022 PRAC meeting" 24 October 2022: 3 pages.
5. ANSM "Codéine-ibuprofène (Antarène Codéine): risque d'atteintes rénales, gastro-intestinales et métaboliques, graves, d'évolution parfois fatale, en cas d'abus et de dépendance à l'Antarène Codéine - lettre aux professionnels de santé" January 2023: 2 pages.
6. "AINS" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Durante anos, os produtos combinados para alívio da dor que contêm paracetamol e opioides foram motivo de preocupação particular. Em janeiro de 2011, depois de anos considerando ações regulatórias, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA limitou a quantidade de paracetamol em medicamentos prescritos, incluindo produtos combinados com opioides, a 325 mg por comprimido; os fabricantes foram obrigados a cumprir a exigência até março de 2014 [2]. A agência também exigiu mudanças na rotulagem, incluindo um aviso de caixa preta sobre o potencial de lesão hepática grave nas informações de prescrição de medicamentos prescritos contendo paracetamol [3].

Um estudo de 2023 do *Journal of the American Medical Association* avaliou os efeitos do mandato da FDA [4]. O estudo comparou as chances de hospitalização envolvendo toxicidade de opioide e paracetamol e a porcentagem de casos de insuficiência hepática aguda de produtos combinados de paracetamol e opioide antes e depois do anúncio da agência. O estudo constatou que a limitação da quantidade de paracetamol nos produtos combinados a 325 mg por comprimido e a inclusão da advertência de caixa preta foram associadas a reduções significativas e persistentes na taxa anual de hospitalizações envolvendo toxicidade por opioides e paracetamol e na proporção anual de casos de insuficiência hepática aguda relacionados à toxicidade por paracetamol e opioides [5]. As reduções, no entanto, foram menores do que se poderia esperar. O estudo não conseguiu determinar se as reduções foram devidas à limitação da dose, às advertências em caixa ou a ambos.

Além disso, o mandato não cobria o paracetamol quando usado isoladamente. Antes do mandato, as chances de hospitalização envolvendo toxicidade do paracetamol isolado vinham diminuindo, mas, de forma preocupante, o mandato foi associado ao aumento das chances de hospitalização por toxicidade no fígado [6].

Toda semana, dezenas de milhões de americanos consomem produtos que contêm paracetamol. Embora as ações da FDA tenham ajudado a reduzir a frequência de danos ao fígado causados por produtos combinados de paracetamol e opioides,

ainda há trabalho a ser feito [7]. A segurança do paracetamol pode ser melhorada com a redução da quantidade consumida. No entanto, analgésicos alternativos também apresentam riscos, como sangramento gastrointestinal e danos renais causados por anti-inflamatórios não esteroides e aspirina. O desenvolvimento de alternativas mais seguras e eficazes pode ser o melhor caminho [8].

Referências

1. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen toxicity. February 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>. Accessed May 8, 2023.
2. Prescription drug products containing acetaminophen: actions to reduce liver injury from unintentional overdose. Fed Regist. 2011;76:2691-2697. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2011-01-14/html/2011-709.htm>. Accessed May 8, 2023.
3. Ibid.
4. Orandi BJ, McLeod C, MacLennan PA, et al. Association of FDA mandate limiting acetaminophen (paracetamol) in prescription combination opioid products and subsequent hospitalizations and acute liver failure. JAMA. 2023;239(9):735-744. doi:10.1001/jama.2023.1080.
5. Ibid.
6. Ibid.
7. Ghany MG, Watkins PB. Moving the needle to reduce acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity. JAMA. 2023;239(9):713-715. doi:10.1001/jama.2023.1002.
8. Ibid.

Precauções

Início abrupto do tratamento com alopurinol: reações cutâneas graves

(Starting allopurinol treatment too abruptly: severe cutaneous reactions)

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 216

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Alopurinol, Reações cutâneas graves, Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Doença renal crônica

Em 2022, um estudo examinou o risco de reações cutâneas graves, como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, em pacientes que tinham recentemente começado o tratamento com *alopurinol*. Foi baseado em dados hospitalares e de prescrição da província canadense de Ontário, no período de 2008 a 2019 [1]. Foram incluídos cerca de 47.000 pacientes que receberam uma primeira prescrição de *alopurinol*, todos com mais de 65 anos de idade e que sofriam de doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 ml/min por 1,73 m²), mas que não estavam recebendo diálise e não haviam sido submetidos a nenhum transplante.

Durante os primeiros 180 dias sob uma prescrição de *alopurinol*, o risco de uma visita ao hospital por uma reação cutânea grave foi maior nos pacientes que iniciaram o tratamento com *alopurinol* com uma dose diária superior a 100 mg (4 por 1.000 pacientes) do que naqueles que começaram com uma dose diária de 100 mg ou menos (1,8 por 1.000 pacientes), ou seja, uma proporção de risco ponderada de 2,3 com um intervalo de confiança de 95% de 1,5 a 3,4. Houve também um aumento

estatisticamente significativo no risco de hospitalização por qualquer causa [2].

Os autores não apresentaram especificamente resultados para pacientes que iniciaram o tratamento com *alopurinol* em uma dose diária de 50 mg ou menos [2].

NA PRÁTICA O *alopurinol* é a primeira escolha quando se toma a decisão de utilizar um medicamento para baixar o ácido úrico (2). Devido ao risco de reações graves de hipersensibilidade, é aconselhável iniciar o *alopurinol* em uma dose baixa e aumentar gradualmente, especialmente em pacientes com insuficiência renal (2). E sempre monitorar a taxa de filtração glomerular e as interações medicamentosas que possam comprometer a função renal.

Referências

1. Bathini L et al. "Initiation dose of allopurinol and the risk of severe cutaneous reactions in older adults with CKD: a population-based cohort study" *Am J Kidney Dis* 2022; 80 (6): 730-739.
2. Prescrire Rédaction "Hypo-uricémiant en prévention des récives de crises de goutte. Quand les crises sont trop fréquentes, faute de mieux, allopurinol malgré ses risques d'hyper sensibilité grave" *Rev Prescrire* 2022; 42 (464): 438-443.

Relação do uso de anticoncepcionais com o desenvolvimento da embolia pulmonar: uma revisão sistemática

Lena, A. P., Brito, R. O., & Paglia, B. A. R

Brazilian Journal of Health Review, 2023; 6(4), 15442–15459.

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61594/44390> (de livre acesso em português)

<https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-116>

Resumo

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). Os trombos que frequentemente são provenientes do sistema venoso profundo acabam tendo a formação de componentes sanguíneos de volume anormal dentro dos vasos, envolvendo a junção de fatores vasculares, celulares e humorais na corrente sanguínea, podendo então se desenvolver em artérias ou veias e como consequência ocorre a obstrução da artéria pulmonar, bloqueando o fluxo de sangue nos pulmões. Já os anticoncepcionais orais são fármacos

utilizados com o intuito de impedir a concepção. Quando associado a fatores de risco, sejam eles congênicos ou adquiridos, favorecem para que fatores etiopatogênicos sejam imprescindíveis para o surgimento da trombose venosa profunda. A associação entre o uso de anticoncepcionais orais combinados e o aumento do risco de trombose venosa profunda é de grande interesse médico e vem sendo demonstrado por diversos estudos epidemiológicos. Nesse caso, esse trabalho aprofunda-se na apresentação dos anticoncepcionais e os seus fatores de risco para o desenvolvimento da embolia pulmonar.

Ácido acetilsalicílico em baixa dose e o risco de Derrame ou de Hemorragia Intracerebral em Idosos Saudáveis: Análise Secundária de um Ensaio Clínico Randomizado (*Low-Dose Aspirin and the Risk of Stroke and Intracerebral Bleeding in Healthy Older People: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*)

Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al.

JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2325803. doi:10.1001/jama-network-open.2023.25803 (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: ácido acetilsalicílico, Hemorragia intracraniana, ASPREE, Acidente vascular cerebral.

Resumo

Importância: O ácido acetilsalicílico em dose baixa tem sido amplamente utilizada para a prevenção primária e secundária de AVC. O equilíbrio entre a possível redução dos eventos de AVC isquêmico e o aumento do sangramento intracraniano não foi estabelecido em idosos.

Objetivo: Estabelecer os riscos de AVC isquêmico e hemorragia intracraniana entre idosos saudáveis que recebem diariamente uma dose baixa de ácido acetilsalicílico.

Desenho, Local e Participantes: Esta análise secundária do ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo Aspirina na Redução de Eventos em Idosos (ASPREE) de ácido acetilsalicílico diária de baixa dose foi conduzida entre pessoas que vivendo em comunidade, na Austrália ou nos EUA. Os participantes eram adultos mais velhos que não sofriam de doença cardiovascular sintomática. O recrutamento ocorreu entre 2010 e 2014, e os participantes foram acompanhados por uma mediana (IQR) de 4,7 (3,6-5,7) anos. Essa análise foi concluída ao longo de agosto de 2021 até março de 2023.

Intervenções: ácido acetilsalicílicodiário com revestimento entérico de 100 mg ou placebo correspondente.

Principais resultados e medidas: O Acidente vascular cerebral (AVC) e a etiologia do AVC foram resultados secundários predeterminados e foram apresentados com foco na prevenção do

evento inicial de AVC ou sangramento intracraniano. Os resultados foram avaliados por uma revisão dos registros médicos.

Resultados: Entre 19.114 idosos (10.782 mulheres [56,4%]; mediana [IQR] de idade, 74 [71,6-77,7] anos), 9.525 indivíduos receberam ácido acetilsalicílico e 9.589 indivíduos receberam placebo. O ácido acetilsalicílico não produziu uma redução estatisticamente significativa na incidência de AVC isquêmico (razão de risco [HR], 0,89; 95% CI, 0,71-1,11). Porém, foi observado um aumento estatisticamente significativo no sangramento intracraniano entre os indivíduos que receberam aspirina (108 indivíduos [1,1%]) em comparação com os que receberam placebo (79 indivíduos [0,8%]; HR, 1,38; IC de 95%, 1,03-1,84). Isso ocorreu por um aumento em uma combinação de sangramento subdural, extradural e subaracnóideo com aspirina em comparação com placebo (59 indivíduos [0,6%] vs. 41 indivíduos [0,4%]; HR, 1,45; IC de 95%, 0,98-2,16). O acidente vascular cerebral hemorrágico foi registrado em 49 indivíduos (0,5%) que receberam aspirina em comparação com 37 indivíduos (0,4%) no grupo placebo (HR, 1,33; 95% CI, 0,87-2,04).

Conclusões e Relevância: Este estudo constatou um aumento significativo no sangramento intracraniano com ácido acetilsalicílico diário em dose baixa, mas nenhuma redução significativa de AVC isquêmico. Essas descobertas podem ter relevância especial para indivíduos mais velhos com tendência a desenvolver sangramento intracraniano após traumatismo craniano.

As proporções de nascimentos a termo ou prematuros tardios após a exposição a corticosteróides pré-natais precoces e resultados: revisão sistemática e meta-análise de 1,6 milhão de bebês

(The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants)

Kiran Ninan, estudante de graduação, Anja Gojic, assistente de pesquisa, Yanchen Wang, estudante de graduação, et al.
BMJ, 2 de agosto de 2023

doi:10.1136/bmj-2023-076035, <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2023-076035> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Nascimento Prematuro, corticosteróides, parto, uso de corticóides em bebês

Resumo

Objetivo: Revisar sistematicamente as proporções de bebês com exposição precoce a corticosteróides pré-natais, mas nascidos a termo ou prematuros tardios, e os resultados a curto e a longo prazo.

Desenho: Revisão sistemática e meta-análise.

Fontes de Dados: Oito bancos de dados consultados entre 1º de janeiro de 2000 e 1º de fevereiro de 2023, refletindo o atendimento perinatal recente, e referências de artigos escolhidos.

Crítérios de elegibilidade para a seleção de estudos: Ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte de base populacional contendo dados sobre bebês com exposição precoce a corticosteróides pré-natais (<34 semanas), porém nascidos a prazo (≥37 semanas), prematuros tardios (34-36 semanas) ou a prazo/prematuros tardios combinados no mesmo estudo.

Extração de dados e síntese: Dois revisores examinaram independentemente os títulos, resumos e artigos de texto completo e avaliaram o risco de viés (ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados e escala de Newcastle-Ottawa para estudos de base populacional). Os revisores extraíram dados sobre populações, exposição a corticosteróides pré-natais e resultados. Os autores analisaram dados de coorte e randomizados separadamente, usando meta-análises de efeitos aleatórios.

Medidas de resultados principais: O resultado primário foi a proporção de bebês com exposição precoce a corticosteróides pré-natais, mas nascidos a prazo. Os resultados secundários incluíram as proporções de bebês nascidos prematuros tardios ou a termo/prematuros tardios combinados após a exposição precoce a corticosteróides pré-natais e os resultados de curto e longo

prazo em comparação com a não exposição nos três momentos gestacionais (a prazo, prematuros tardios, a termo/prematuros tardios combinados).

Resultados: De 14.799 registros, os revisores selecionaram 8815 títulos e resumos não duplicados e avaliaram 713 artigos por completo. Foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados e 10 estudos de coorte com base na população (1,6 milhão de bebês no total). Em ensaios clínicos randomizados e dados de base populacional, ~40% dos bebês com exposição precoce a corticosteróides pré-natais nasceram a termo (segurança baixa ou muito baixa). Entre as crianças nascidas a termo, a exposição precoce a corticosteróides pré-natais versus nenhuma exposição foi associada a riscos maiores de admissão em terapia intensiva neonatal (razão de chances ajustada de 1,49, intervalo de confiança de 95% de 1,19 a 1,86, um estudo, 5330 bebês, segurança muito baixa; risco relativo não ajustado 1,69, intervalo de confiança de 95% 1,51 a 1,89, três estudos, 1.176.022 bebês, I²=58%, τ²=0,01, segurança baixa), intubação (risco relativo não ajustado 2,59, 1,39 a 4,81, efeito absoluto de 7 a mais por 1.000, intervalo de confiança de 95% de 2 a mais a 16 a mais, um estudo, 8.076 bebês, segurança muito baixa, um estudo, 8.076 bebês, segurança muito baixa), redução do perímetro cefálico (diferença média ajustada -0,21, intervalo de confiança de 95% -0,29 a -0,13, um estudo, 183 325 bebês, segurança baixa) e qualquer distúrbio comportamental ou de neurodesenvolvimento de longo prazo em estudos populacionais (por exemplo, qualquer distúrbio comportamental ou de neurodesenvolvimento em crianças nascidas a prazo, razão de risco ajustada 1,47, intervalo de confiança de 95% 1,36 a 1,60, um estudo, 641 487 crianças, segurança baixa)

Conclusões: Cerca de 40% dos bebês expostos a corticosteróides pré-natais precoces nasceram a termo, com resultados adversos associados de curto e longo prazo (segurança baixa ou muito baixa), destacando a necessidade de cautela ao considerar corticosteróides pré-natais.

Dupilumabe: linfoma cutâneo? (Dupilumab: cutaneous lymphoma?)

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 214

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Dupilumabe, linfoma cutâneo, micose fungoide, eczema atópico, Dupixent[®]

- Foram relatados linfomas cutâneos de células T em pacientes que fazem uso de dupilumabe, um imunossupressor autorizado para várias doenças, incluindo eczema atópico. Não se sabe em que medida o dupilumabe está envolvido no surgimento ou na progressão do linfoma cutâneo.

O dupilumabe (Dupixent[®]), um imunossupressor, é um anticorpo monoclonal dirigido contra receptores para interleucina-4 e -13. Ele inibe a via de sinalização dessas citocinas, que estão envolvidas na reação inflamatória. É autorizado principalmente para uso em asma grave e eczema atópico (dermatite atópica) [1,2]. É potencialmente útil para pacientes nos quais o eczema atópico continua a ser muito incômodo após o fracasso dos tratamentos tópicos e da ciclosporina [3].

Em junho de 2022, após um relatório referente a um homem de 47 anos, um centro de farmacovigilância regional francês chamou a atenção para a ocorrência de linfoma cutâneo de células T em pacientes tratados com dupilumabe [4].

As duas principais formas de linfoma de células T cutâneas, síndrome de Sézary e micose fungoide, compartilham alguns sinais clínicos com eczema atópico (eritema, liquenificação, fissuração e prurido), e o diagnóstico diferencial pode ser difícil sem uma biópsia de pele [5].

Cerca de trinta relatos de linfoma cutâneo em 2022. Esse centro de farmacovigilância identificou 13 relatos de linfoma cutâneo de células T, em todo o mundo, em pacientes tratados com dupilumabe. Os pacientes em questão tinham entre 40 e 77 anos de idade, eram principalmente homens (9 casos) e, na maioria das vezes, estavam recebendo dupilumabe para eczema atópico (9 casos), dermatite psoriasiforme (1 caso) ou linfoma cutâneo de células T diagnosticado antes de começar o tratamento com dupilumabe (3 casos) [5,6]. O tempo entre o início do tratamento com dupilumabe e o início ou a progressão do linfoma cutâneo de células T foi entre 1 mês e 27 meses (não registrado para 3 pacientes). Em um dos 13 casos, a síndrome de Sézary foi diagnosticada 2 semanas após começar o tratamento com dupilumabe, o que torna duvidoso o quão envolvido é o medicamento.

Em vários pacientes, foi observada melhora clínica após a descontinuação do dupilumabe.

Dois dos 13 pacientes morreram devido à progressão do linfoma [4,5].

Uma equipe dos EUA identificou publicações relatando linfoma cutâneo que surgiu ou progrediu após a exposição ao dupilumabe [6]. Os 27 casos (incluindo os 13 casos identificados pelo centro de farmacovigilância francês) incluíam 15 homens e 12 mulheres, com idades entre 27 e 77 anos, a maioria dos quais estava sendo tratada para eczema atópico (23 casos). Nenhum deles havia recebido dupilumabe para o tratamento de asma. O tempo médio para o diagnóstico de linfoma após o início da exposição ao dupilumabe foi de cerca de 8 meses.

Foram realizadas biópsias de pele em alguns pacientes, antes ou depois do tratamento com dupilumabe. As 12 biópsias realizadas após o tratamento (após 7,4 meses, em média) mostraram

principalmente um infiltrado dérmico linfo-histiocitário denso e um padrão liquenoide predominante. Essa característica estava ausente nas biópsias realizadas em 10 desses pacientes antes de começar a tomar dupilumabe [6].

Nova ocorrência de linfoma ou progressão de um linfoma pré-existente? Na maioria dos relatos, o tratamento com dupilumabe foi iniciado por suspeita de eczema atópico, e o diagnóstico de linfoma cutâneo de células T foi feito posteriormente [4,5]. A possibilidade de uma ligação entre o eczema atópico e o linfoma cutâneo permanece controversa [7].

Não se sabe em que medida o dupilumabe esteve envolvido na progressão do linfoma cutâneo não reconhecido anteriormente ou na ocorrência de novo linfoma, embora se saiba que seus efeitos imunossupressores aumentam o risco de câncer, especialmente linfoma, reduzindo a capacidade do sistema imunológico de eliminar as células cancerígenas [1].

NA PRÁTICA Apesar das incertezas que cercam esses dados, eles representam mais um motivo para ter cuidado com esse medicamento. Em pacientes que aparentam ter eczema atópico, é aconselhável monitorar o desenvolvimento de novas lesões eczematosas em áreas previamente não afetadas, a piora do prurido ou uma mudança na aparência das lesões, observar o aumento dos linfonodos e levar em conta a possibilidade de linfoma cutâneo.

Referências

1. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. EMA “SmPC+PIL-Dupixent” 2 September 2022.
3. Prescrire Editorial Staff “Dupilumab - Dupixent”. In adults with atopic dermatitis: an option for very troublesome eczema after failure of ciclosporin” Prescrire Int 2019; 28 (204): 121.
4. Gaboriau L et al. “Dupilumab and cutaneous lymphoma: adverse drug reaction or atopic dermatitis course?” Abstracts of the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics, 14-16 June 2022, Lille (Poster + Abstract PS-041: full digital version 2 pages).
5. Espinosa ML et al. “Progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab: Case review of 7 patients” J Am Acad Dermatol 2020; 83 (1): 197-199.
6. Park A et al. “Cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab use: a systematic review” Int J Dermatol 2022; 15 pages.
7. Miller JL et al. “Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 10 January 2023; 93 pages.

A FDA demonstra preocupações com produtos probióticos vendidos para uso em bebês prematuros hospitalizados

(La FDA expresa preocupaciones por los productos probióticos que se venden para usarse en bebés prematuros hospitalizados)
FDA, 26 de outubro de 2023

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-expressa-preocupaciones-por-los-productos-probioticos-que-se-venden-para-usarse-en-bebes>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Probióticos, recém-nascido prematuro, enterocolite necrosante, infecção hospitalar, registro de novos medicamentos.

Cartas de advertência foram emitidas para duas empresas por venderem ilegalmente produtos probióticos para tratar doenças em bebês prematuros

Como parte do compromisso da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) de proteger a saúde pública, a agência está alertando ao público, inclusive os prestadores de serviços de saúde, sobre os possíveis riscos que os produtos que contêm bactérias ou fermentos vivos, comumente conhecidos como probióticos, representam para bebês prematuros em ambientes hospitalares. Recentemente, a agência

enviou uma carta aos prestadores de serviços de saúde alertando-os sobre esse problema e emitiu duas cartas de advertência a empresas por venderem ilegalmente produtos para uso no tratamento ou prevenção de determinadas doenças em bebês prematuros.

Os produtos probióticos contêm organismos vivos, como bactérias ou fermentos, e geralmente são comercializados como alimentos, até como suplementos nutricionais. A FDA está preocupada com o fato de que esses produtos podem ser perigosos para bebês prematuros e são vendidos ilegalmente para tratar ou prevenir doenças em bebês prematuros em ambientes hospitalares, como, por exemplo, para reduzir o risco de enterocolite necrosante. Os bebês prematuros que recebem um produto probiótico correm o risco de sofrer uma doença invasiva, potencialmente mortal, ou uma infecção causada pelas bactérias ou pelos fermentos contidos nos probióticos.

A FDA está ciente de que determinados produtos probióticos usados em ambientes hospitalares para prevenir a enterocolite necrosante contribuíram para doenças invasivas, incluindo para uma morte infantil em 2023, e foram associados a mais de duas dúzias de outros eventos adversos relatados nos Estados Unidos desde 2018. A agência também está preocupada e está pesquisando relatos de que esses produtos podem ter contribuído para eventos adversos adicionais, incluindo o falecimento, e está trabalhando para obter evidências e registros médicos apropriados, sempre que possível. Qualquer morte ou evento adverso em um bebê após o uso de um produto probiótico é motivo de grande preocupação, e a FDA está trabalhando ativamente com os profissionais de saúde para entender melhor a ligação entre os produtos probióticos usados e os eventos adversos em bebês prematuros relatados por essas instituições.

É importante destacar que a FDA não aprovou nenhum produto probiótico para uso como medicamento ou produto biológico em bebês de qualquer idade. Os probióticos não licenciados e não aprovados usados para tratar ou prevenir uma doença ou condição em bebês prematuros não foram submetidos a uma extensa avaliação antes da comercialização pela agência para determinar sua segurança e eficácia. Além disso, eles não foram avaliados quanto à conformidade com os rigorosos padrões de fabricação e teste da agência para medicamentos e produtos biológicos, incluindo testes realizados por outras agências. Para que esses produtos sejam comercializados legalmente como medicamentos e produtos biológicos, a FDA exige a aprovação de um Pedido de Licença Biológica para garantir que eles tenham sido avaliados adequadamente. Na ausência de um produto aprovado, os prestadores de serviços de saúde que administram produtos contendo bactérias ou fermentos vivos para tratar, mitigar, curar ou prevenir uma doença ou condição devem enviar um pedido de Registro de Novo Medicamento em Pesquisa à agência para garantir que o uso para fins de pesquisa de um produto não aprovado seja conduzido com as proteções adequadas.

"Os eventos adversos em qualquer bebê após o uso de um probiótico são motivo de preocupação para a FDA. Em particular, queremos deixar claro que os produtos que contêm microrganismos vivos podem representar sérios riscos para bebês prematuros em ambientes hospitalares", disse o Dr. Peter Marks, diretor do Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica da FDA.

"Com a mensagem de hoje, queremos alertar pais, cuidadores e profissionais de saúde que, se esses produtos forem usados para a prevenção ou tratamento de doenças, eles devem saber que não passaram pelo rigoroso processo prévio à comercialização da agência para avaliar sua segurança, eficácia e qualidade para esses usos médicos.

A agência está comprometida em garantir que os fabricantes resolvam quaisquer violações ou problemas de segurança com esses produtos. A agência emitiu uma carta de advertência para a Abbott Laboratories em 24 de outubro de 2023 para seu produto Similac Probiotic Tri-Blend, que contém *B. infantis* (Bb-02), *S. thermophilus* (TH-4) e *B. lactis* (BB-12). Vale notar que esse produto não é uma fórmula infantil e não está relacionado aos problemas anteriores que a agência observou com fórmulas infantis em pó fabricadas pela Abbott Nutrition. A Abbott concordou em interromper as vendas de seu produto Similac Probiotic Tri-Blend e está trabalhando com a FDA para tomar medidas corretivas adicionais.

A carta de advertência observa que a empresa vende o produto probiótico para uso em ambientes hospitalares para bebês prematuros. Com base nos usos pretendidos nos sites da empresa e nos materiais de marketing da Abbott, o produto é um novo medicamento não aprovado e um produto biológico não autorizado vendido em violação à Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FD&C, siglas em inglês) e à Lei de Serviços de Saúde Pública. Além disso, o produto é um suplemento nutricional adulterado nos termos da Lei FD&C porque, quando destinados ao consumo por bebês prematuros, os ingredientes Bb-02 e TH-4 não atenderam aos requisitos de segurança aplicáveis.

A agência também emitiu recentemente uma carta de advertência para a Infinant Health Inc (anteriormente Evolve BioSystems Inc) em relação ao seu produto probiótico, Evivo com óleo MCT, um produto não aprovado e não licenciado vendido para uso no tratamento ou prevenção de doenças em bebês prematuros, violando a Lei FD&C e a Lei do Serviço de Saúde Pública. O produto foi destinado a ser adicionado a alimentos para bebês prematuros e, como tal, também foi considerado um alimento adulterado de acordo com a Lei FD&C. Esse produto foi retirado voluntariamente do mercado e não está mais disponível nos Estados Unidos.

"Proteger a saúde pública, especialmente a saúde de populações vulneráveis, como os bebês prematuros, é uma das principais prioridades da FDA", disse Jim Jones, vice-comissário do Programa de Alimentos Humanos da FDA. "Estamos incentivando todos os envolvidos no cuidado de bebês prematuros, incluindo pais, cuidadores e profissionais de saúde, a estarem cientes dos possíveis riscos associados à administração de produtos probióticos a bebês prematuros em ambientes hospitalares. A FDA continua a investigar esses incidentes e tem o compromisso de usar nossos recursos e autoridade para identificar e tomar medidas com relação a produtos que potencialmente não sejam seguros no mercado."

A FDA entende que há dados conflitantes em estudos sobre a segurança e a eficácia dos probióticos para a prevenção da enterocolite necrosante, e que o estudo do uso de probióticos tem sido complicado por vários fatores, incluindo o uso de diferentes

probióticos em diferentes estudos. Devido ao possível dano causado por esses produtos em indivíduos altamente vulneráveis, como os bebês prematuros, a agência pede que a indústria e a comunidade de financiamento de pesquisa clínica se concentrem em ensaios clínicos de alta qualidade com produtos que atendam aos critérios de qualidade para fornecer evidências definitivas para informar o público sobre o uso desses produtos pelos

provedores de atenção médica e, quando corresponda, para respaldar os pedidos de medicamentos e produtos biológicos para uso em bebês de qualquer idade.

A agência continua revisando e pesquisando cuidadosamente os relatórios de eventos adversos sobre probióticos.

Asociación entre el tratamiento de reemplazo hormonal y el desarrollo de cáncer de mama o de endometrio

(Associação da terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento do Câncer de Mama e de Endométrio).

Lombardi W, de Souza V C, Melo P C M et al

Brazilian Journal of Health Review, 2023;6(4), 15292–15316.

<https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-105>

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61571/44379> (de libre acceso en portugués)

Resumo

A terapia de reposição hormonal (TRH) é amplamente utilizada pelas mulheres para o tratamento de sintomas da pós-menopausa e, geralmente, se trata da administração de estrogênio associado progesterona, ou apenas o estrogênio isolado. Contudo, apesar de seus vários benefícios, a TRH pode trazer malefícios, entre eles o câncer de mama e de endométrio. Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura científica, com o objetivo de compreender a relação da TRH e a ocorrência do câncer de mama e de endométrio. Evidências demonstraram que algumas neoplasias mamárias possuem receptores específicos para o estrogênio, principal hormônio utilizado na terapia, que podem estimular a proliferação tumoral. Por isso, é recomendado que a

terapia seja realizada com a associação de outros hormônios que podem amenizar ou inibir o efeito estrogênico, como o exemplo dos androgênios. Da mesma forma, a terapia que utiliza estrogênio também oferece risco para o desenvolvimento do câncer endometrial. Portanto, para se tomar a decisão consciente de realização ou não de TRH na entrada na menopausa, é necessário considerar uma diversidade de fatores durante a coleta da história clínica e conscientizar a paciente de seus futuros riscos ou até contraindicar totalmente a terapia. Por fim, a composição da TRH é o fator que mais influência no risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer de endométrio, sendo assim, a decisão do médico responsável sobre terapia combinada ou isolada é crucial.

Medicamentos populares contra a obesidade monitorados para detectar pensamentos suicidas

(Popular Obesity Drugs Monitored for Suicidal Thinking)

Christopher Lane

Mad in America, 2 de setembro de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/09/obesity-drugs-suicidal/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Semaglutide, Ozempic, Wegovy, Rybelsus, paralisia estomacal, ideação suicida, síndrome do vômito cíclico,

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA está investigando relatos de aumento de pensamentos suicidas entre aqueles que usam injeções de GLP-1 para obesidade e perda de peso.

De acordo com a *Bloomberg News*, a agência federal começou a "monitorar as investigações internacionais sobre os medicamentos para obesidade da Novo [e da] Lilly" no mês passado, depois que a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido recebeu "vários relatórios de suspeitas de reações adversas a medicamentos associadas à semaglutide - o ingrediente ativo dos medicamentos da Novo para diabetes e perda de peso, Ozempic e Wegovy. A agência, conhecida como MHRA, também recebeu relatórios relacionados à liraglutida, o ingrediente ativo do Saxenda".

A Agência Europeia de Medicamentos também está "investigando os riscos relacionados ao suicídio após receber notificações da Agência Islandesa de Medicamentos relacionadas ao Saxenda e ao Ozempic".

A nova geração de medicamentos —dos quais somente um, o Wegovy, obteve aprovação em 2021 para o tratamento da obesidade — tem como objetivo imitar o hormônio GLP-1 (abreviação de "peptídeo 1 semelhante ao glucagon em inglês") ativando os receptores de GLP-1 no corpo e no cérebro. Ao reduzir a quantidade de glucagon liberada pelo pâncreas, os medicamentos ajudam a diminuir os níveis de açúcar no sangue que normalmente aumentam quando comida é digerida, retardando —às vezes drasticamente— a passagem do alimento pelo estômago.

A capacidade dos GLP-1s de reduzir os níveis de açúcar no sangue é um dos principais motivos pelos quais medicamentos como o Rybelsus (semaglutide) receberam a aprovação da FDA em 2019 para o tratamento do diabetes. De acordo com Fiona Rutherford, da *Bloomberg*, os dados de ensaios clínicos nos EUA "não apoiam avisos sobre pensamentos ou comportamentos suicidas para os GLP-1s aprovados para indicações de diabetes". "Nos EUA", acrescenta ela, "os rótulos do Wegovy e do Saxenda já incluem advertências sobre comportamentos suicidas e pensamentos suicidas, e recomendam que os pacientes que usam esses medicamentos sejam monitorados pois os sintomas podem piorar".

Mensagens Mistas

Em publicidade e em postagens no Instagram, os influenciadores divulgaram os medicamentos como soluções "milagrosas" para os desejos por comer, reduzindo-os a níveis que são mais fáceis de ignorar. Quando reconhecidos, os efeitos adversos e as reações dos medicamentos são geralmente apresentados como leves e toleráveis, embora incluam um risco substancialmente maior de náusea, diarreia e vômito, com precauções também sobre o risco raro, mas ainda assim maior, de pancreatite e câncer de tireoide.

Destacando as mensagens contraditórias que acompanham a publicidade sobre os medicamentos, a própria Bloomberg publicou [uma matéria de capa em sua revista](#) menos de uma semana antes da divulgação das notícias sobre a possível ligação entre o medicamento e o aumento do risco de suicídio, descrevendo os "medicamentos milagrosos Wegovy e Ozempic" como a "a última oportunidade dos *WeightWatchers*".

Depois de seis décadas promovendo mudanças comportamentais em relação à alimentação, inclusive incentivando os clientes a pesar as porções e a contar calorias, a *WeightWatchers*, escrevem as autoras do artigo Emma Court e Ellen Huet, "no início deste ano pagou US\$ 132 milhões para adquirir a Sequence, uma startup de telemedicina de dois anos de idade que prescreve um novo e muito divulgado conjunto de medicamentos chamados GLP-1s que podem basicamente derreter os quilos. Os medicamentos, conhecidos como Wegovy, Ozempic e outras marcas, passaram a ser considerados no ano passado como uma solução mágica para a perda de peso."

Quando lhe disseram, de forma não precisa, que "esses medicamentos poderiam erradicar a obesidade do resto de sua vida", a nova CEO do *WeightWatchers*, Sima Sistani, respondeu: "Eu pensei: 'Wow, essa é uma grande declaração.... Precisamos catalisar isso'".

"Outros medicamentos tinham efeitos mais relacionados ao sistema nervoso, à agitação ou ao aumento da frequência cardíaca", diz Gary Foster, consultor científico chefe da empresa. Com os GLP-1s, ele afirma, "[você não vê nada disso.](#)"

Aparentemente, Foster falou cedo demais. Com relação ao conselho consultivo científico que ele supervisiona na *WeightWatchers*, Court e Huet relatam que ele é "formado por acadêmicos e médicos externos... alguns [dos quais] receberam dezenas de milhares de dólares da Novo Nordisk A/S ou da Eli Lilly & Co., ambas fabricantes de GLP-1s". (A empresa escreve em resposta que "procura os melhores especialistas científicos e os contrata com base em sua experiência, independentemente de afiliações.")

A escolha do *WeightWatchers* pelos GLP-1s injetáveis como seu principal mecanismo de apoio à perda de peso contrasta fortemente com o cuidado com que evitou controvérsias semelhantes relacionadas a medicamentos no passado. Em 1997, como Court e Huet observam, as empresas rivais Jenny Craig e Nutrisystem Inc. decidiram apoiar as prescrições de fen-phen (fenfluramina/fentermina), uma combinação à base de anfetamina que foi apresentada na época como o melhor inibidor de apetite disponível. Isto é, até que "[o fen-phen foi associado a](#)

[dano cardíaco](#), uma descoberta que levou a retiradas de mercado e ações judiciais."

Paralisia Estomacal Preocupante

Além dos relatos no Reino Unido e na Europa sobre o aumento dos pensamentos suicidas após o uso e a interrupção dos GLP-1s, a FDA também está monitorando a possível associação dos medicamentos com a gastroparesia, ou paralisia estomacal, em que a digestão fica lenta a ponto de ser danosa à saúde.

"Eles tomaram medicamentos "*blockbuster*" para perda de peso e para diabetes", relatou Brenda Goodman recentemente para a CNN, sobre vários pacientes diagnosticados com gastroparesia grave e síndrome do vômito cíclico após anos de uso de GLP-1s. "Agora seus estômagos estão paralisados".

"Quem dera eu nunca tivesse tocado nisso. Gostaria de nunca ter ouvido falar dele em minha vida", diz Joanie Knight, 37 anos, de Angie, Louisiana, citada no artigo. "Esse medicamento tornou minha vida um inferno. Um inferno tremendo. Ele me custou dinheiro. Me custou muito estresse; me custou dias e noites e viagens com minha família. Me custou muito, e não vale a pena. O preço é alto demais".

Goodman também faz referência a Emily Wright, 38 anos, professora em Toronto, que começou a tomar Ozempic em 2018 e perdeu 80 quilos em um ano, mas que "agora vomita com tanta frequência que teve que pedir licença do trabalho". Além da gastroparesia grave, que os médicos de ambas as pacientes associam ao medicamento GLP-1, Wright foi "diagnosticada com síndrome do vômito cíclico, que causa ela a vomitar várias vezes ao dia".

A *People Magazine* e a *Axios* contribuíram ainda mais para as recentes reportagens sobre GLP-1s e gastroparesia. Em "[Ozempic and Wegovy May Cause Stomach Paralysis in Some Patients](#)" (Ozempic e Wegovy podem causar paralisia estomacal em alguns pacientes), a *People* cita um alerta da Sociedade Americana de Anestesiologistas de que a digestão mais lenta decorrente do uso prolongado desses medicamentos coloca os pacientes em risco de "regurgitação e aspiração pulmonar". "Um grande problema", diz o Dr. Michael Champeau, presidente da ASA e professor clínico adjunto da Universidade de Stanford, à *Health*, "é que, como esses medicamentos ainda são relativamente novos, "ainda não foram feitos estudos sobre o tempo que realmente leva para o estômago ficar vazio depois de tomar um agonista de GLP-1, portanto, há muitas áreas em que poderíamos dar orientações mais precisas se tivéssemos mais estudos científicos".

Adicionalmente, a *Axios* destaca "[as possíveis desvantagens dos novos medicamentos de grande sucesso para obesidade](#)", incluindo a perda de massa muscular e o fato de que os ensaios clínicos envolvendo GLP-1s não incluíram um número significativo de pessoas com 60 anos ou mais. Provavelmente na esperança de despistar a imprensa negativa, a Novo Nordisk anunciou recentemente os resultados de seu ensaio multianual, randomizado e controlado por placebo que tem como objetivo "demonstrar a superioridade da semaglutide 2,4 mg (Wegovy) quando comparada com um placebo". Em um [comunicado à imprensa](#), a empresa afirma que seu medicamento reduz o risco de "eventos cardiovasculares adversos graves em 20% em

adultos" que estão acima do peso, embora não relate eventos adversos do ensaio, incluindo quantos desistiram devido a efeitos colaterais ou tiveram aumento de pensamentos suicidas.

Lições da controvérsia sobre o Fen-Phen

Quando a controvérsia sobre o Fen-Phen explodiu em 1997, uma representante da *WeightWatchers* disse ao Los Angeles Times: "Não somos uma organização médica e nunca fingimos ser. Decisões médicas sobre medicamentos prescritos devem ser deixadas na mão das pessoas e de seus médicos pessoais."

O artigo se chamava "As balanças se inclinam em direção à perda de peso sem uso de medicamentos" e citava John LaRosa, um especialista na Indústria de dietas, que disse o seguinte sobre a empresa se recusar a apoiar medicamentos para dieta e

obesidade: "Isso pode ser muito positivo para alguém como [eles]... Eles podem dizer honestamente: 'Nós seguimos o caminho seguro o tempo todo. Estávamos cuidando da sua saúde'".

Ao entrar de cabeça nos agonistas do GLP-1, a *WeightWatchers* agora não têm outra opção a não ser lidar com a publicidade negativa ligada aos efeitos adversos dos medicamentos. As pessoas que esperam apenas uma redução de peso por meio dos GLP-1s podem ter que enfrentar um aumento nos pensamentos suicidas, bem como gastroparesia grave e síndrome do vômito cíclico, que podem arruinar completamente suas vidas.

Assim como na década de 90, a "cura milagrosa" dos medicamentos para perda de peso acaba sendo tudo menos isso.

Uso Cumulativo de Inibidores de Bomba de Prótons e o Risco de Demência: O Estudo do Risco de Aterosclerose nas Comunidades (*Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia. The Atherosclerosis Risk in Communities Study*)

Carin A. Northuis, Elizabeth J. Bell, Pamela L. Lutsey et al.

Neurology 2023, 101 (18) e1771-e1778; DOI: 10.1212/WNL.0000000000207747

<https://n.neurology.org/content/101/18/e1771>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGS: inibidores da bomba de prótons, demência

Resumo

Antecedentes e Objetivos: Os estudos sobre a ligação entre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e a demência apresentam resultados mistos e não examinam o impacto do uso cumulativo de IBPs. Avaliamos as associações entre o uso atual e cumulativo de IBPs e o risco de demência incidente no Estudo de Risco de Aterosclerose nas Comunidades (ARIC, *Atherosclerosis Risk in Communities*, em inglês).

Métodos: Essas análises usaram participantes de uma coorte baseada na comunidade (ARIC) desde o momento da inscrição (1987-1989) até 2017. O uso de IBPs foi avaliado por meio do inventário visual de medicamentos nas visitas clínicas 1 (1987-1989) a 5 (2011-2013) e relatado anualmente nas chamadas telefônicas do estudo (2006-2011). Este estudo usa a visita 5 do ARIC como base porque essa foi a primeira visita em que o uso de IBPs foi comum. O uso de IBPs foi examinado de duas maneiras: uso atual na visita 5 e duração do uso antes da visita 5 (da visita 1 a 2011, categorias de exposição: 0 dia, 1 dia-2,8 anos, 2,8-4,4 anos, >4,4 anos). O resultado foi a demência incidental após a visita 5. Foram usados modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados para dados demográficos, comorbidades e uso de outros medicamentos.

Resultados: Um total de 5.712 participantes sem demência até a visita 5 (idade média de 75,4 ± 5,1 anos; 22% da raça negra; 58% do sexo feminino) foram incluídos em nossa análise. A média de acompanhamento foi de 5,5 anos. O uso mínimo cumulativo de IBPs foi de 112 dias, e o uso máximo foi de 20,3 anos. Foram identificados 585 casos de demência incidente durante o acompanhamento. Os participantes que usaram IBPs na visita 5 não tiveram um risco significativamente maior de desenvolver demência durante o acompanhamento subsequente do que aqueles que não usaram IBPs (razão de risco (HR): 1,1 [intervalo de confiança de 95% (IC) 0,9-1,3]). Aqueles que usaram IBPs por mais de 4,4 anos cumulativos antes da visita 5 tiveram um risco 33% maior de desenvolver demência durante o acompanhamento (HR: 1,3 [95% CI 1,0-1,8]) do que aqueles que não usaram. As associações não foram significativas para períodos menores de uso de IBPs.

Discussão: São necessários estudos futuros para entender as possíveis ligações entre o uso cumulativo de IBPs e o desenvolvimento de demência.

Classificação da Evidência: Este estudo fornece evidência Classe III de que o uso de IBPs prescritos por >4,4 anos em indivíduos com 45 anos ou mais está associado a uma maior incidência de demência recentemente diagnosticada.

Venlafaxina no primeiro trimestre da gravidez: possível risco de defeitos congênitos, especialmente malformações cardíacas (*Venlafaxine in the first trimester of pregnancy: possible risk of birth defects, especially cardiac malformations*)

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 185-186

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGS: Venlafaxina, malformação fetal, hipertensão gestacional, hipertensão pulmonar persistente, malformações cardíacas

A venlafaxina é um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina. Seu uso durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez pode provocar efeitos

adversos potencialmente graves tanto na mulher quanto no bebê. Os dados disponíveis em 2019 não forneceram evidências de que a exposição à venlafaxina no início da gravidez aumente o risco de malformações em geral.

Em um grande estudo de caso-controle publicado em 2020, usando dados de um registro de defeitos congênitos dos EUA, a exposição à venlafaxina no primeiro trimestre foi associada a um aumento de 2 a 9 vezes em determinadas malformações: defeitos cardíacos, fissuras orofaciais, defeitos do tubo neural e gastrosquise.

Um estudo de coorte conduzido em Quebec, no qual 738 crianças foram expostas in utero à venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez, sugeriu um risco de aproximadamente o dobro de malformações que afetam o sistema respiratório.

Resultados conflitantes sobre o risco de malformações cardíacas foram obtidos em 14 estudos epidemiológicos publicados entre 2001 e 2019, em um total de cerca de 6400 mulheres grávidas, quase todas expostas à venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez. Um estudo publicado em 2021, usando dados de registros dinamarqueses, mostrou que as malformações cardíacas graves eram cerca de duas vezes mais comuns em crianças expostas in utero à venlafaxina no primeiro trimestre da gravidez do que em crianças não expostas.

Até 2023, vários estudos mostraram que o uso da venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez acarreta risco de defeitos congênitos, especialmente malformações cardíacas. A venlafaxina é mais perigosa do que os antidepressivos inibidores "seletivos" da recaptação de serotonina e está na lista de medicamentos a serem evitados da Prescrire desde 2014. Se uma mulher que estiver tomando venlafaxina engravidar e a continuação do tratamento for preferível à troca por outro antidepressivo, é importante providenciar o monitoramento cuidadoso por ultrassom.

A venlafaxina (Efexor^o ou outras marcas) é um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Quando usada durante a gravidez, a venlafaxina aumenta o risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. No final da gravidez, como ocorre com outros medicamentos serotoninérgicos, ela aumenta o risco de hemorragia pós-parto e hemorragia neonatal.

O bebê recém-nascido pode apresentar distúrbios associados à toxicidade da droga ou à sua abstinência: hipotonia, tremor, irritabilidade, dificuldades de alimentação, dificuldade respiratória e convulsões. Os recém-nascidos também correm um risco maior de hipertensão pulmonar persistente [1]. Estudos em animais não encontraram evidências de teratogenicidade, mas mostraram uma redução no peso no nascimento do bebê e maior mortalidade no momento do parto e nos primeiros 5 dias de vida [2-5].

Cerca de 15 estudos de coorte publicados entre 2001 e 2019, em um total de aproximadamente 7.600 crianças expostas no útero à venlafaxina no início da gravidez, não encontraram aumento estatisticamente significativo no risco de malformações em geral [2-4, 6-9].

Em 2020, um estudo baseado em um banco de dados de resultados de gravidez dos EUA analisou possíveis associações entre o uso de vários antidepressivos no primeiro trimestre, incluindo a venlafaxina, e malformações nas gestações com exposição [10].

Um grande estudo de caso-controle nos EUA, baseado em uma entrevista detalhada com as mães, encontrou várias malformações. Esse estudo foi realizado como parte de um grande programa de pesquisa pública dos EUA sobre as causas e a prevenção de cerca de 30 defeitos congênitos importantes, usando dados de uma ampla coorte de gestações que resultaram em nascidos vivos, fetos mortos ou abortos com defeitos congênitos registrados por hospitais e sistemas de saúde de 10 estados entre 1997 e 2011 (11). O estudo foi financiado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) [10-12].

Essa coorte comparou 30.630 mulheres que tiveram bebês nascidos vivos ou fetos mortos ou que interromperam a gestação com vários defeitos congênitos graves, com 11.478 mulheres amostradas aleatoriamente com base no mês de nascimento e na região, cujo bebê nasceu vivo e não tinha defeitos congênitos registrados. As mães foram entrevistadas de 6 semanas a 24 meses após o nascimento ou da interrupção da gravidez sobre os medicamentos que haviam tomado durante a gestação (datas, duração, e frequência) [10-12].

112 mulheres que tiveram um filho ou um aborto com defeito congênito e 21 mulheres que deram à luz uma criança saudável declararam ter tomado venlafaxina, e nenhum outro antidepressivo, durante o mês anterior ao início da gravidez e nos primeiros 3 meses de gravidez, pelo menos [10]. A venlafaxina parece estar associada a um risco aproximadamente duas vezes maior de defeitos cardíacos (razão de probabilidades ajustada [aOR] 2,2; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,3-3,6) [10].

Usando os mesmos dados, foi realizada outra comparação de "casos" (bebês ou fetos com defeitos congênitos) versus controles (bebês sem defeitos congênitos) em mulheres expostas a um antidepressivo no início da gravidez versus exposição fora do início da gravidez. Após o ajuste, verificou-se que uma proporção maior de bebês ou fetos com defeitos congênitos havia sido exposta à venlafaxina no início da gravidez em comparação com os controles. As principais malformações foram defeitos cardíacos envolvendo a aorta e o ventrículo esquerdo, bem como os septos cardíacos, especialmente o septo atrial; fendas orofaciais; defeitos do tubo neural, incluindo fechamento incompleto do crânio (craniosquise) e anencefalia; e também fechamento incompleto da parede abdominal (gastrosquise). Dependendo da malformação específica, a exposição à venlafaxina parece aumentar o risco de 2 a 3,5 vezes, e cerca de 9 vezes para anencefalia e craniosquise (diferenças estatisticamente significativas) [10].

A força da evidência fornecida por esse estudo é enfraquecida pela presença de vieses metodológicos, por exemplo, a doença subjacente não foi levada em consideração e a coleta de dados dependeu de as mães se lembrarem do histórico de tratamento em uma entrevista que ocorreu pouco ou muito tempo após o nascimento ou a interrupção [10].

Um estudo realizado em Quebec: defeitos no sistema respiratório? Um estudo de coorte publicado em 2017, usando dados de um registro de gravidez de Quebec, sugeriu um risco de aproximadamente duas vezes (IC95% 1,1-4,4) de malformações do sistema respiratório, com base em 738 crianças expostas no útero à venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez, em

comparação com 14.847 crianças não expostas cujas mães tinham depressão ou ansiedade, e após o ajuste para vários fatores de confusão [13].

A força dessa evidência é enfraquecida pelo fato de que o consumo de álcool, o tabagismo e a profilaxia com ácido fólico não foram levados em consideração. Além disso, a incidência relatada de defeitos congênitos na província de Quebec é excepcionalmente alta em comparação com a média global.

Outros estudos com resultados conflitantes. Entre 14 estudos epidemiológicos publicados entre 2001 e 2019, incluindo um total de 6400 mulheres expostas à venlafaxina, geralmente durante o primeiro trimestre da gravidez, alguns não encontraram aumento do risco de defeitos cardíacos após a exposição à venlafaxina no início da gravidez [3-9].

Um estudo publicado em 2021, usando dados de registros dinamarqueses, incluiu 972 crianças com malformações cardíacas graves. Após o ajuste para vários fatores de confusão, as malformações cardíacas graves pareceram duas vezes mais comuns entre crianças expostas no útero à venlafaxina no primeiro trimestre da gravidez do que em crianças não expostas (razão de prevalência ajustada 2,1; IC95% 0,9-5,1). A principal malformação cardíaca grave foi a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, que foi fatal em todos os casos. Embora esses achados não sejam estatisticamente significativos, eles constituem um sinal de segurança que deve ser levado em consideração [10,14].

NA PRÁTICA. A partir de 2023, vários estudos demonstraram que o uso da venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez acarreta risco de defeitos congênitos, especialmente malformações cardíacas. Além disso, devido à sua atividade adrenérgica, a venlafaxina expõe as pacientes a maiores riscos cardíacos (especialmente hipertensão gestacional) do que os antidepressivos inibidores "seletivos" da recaptação de serotonina. Ela está na lista de medicamentos a serem evitados do Prescrire desde 2014. Quando a medicação antidepressiva parece ser aconselhável em uma mulher que pode estar grávida ou venha a engravidar, é melhor optar por um medicamento com melhor equilíbrio entre danos e benefícios do que os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Se uma mulher tratada com venlafaxina engravidar e a continuação do

tratamento parecer preferível à troca por outro antidepressivo, é importante providenciar o monitoramento cuidadoso do embrião por ultrassom.

Referências

1. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline: venlafaxine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. "Venlafaxine". In: "Reprotox". reprotox.org accessed 24 January 2023: 23 pages.
3. "Venlafaxine". In: "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents". depts.washington.edu/terisdb accessed 24 January 2023: 3 pages.
4. "Venlafaxine". In: "TERIS Teratogen Information System". depts.washington.edu/terisdb accessed 24 January 2023: 3 pages.
5. US FDA "Full prescribing information-Effexor" August 2022.
6. "Venlafaxine". In: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP Platform accessed 24 January 2023: 6 pages.
7. Maňáková E et al. "Antidepressant drug exposure during pregnancy. CZTIS small prospective study" Neuro Endocrinol Lett 2011; 32 (suppl 1): 53-56.
8. Te Winkel B et al. "Venlafaxine exposure in pregnancy, a multicenter ENTIS study" Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; 25 (suppl 3): 325-326.
9. Innocenti D et al. "Maternal exposure to venlafaxine during the first trimester: 10-years experience of the Florence Teratology Information Service" Reprod Toxicol 2019; 88: 147.
10. Anderson KN et al. "Maternal use of specific antidepressant medications during early pregnancy and the risk of selected birth defects" JAMA Psychiatry 2020; 77 (12): 1246-1255 + "Supplementary online content": 23 pages + "The association between antidepressant exposure and birth defects—Are we there yet?" JAMA Psychiatry 2020; 77 (12): 1215-1216.
11. Reefhuis J et al. "The National Birth Defects Prevention Study: A review of the methods" Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2015; 103 (8): 656-669.
12. CDC "State-Based Birth Defects Tracking Systems" + "National Birth Defects Prevention Study (NBDPS)" + "Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)" + "Birth Defects Research and Tracking" 15 September 2022: 12 pages.
13. Bérard A et al. "Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort" BMJ Open 2017; 7 (1): e013372 + "Supplementary files": 12 pages.
14. Kolding L et al. "Antidepressant use in pregnancy and severe cardiac malformations: Danish register-based study" BJOG 2021; 128 (12): 1949-1957 + "Appendix - figures - tables": 12 pages.

Outros Temas de Farmacovigilância

Erros em medicamentos para crianças (Medication errors in children)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 160

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGs: Erros de medicação, eventos adversos graves, uso seguro de medicamentos, medicamentos pediátricos

Uma análise de mais de 2.000 erros de medicação relatados na França envolvendo crianças, dos quais mais de 650 resultaram em efeitos adversos graves, mostrou que eram predominantemente erros de dose equivocada ou de medicamento equivocados.

Os resultados de uma análise de relatórios de erros de medicação reais ou potenciais em crianças foram publicados em 2021. Essas notificações foram registradas no banco de dados do sistema de notificação de erros de medicação da Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) entre 2013 e 2017 [1]. Um erro é denominado "real" quando chega ao paciente, e "potencial" quando é interceptado antes de o medicamento ser administrado ao paciente [2].

Mais de 2000 erros em crianças em um período de 5 anos.

Entre os 4.718 relatórios de erros que incluíam a idade do paciente e indicavam se haviam ocorrido em um ambiente hospitalar ou comunitário, 2.332 envolviam crianças [1]. 791 relatórios eram erros reais ou potenciais que ocorreram em um ambiente hospitalar. 1541 relatórios referiam-se a erros em ambientes não hospitalares (em casa, instalações de cuidados residenciais, etc.) [1].

Ambiente hospitalar: erros de dose equivocada, erros na prescrição, etc. Os medicamentos mais comumente implicados nos erros de medicação ocorridos em hospitais foram antibióticos, analgésicos, produtos sanguíneos e soluções para infusão, como soluções de eletrólitos ou de nutrição parenteral. Os erros de dose equivocada foram o tipo de erro mais frequente. As formas farmacêuticas mais frequentemente implicadas foram os medicamentos injetáveis, seguidos pelos medicamentos de uso oral. A etapa do processo de assistência médica em que os erros ocorreram com mais frequência foi a etapa de administração do medicamento, seguida pelas etapas de prescrição, preparação e distribuição. O erro resultou em um efeito adverso grave em 323 casos [1].

Ambiente comunitário: erros de doses equivocadas e medicamentos equivocados. Os medicamentos mais comumente envolvidos nos erros que ocorreram no ambiente comunitário foram vacinas, antibióticos e analgésicos. Os tipos mais frequentes de erros foram erros de dose equivocada, seguidos por erros de medicamento equivocado e o uso de medicamentos vencidos ou mal armazenados. Os medicamentos orais foram a forma mais frequentemente implicada. A etapa do processo de assistência médica em que ocorreu a maioria dos erros foi, de longe, a administração de medicamentos, seguida pela prescrição e dispensação. Os erros geralmente foram cometidos por pacientes ou seus cuidadores e, às vezes, por profissionais de saúde. O erro resultou em um efeito adverso grave em 331 casos [1].

Muitos erros relacionados à vacinas. Este estudo mostra que os erros de medicação, tanto no ambiente hospitalar quanto na

comunidade, geralmente são de dose equivocada. As crianças correm um risco especial desse tipo de erro porque as doses pediátricas geralmente precisam ser calculadas com base na idade, no peso ou na área de superfície corporal da criança; a preparação (diluição) geralmente é necessária; as formulações pediátricas apropriadas geralmente não existem; e os dispositivos de dosagem geralmente são mal projetados [1,3,4]. Vários tipos de erros relacionados à vacinação são frequentes: erros relacionados ao cronograma de imunização, confusão entre vacinas, erros de reconstituição, erros de dose errada, erros de via de administração errada, etc. [5].

NA PRÁTICA Verifique a dose ao prescrever, distribuir e administrar um medicamento para uma criança. Como sempre existe o risco de erro ao manusear ou prescrever medicamentos (dose equivocada, medicamento equivocado etc.), uma medida para ajudar a minimizar o risco é prescrever apenas medicamentos que sejam realmente úteis. Outra é reservar um tempo para verificar o cálculo da dose sempre que prescrever, dispensar e administrar um medicamento, especialmente para uma criança, e, quando apropriado, verificar se as gradações no dispositivo de dosagem fornecido com o produto escolhido são compatíveis com a dose prescrita. Se houver algo incomum na forma como o medicamento deve ser preparado ou administrado, é útil verificar se esses aspectos específicos foram totalmente compreendidos por todos os envolvidos, principalmente os pacientes, pais, cuidadores ou enfermeiros.

Referências

1. Azar C et al. "Patterns of medication errors involving pediatric population reported to the French Medication Error Guichet" *Pharm Pract* 2021; 19 (2): 10 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Healthcare-related errors: describe them in detail to understand them better" *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 302-306.
3. Prescrire Rédaction "Erreurs médicamenteuses chez des nourrissons" *Rev Prescrire* 2015; 35 (380): 432.
4. Prescrire Rédaction "Dispositifs doseurs et erreurs de doses: communication de l'ANSM vers les patients et leur entourage" *Rev Prescrire* 2014; 34 (366): 259.
5. Prescrire Editorial Staff "Vaccination-related errors: analyzing errors in order to prevent them" *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 207-208.

Experiências e percepções de médicos sobre programas de estratégia de avaliação e mitigação de risco com elementos para assegurar o uso seguro.

(*Physician experiences with and perceptions of risk evaluation and mitigation strategy programs with elements to assure safe use.*)

Sarpawari A, Brown BL, McGraw SA, Dejene SZ, Abdurrob A, Kesselheim AS

PLoS ONE 2023; 18(7): e0288008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288008>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0288008> (de libre acceso en inglés)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(2)

TAGs: mitigação de riscos, natalizumabe, riociguat, oxibato de sódio, vigabatrina.

Resumo

Propósito. A Lei de Emendas da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA de 2007 autorizou a FDA a exigir programas de estratégia de avaliação e mitigação de riscos (REMS, *risk evaluation and mitigation strategy* em inglês) para medicamentos com importantes preocupações de segurança. Os REMS podem ter elementos para garantir o uso seguro (ETASU, *elements to assure safe use* em inglês), como registros de pacientes, restrições de distribuição e requisitos de treinamento e

certificação de médicos. Nosso objetivo foi entender as experiências e percepções dos médicos em relação a uma seleção de ETASU REMS.

Métodos. Médicos prescrevendo 1 dos 4 medicamentos cobertos pelo ETASU REMS: natalizumabe, riociguat, oxibato de sódio e vigabatrina.

Desenho do estudo. Estudo fenomenológico descritivo baseado em entrevistas telefônicas semiestruturadas.

Métodos de coleta/extração de dados. Análise qualitativa de conteúdo para resumir as respostas dos médicos às perguntas abertas.

Resultados. Dos 31 médicos (14 do sexo feminino), 6 prescreviam riociguat, 6 vigabatrina, 7 oxibato de sódio e 12 natalizumabe (5 para doença de Crohn, 7 para esclerose múltipla), a maioria demonstrou bom entendimento da lógica e dos requisitos do ETASU REMS, mas acreditava que os programas tinham efeito limitado na prática clínica. Alguns médicos relataram que os REMS do ETASU os deixaram mais confortáveis com a prescrição de medicamentos cobertos devido

à maior supervisão, facilitaram as discussões sobre o tratamento e foram provavelmente mais benéficos para pessoas não especialistas. Foram levantadas preocupações sobre o esforço administrativo necessário para cumprir os programas e o possível uso indevido das informações de saúde dos pacientes transmitidas aos fabricantes.

Conclusões. Em geral, os médicos estão cientes do ETASU REMS e se sentem seguros com a vigilância adicional, mas os programas podem ser mais bem integrados aos fluxos de trabalho clínicos e podem ser desenhados para proteger melhor as informações de saúde dos pacientes.

Eventos adversos a medicamentos em pacientes internados: prevalência, causas e fatores de risco
(*Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo*)

Hernández-Morales MR, Ramírez-Sánchez JM, Mancilla-Hernández E, et al.

Revista Alergia México, Junho 2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1117

<https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/1117/2061#info> (de livre acesso em espanhol)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(2)*

TAGs: Eventos adversos a medicamentos, erros de medicação, segurança do paciente hospitalizado.

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência, as causas e os fatores de risco em pacientes internados por eventos adversos a medicamentos.

Métodos: Estudo de caso e controle, de observação e analítico, realizado em pacientes internados por eventos adversos a medicamentos, atendidos no Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México, entre junho de 2019 e junho de 2021. Para a análise estatística, foram usadas porcentagens, frequências, médias, razões de chances, χ^2 e regressão logística binária múltipla. Os dados foram analisados com o Statistical Package, for the Social Sciences 23.4

Resultados: Foram registrados 132 pacientes (66 casos e 66 controles). Do grupo de casos, foram registrados 26 pacientes atendidos por erro de medicação e 40 com reação adversa a medicamentos. A prevalência de eventos adversos a

medicamentos foi de 3,6%. Os medicamentos mais relatados e os fatores associados aos eventos adversos foram: antibióticos, anti-inflamatórios; idade média: 35 anos (DP: 17,41); sexo: 39,3% masculino, 60,7% feminino; serviços mais relatados: emergência e cirurgia; via de administração frequente: intravenosa (32,3%); principais sintomas: cutâneos (32,3%). 3%); principais sintomas: cutâneos; sintomas associados a reações adversas a medicamentos: prurido tipo A [RM: 8,5, p = 0,001 (IC95%: 0,035-0,393)], prurido tipo B [RM: 11, p = 0,001 (IC95%: 0,021-0,368)]; urticária [RM: 19, p = 0,005 (IC95%: 0,007-0,412)]. Os fatores de risco associados a eventos adversos foram: gênero feminino [RM: 2,6, p = 0,05 (IC95%: 1,33-5,43)], histórico de alergia [RM: 3,4, p = 0,033 (IC95%: 1,04-8,40)] e permanência prolongada no hospital [RM: 5,4, p = 0,023 (IC95%: 3,82-6,74)].

Conclusões: A maioria dos eventos adversos a medicamentos tem origem em erros de medicação ou reações adversas a medicamentos do tipo A; entretanto, ambos podem ser prevenidos. A segurança do paciente deve ser uma prioridade no momento de prescrever qualquer tipo de medicamento.