

# **Boletim Fármacos: *Farmacovigilância***

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

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volume 2, Edição 1, fevereiro 2025**



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

#### Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

#### Assessores em Farmacologia

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

#### Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

#### Comunicadores

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

#### Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Carlos Durán, Ecuador  
Juan Erviti, España  
Jaime Escobar, Colombia

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14840668>

# Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)

---

## Novidades sobre o Covid

---

### Revisão das Evidências dos Efeitos Adversos da Vacinação contra a COVID-19 e da Aplicação Intramuscular da Vacina

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024

1

---

## Solicitações e Retiradas do Mercado

---

### Indignação do Mês: Lições da Retirada de Mercado do Medicamento para Esclerose Lateral Amiotrófica AMX0035 (RELYVRIO)

Robert Steinbrook

2

### Informação da AEMPS sobre o Ocaliva (ácido obeticólico): o CHMP recomenda a retratação da autorização de comercialização

AEMPS, 1 de julho de 2024

3

Medicamentos com caproato de hidroxiprogesterona a serem suspensos do mercado da UE

EMA, 17 de maio de 2024

4

### Importantes Informações sobre a Segurança e Eficácia do ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) – Retirada do Mercado e Acesso Restrito Continuado

Health Canada, 7 de junho de 2024

5

---

## Solicitações e mudanças nos rótulos/ficha técnica

---

### Novas recomendações para agonistas dos receptores GLP-1 para minimizar o risco de aspiração e pneumonia durante a anestesia geral ou sedação profunda

EMA, 12 de julho de 2024

7

### CAR-T. A AEMPS informa sobre o risco de neoplasias malignas secundárias de células T associadas a terapias CAR-T.

AEMPS, 17 de junho de 2024

7

---

## Reações Adversas

---

### Quando a causa de um transtorno não é imediatamente óbvia: um medicamento poderia ser o responsável?

Prescrire International 2024; 33 (255):26

8

### Tratamento a curto prazo com AINEs: insuficiência cardíaca

Prescrire International 2024; 33 (260): 164

9

### Novo estudo: Mais Evidências sobre os Riscos do Uso de Antipsicóticos em Pessoas com Demência

Worst Pills, Best Pills. Maio de 2024

10

### Dupilumabe: dor osteoarticular

Prescrire International 2024; 33 (260): 163

10

### Duloxetina, milnaciprano, e venlafaxina: hipertensão gestacional

Prescrire International 2024

11

### Pregabalina durante o primeiro semestre de gravidez: pode aumentar levemente o risco de malformações graves

Prescrire International 2024; 33 (259): 128-129

12

---

## Interações

---

### Interações Medicamentosas Significativas são Comuns em Crianças Atendidas em pronto-socorro, mostra estudo

Worst Pills, Best Pills. Maio de 2024

14

---

---

## Precauções

---

### **Secukinumab e outros inibidores de interleukin-17A: doença inflamatória intestinal**

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

16

### **Terapia de reposição hormonal durante a menopausa: redução na concentração plasmática de lamotrigina**

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

17

### **Exposição paterna a medicamentos de valproato no período antes da concepção: transtornos do neurodesenvolvimento em crianças?**

Prescrire International 2024; 33 (260): 159-161

17

---

## Outros Temas de Farmacovigilância

---

Variações Sociodemográficas nas Taxas de Relato de Reações Adversas a Medicamentos

Worst Pills, Best Pills. Julho de 2024

20

---

## Novidades sobre o Covid

### *Revisão das Evidências dos Efeitos Adversos da Vacinação contra a COVID-19 e da Aplicação Intramuscular da Vacina* (*Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration*)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024. Washington, DC: The National Academies Press.

<https://doi.org/10.17226/27746>.

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/27746/evidence-review-of-the-adverse-effects-of-covid-19-vaccination-and-intramuscular-vaccine-administration> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

As vacinas são um caso de sucesso na saúde pública, pois evitaram ou reduziram os efeitos de muitas doenças infecciosas. Para lidar com as preocupações relacionadas a potenciais danos causados por vacinas, a Administração de Recursos e Serviços de Saúde (Health Resources and Services Administration, HRSA) administra o Programa de Compensação de Danos por Vacinas (Countermeasures Injury Compensation Program, VICP) e o Programa de Compensação de Danos por Contramedidas (Countermeasures Injury Compensation Program, CICP), que fornecem compensação àqueles que dizem ter danos por efeitos colaterais de vacinas rotineiras ou por contramedidas médicas, respectivamente. As Academias Nacionais de Ciências, da Engenharia e de Medicina têm contribuído para a base científica das decisões de compensação do VICP há décadas.

A HRSA pediu às Academias Nacionais que convocassem um comitê de especialistas para analisar as evidências epidemiológicas, clínicas e biológicas sobre a ligação entre as vacinas contra a COVID-19 e eventos adversos específicos, assim como a aplicação intramuscular de vacinas e lesões no ombro. Este relatório destaca as descobertas e as conclusões deste comitê.

**Nota de Salud y Fármacos.** Segundo MaryAnne Demasi [1], esse relatório tem problemas porque não foram incluídos todos os dados e os conflitos de interesse do painel de autores são desconhecidos. A seguir, alguns dos comentários feitos por MaryAnne Demasi:

Em janeiro de 2023, as Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina (NASEM em inglês) anunciaram que convocariam um painel de especialistas independentes para realizar um "estudo de consenso" com o objetivo de revisar as evidências de danos causados pela vacina contra a covid-19.

O painel "estabeleceria, aceitaria ou rejeitaria uma relação causal" entre as vacinas e uma lista de 19 eventos adversos, incluindo problemas graves como infertilidade, coágulos de sangue, acidentes vasculares cerebrais e danos ao sistema nervoso.

A revisão, que tinha sido solicitada pela Administração de Recursos e Serviços de Saúde (HRSA), teria enormes ramificações porque as suas conclusões iriam provavelmente ditar se as pessoas que apresentaram um pedido de compensação pelo Programa de Compensação de Lesões por Contramedidas (CICP) receberiam uma compensação pelos danos causados pela vacina da covid-19.

A tão esperada revisão, publicada em abril de 2024, centrou-se nas quatro vacinas contra a covid-19 aprovadas nos EUA: Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson e Novavax.

Infelizmente, na maioria dos casos, o comitê considerou que os dados eram insuficientes para aceitar ou rejeitar uma relação causal.

O comitê aceitou uma relação causal entre a miocardite e as vacinas de ARNm, e entre o transtorno de coagulação potencialmente mortal (TTS) e a vacina da Johnson & Johnson, ambos os eventos adversos surgiram pouco depois do lançamento da vacina em 2021.

Os danos neurológicos, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB) e a paralisia de Bell, que em revisões sistemáticas foram fortemente associados à vacinação contra a covid [2], foram rejeitados pelo comitê.

A análise de Fraiman, publicada na Vaccine em 2022 [3], também foi incorretamente apresentada. O estudo só foi referenciado numa secção do relatório de 336 páginas, e as duas frases dedicadas a descrever o estudo continham erros.

Os revisores referiram-se a ela como uma "revisão sistemática da Colaboração Brighton". Mas não se tratava de uma revisão sistemática, mas sim de uma reanálise de ensaios pivotais de vacinas de ARNm, e nenhum dos autores pertencia à Colaboração Brighton (em vez disso, utilizaram listas públicas de acontecimentos adversos de interesse especial publicadas pela Colaboração Brighton).

O painel declarou que a frequência dos eventos em análise de Fraiman não se alinhavam com a da FDA, mas os autores de Fraiman na verdade obtiveram seus números dos documentos que a Pfizer apresentou à FDA.

E, finalmente, ele declarou que a análise de Fraiman não fez "nenhuma inferência sobre causalidade ou associação". Porém, os autores reanalisaram ensaios clínicos randomizados, que são o padrão ouro para estabelecer a causalidade, e realmente fizeram declarações sobre associações no artigo.

Um representante da NASEM declarou: "Como não foram detectados conflitos de interesses financeiros para nenhum dos membros desse comitê, nenhum conflito financeiro foi publicado no site do estudo e nem no relatório.

Mas levei menos de um minuto para pesquisar no Google os nomes dos membros do comitê para descobrir que Thomas Lee Ortel, por exemplo, havia recebido 327 pagamentos, totalizando mais de US\$492.000 em 2022, da Takeda Pharmaceuticals, uma fabricante de vacinas.

O presidente George Isham, da HealthPartners, e a vice-presidente Anne Bass, da Weill Cornell Medicine, trabalham em

departamentos que, nos últimos cinco anos, receberam aproximadamente US\$40 milhões e US\$1 bilhão, respectivamente, dos Institutos Nacionais de Saúde, que participaram do desenvolvimento da vacina de mRNA da Moderna.

E Cody Meissner, professor da Geisel School of Medicine de Dartmouth, que foi um dos revisores do relatório da NASEM, é atualmente membro do comitê de assessoria de vacinas da FDA e votou a favor da autorização de vacinas da covid-19 e de reforços das vacinas.

Perguntei à NASEM se ela reconsideraria publicar todas as declarações de conflito de interesses do painel por uma questão de transparência.

Em resposta às minhas perguntas, a NASEM disse que havia atualizado as biografias de somente dois membros do comitê: os doutores James Floyd e Thomas Ortel.

## Referências

1. Demasi M. National Academies review of harms of covid-19 vaccines is flawed. The final report overlooked data and failed to disclose the panel's conflicts of interest, 29 de mayo de 2024. <https://blog.maryannedemasi.com/p/national-academies-report-on-harms>
2. Gotzsche, Peter, Demasi, Maryanne. Serious harms of the COVID-19 vaccines: a systematic review. 2022. DOI 10.1101/2022.12.06.22283145 [https://www.researchgate.net/publication/366099520\\_Serious\\_harms\\_of\\_the\\_COVID-19\\_vaccines\\_a\\_systematic\\_review](https://www.researchgate.net/publication/366099520_Serious_harms_of_the_COVID-19_vaccines_a_systematic_review)
3. Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine*. 2022 Sep 22;40(40):5798-5805. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.036. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36055877; PMCID: PMC9428332.

## Solicitações e Retiradas do Mercado

### Indignação do Mês: Lições da Retirada de Mercado do Medicamento para Esclerose Lateral Amiotrófica AMX0035 (RELYVRIO)

(«*Outrage of the Month: Lessons From the Withdrawal of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Drug AMX0035 [RELYVRIO]*)

Robert Steinbrook

*Health Letter*, Maio 2024

<https://www.citizen.org/article/lessons-from-the-withdrawal-of-the-amyotrophic-lateral-sclerosis-drug-amx0035-relyvrio/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

Em abril de 2024, a Amylyx Pharmaceuticals anunciou que iria retirar o AMX0035 (fenilbutirato de sódio e taurursodiol, vendido sob a marca RELYVRIO) [1] do mercado. Em 2022, a FDA, atendendo aos pedidos enfáticos de alguns pacientes e médicos e desconsiderando as preocupações de que os dados que apoiavam a eficácia do AMX0035 eram inconclusivos, havia aprovado o medicamento para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA) em adultos. O medicamento é administrado por via oral ou por sonda de alimentação uma vez ao dia durante três semanas e, depois disso, duas vezes diariamente.

A ELA é uma devastadora doença neurodegenerativa progressiva que afeta as células nervosas do cérebro e da medula espinhal; tratamentos eficazes são urgentemente necessários. O tempo mediano de sobrevivência desde o início da doença até a morte varia de 20 a 48 meses [2]. Mas o AMX0035 nunca foi a resposta para os pacientes com ELA, apesar do entusiasmo de seus apoiadores.

Em 2022, a Public Citizen pediu com insistência à FDA que não aprovasse o AMX0035 porque os dados de um único ensaio clínico de fase 2 com 137 indivíduos e seu estudo de extensão aberto eram inconclusivos [3]. Em março de 2024, a empresa anunciou que o medicamento não proporcionou nenhum benefício aos pacientes com ELA em um ensaio clínico de 664 participantes de fase 3 de 48 semanas, randomizado e controlado por placebo [4]. De acordo com um comunicado de imprensa da empresa, o estudo, conhecido como Phoenix, “não atingiu seu critério de avaliação primário de alcançar significância estatística ( $p=0,667$ ) conforme medido pela alteração da linha de base na pontuação total da Escala de Avaliação Funcional da Esclerose

Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) na Semana 48, nem houve significância estatística observada nos critérios de avaliação secundários”. A ALSFRS-R permite que os médicos avaliem a função de um paciente em atividades de vida diária, como engolir, vestir roupa e fazer a higiene pessoal e subir escadas; a taxa de declínio da pontuação pode ser usada para prever o tempo de sobrevivência de um paciente [5]. Como o limite típico de significância estatística é um valor de  $p < 0,05$ , um valor de 0,667 significa que o medicamento não proporcionou nenhum benefício. Até o momento da redação deste artigo, o estudo Phoenix não foi apresentado em nenhuma reunião médica nem publicado em nenhum periódico médico. Antes de aprovar um medicamento, a FDA normalmente requer evidências convincentes de dois ou mais ensaios clínicos de Fase 3.

A aprovação do AMX0035 pela FDA permitiu que a Amylyx obtivesse dezenas de milhões de dólares em lucros com a venda de um medicamento que acabou se revelando inútil. De acordo com o STAT, a Amylyx cobrou \$163.000 por ano pelo AMX0035, o que resultou em \$381 milhões em vendas e \$49 milhões em lucros em 2023 [6]. Cerca de 4.000 pacientes nos Estados Unidos receberam o tratamento [6]. Indivíduos e responsáveis pelo pagamento gastaram desnecessariamente centenas de milhões de dólares para enriquecer injustamente a empresa. Todas essas consequências poderiam ter sido evitadas, e a FDA precisa tomar medidas para garantir que nunca mais aprove um medicamento sem evidências claras de eficácia. E, apesar de ser importante escutar os pacientes e os grupos de defesa, escutar tem seus limites, especialmente quando são

consideradas as associações financeiras entre grandes empresas farmacêuticas, organizações, e médicos de doenças específicas.

#### Referências

1. Amylyx Pharmaceuticals Announces Formal Intention to Remove RELYVRIO®/ALBRIOZATM from the Market; Provides Updates on Access to Therapy, Pipeline, Corporate Restructuring, and Strategy. Amylyx. April 4, 2024. <https://www.amylyx.com/news/amlylx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrior/albrioatm-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy>
2. Segura, T., Medrano, I. H., Collazo, S., et al. Symptoms timeline and outcomes in amyotrophic lateral sclerosis using artificial intelligence. Scientific Reports. January 13, 2023; 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27863-2>
3. Letter to the FDA opposing approval of the drug AMX0035 for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Public Citizen. October 25, 2022. <https://www.citizen.org/article/letter-to-the-fda-opposing-approval-of-the-drug-amx0035-for-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis/>
4. Amylyx Pharmaceuticals announces topline results from global Phase 3 PHOENIX trial of AMX0035 in ALS. Amylyx. March 8, 2024. <https://www.amylyx.com/news/amlylx-pharmaceuticals-announces-topline-results-from-global-phase-3-phoenix-trial-of-amx0035-in-als>
5. ALSFRS-R – ALS Survival Time. ALS Pathways. February (n.d.). <https://www.alspathways.com/hcp/why-alsfrs-r-matters>
6. Belluck, P. A.L.S. drug Relyvrio will be taken off the market, its maker says. The New York Times. April 4, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/04/04/health/relyvrio-als-drug.html>

### **Informação da AEMPS sobre o Ocaliva (ácido obeticólico): o CHMP recomenda a retratação da autorização de comercialização** (*Información de la AEMPS sobre Ocaliva (ácido obeticólico): el CHMP recomienda la revocación de la autorización de comercialización*)

AEMPS, 1 de julho de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/informacion-de-la-aemps-sobre-ocaliva-acido-obeticolico-el-chmp-recomienda-la-revocacion-de-la-autorizacion-de-comercializacion/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

- Essa decisão foi tomada após a revisão dos dados disponíveis do estudo 747-302 que comparou esse medicamento com placebo, assim como os dados de estudos de suporte e dados de outras fontes.
- Nesse estudo, não foi observada nenhuma diferença quanto a eficácia entre os pacientes tratados com *Ocaliva* e os que receberam placebo, o que era uma das obrigações específicas impostas no momento da autorização condicional. Por isso, a eficácia do medicamento para a indicação autorizada não pôde ser confirmada.
- É informado aos profissionais de saúde que não devem ser iniciados novos tratamentos com esse medicamento usado para tratar a colangite biliar primária (CBP).
- Os pacientes que já estiverem em tratamento com esse medicamento receberão informações dos profissionais de saúde sobre outras opções disponíveis.
- A AEMPS informará sobre a decisão final da Comissão Europeia e, quando for o caso, sobre a data efetiva da retirada de mercado.

O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP em inglês) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), do qual a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) forma parte, recomendou a revogação da autorização de comercialização do *Ocaliva* (ácido obeticólico). Esse medicamento é utilizado para o tratamento de pacientes adultos com colangite biliar primária (CBP), uma doença autoimune que causa a destruição gradual dos dutos biliares do fígado, o que pode provocar insuficiência hepática e ao aumento do risco de câncer de fígado.

Quando foi concedida a autorização condicional de comercialização, foi demonstrado que o *Ocaliva* reduzia os

níveis sanguíneos de fosfatase alcalina (ALP) e bilirrubina em pacientes com CBP, o que se entendeu como uma melhoria do estado do fígado dos pacientes. Porém, uma das obrigações específicas impostas no momento da autorização condicional desse medicamento era confirmar seu benefício com estudos adicionais. No estudo 747-302, desenhado para confirmar o benefício clínico e a segurança do *Ocaliva* em pacientes que não respondem adequadamente ao ácido ursodesoxicólico (UDCA, outro medicamento para CBP) ou que não podem tomá-lo, não foi observada diferença na eficácia entre os pacientes tratados com esse medicamento e os que receberam placebo. Por isso, a eficácia do *Ocaliva* na indicação autorizada não pôde ser confirmada.

Essa recomendação do CHMP vem após a análise dos dados disponíveis no âmbito do procedimento de arbitragem, de acordo com o artigo 20 do Regulamento (CE) 726/2004, por meio do qual a Comissão Europeia (CE) solicitou ao CHMP que avaliasse as evidências disponíveis e tomasse uma decisão sobre a relação de benefício/risco do medicamento.

Após revisar as evidências disponíveis, o CHMP concluiu que o benefício clínico do *Ocaliva* não havia sido confirmado. O estudo 747-302 não demonstrou ser mais eficaz do que o placebo com respeito ao número de pacientes cuja doença piorou ou que faleceram, tanto na população global quanto no subgrupo de pacientes com CBP em fase inicial.

Além dos resultados desse estudo, o CHMP analisou outros dados disponíveis, incluindo dados de estudos de vida e outros estudos de suporte apresentados pelo laboratório (denominado titular da autorização de comercialização ou TAC), bem como informações enviadas por profissionais de saúde e associações de pacientes.

Os dados dos estudos de suporte e os dados de vida fornecidos pelo TAC não foram considerados suficientes para confirmar os

benefícios do *Ocaliva*. Por isso, o CHMP concluiu que os benefícios deste medicamento não são superiores aos seus riscos e recomenda a retratação da autorização de comercialização na União Europeia (UE).

Em sua revisão, o CHMP consultou um grupo de especialistas no tratamento de doenças hepáticas e levou em conta a opinião deles em sua recomendação final. A opinião do CHMP será enviada à CE, que emitirá uma decisão final legalmente vinculante para todos os Estados-Membros da UE.

No que lhe diz respeito, a AEMPS informará a decisão final da CE e, quando for o caso, a data efetiva da retirada do *Ocaliva* do mercado.

### Informação para pacientes

- O *Ocaliva* foi aprovado para o tratamento da colangite biliar primária com a condição de que o laboratório realizasse um estudo para confirmar sua eficácia.
- Tal estudo não demonstrou que o *Ocaliva* fosse mais eficaz do que o placebo considerando o número de pacientes cuja doença piorou ou que faleceram.
- O CHMP recomendou que o *Ocaliva* fosse retirado do mercado da UE porque se considera que seus benefícios não compensam os riscos.
- Quando essa recomendação for confirmada pela CE, o *Ocaliva* não estará mais disponível na UE. Até lá, o laboratório poderá continuar fornecendo o medicamento aos pacientes que o recebem atualmente. Esta informação será atualizada após a

decisão da CE. Se você estiver em tratamento com o *Ocaliva*, converse com seu médico sobre o seu tratamento.

### Informação para profissionais de saúde

- Uma revisão dos dados disponíveis concluiu que não foi confirmada a eficácia do *Ocaliva*, utilizado para tratar a colangite biliar primária (CBP).
- O Estudo 747-302 não mostrou diferença entre *Ocaliva* e placebo no critério de avaliação primário composto de morte, transplante de fígado ou descompensação hepática em pacientes com PBC que não respondem ou são intolerantes ao ácido ursodeoxicólico (HR 1,01 [IC 95%: 0,68; 1,51], valor p: 0,954).
- O CHMP recomendou a revogação da autorização do *Ocaliva* na UE porque se considera que seus benefícios não superam os riscos.
- Assim que essa recomendação for confirmada pela CE, o *Ocaliva* não estará mais disponível na UE. Até então, o laboratório poderá continuar vendendo o medicamento aos pacientes que estejam recebendo atualmente. Essas informações serão atualizadas após a decisão da CE.
- Não devem ser iniciados novos tratamentos com *Ocaliva*. Para os pacientes atualmente em tratamento, devem ser consideradas as alternativas disponíveis.
- Uma carta será enviada a todos os profissionais de saúde que prescreverem, dispensarem ou administrarem esse medicamento.

### Medicamentos com caproato de hidroxiprogesterona a serem suspensos do mercado da UE

(*Hydroxyprogesterone caproate medicines to be suspended from the EU market*)

EMA, 17 de maio de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyprogesterone-caproate-medicines-be-suspended-eu-market>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

O comitê de segurança da EMA, o PRAC, recomendou a suspensão das autorizações de comercialização de medicamentos contendo caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC) na União Europeia (UE). Uma revisão do PRAC concluiu que existe um risco possível, mas não confirmado, de câncer em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero. Adicionalmente, a revisão considerou novos estudos que mostraram que o 17-OHPC não é eficaz na prevenção do parto prematuro; também existem dados limitados sobre sua eficácia para outras indicações autorizadas.

Em alguns países da UE, os medicamentos com 17-OHPC são autorizados como injeções para prevenir a interrupção da gravidez ou o parto prematuro em mulheres grávidas. Eles também são autorizados para o tratamento de vários transtornos ginecológicos e de fertilidade, incluindo transtornos causados pela falta de um hormônio chamado progesterona.

O PRAC analisou os resultados de um grande estudo de base populacional [1], que analisou o risco de câncer em pessoas que foram expostas ao 17-OHPC no útero, durante um período de cerca de 50 anos a partir do momento em que nasceram. Os dados desse estudo sugerem que essas pessoas podem ter um

risco maior de câncer em comparação com aquelas que não foram expostas aos medicamentos. Porém, o PRAC observou que havia um baixo número de casos de câncer no estudo e que o estudo tinha algumas limitações, como informações limitadas sobre fatores de risco para câncer. Assim, o Comitê concluiu que o risco de câncer em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero é possível, mas não pode ser confirmado devido às incertezas.

Em sua revisão, o PRAC também considerou os dados sobre a eficácia dos medicamentos à base de 17-OHPC em seus usos autorizados, incluindo os resultados de um estudo [2] que avaliou o quão bem eles evitavam o parto prematuro. O estudo, que envolveu mais de 1.700 mulheres grávidas com histórico de parto prematuro, constatou que o 17-OHPC não é mais eficaz do que um placebo (um tratamento fictício) na prevenção de partos prematuros recorrentes ou de complicações médicas devido à prematuridade em recém-nascidos. O Comitê também analisou duas meta-análises publicadas [3,4] (análises combinadas de múltiplas pesquisas), que confirmaram que o 17-OHPC não é eficaz na prevenção do parto prematuro. Para os outros usos autorizados do 17-OHPC, o PRAC concluiu que há evidências limitadas de eficácia. Durante a revisão, também foram

solicitadas informações de especialistas em obstetrícia, ginecologia e tratamento de fertilidade e de representantes de pacientes.

Considerando a preocupação levantada pelo possível risco de câncer em pessoas expostas ao 17-OHPC no útero, em conjunto com os dados sobre a eficácia do 17-OHPC em seus usos autorizados, o PRAC considerou que os benefícios do 17-OHPC não superam seus riscos em pra nenhuma indicação autorizada. Por isso, o Comitê recomenda a suspensão das autorizações de comercialização desses medicamentos. Existem opções alternativas de tratamento disponíveis.

**Importantes Informações sobre a Segurança e Eficácia do ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) – Retirada do Mercado e Acesso Restrito Continuado** (*Important Safety and Efficacy Information on ALBRIOZA [sodium phenylbutyrate and ursodoxicoltaurine] – Market Withdrawal and Continued Restricted Access*)

Health Canada, 7 de junho de 2024

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-and-efficacy-information-albrioza-sodium-phenylbutyrate-and>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

**Produtos afetados**

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

**Questão**

Em 2022, a ALBRIOZA foi autorizada de acordo com a política NOC/c [1] para o tratamento de pacientes com ELA, baseado nos resultados de um estudo clínico de Fase 2 e aguardando os resultados de ensaios para verificar seu benefício clínico. A ALBRIOZA está agora disponível somente para os pacientes existentes no Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. e não deve ser iniciada em novos pacientes. Isso se deve aos resultados de um estudo confirmatório de Fase 3 não terem atingido os critérios específicos de avaliação primários ou secundários, o que levou à decisão de retirar o produto do mercado.

**Audiência**

Profissionais de saúde, incluindo neurologistas e outros profissionais da área de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA).

**Mensagens-chave**

- A Amylyx Pharmaceuticals, Inc. irá retirar o ALBRIOZA do mercado canadense até 31 de dezembro de 2024.
- Em 2022, o ALBRIOZA (fenilbutirato de sódio e ursodoxicoltaurina) foi autorizado sob a política de Notificação de Cumprimento de Condições (NOC/c) para o tratamento de pacientes adultos com esclerose lateral amiotrófica (ELA).
- O ensaio confirmatório de Fase 3 não alcançou os critérios específicos de avaliação primários ou secundários.
- Os profissionais de saúde são aconselhados a:

**Referências**

- 1 Murphy CC, et al. In utero exposure to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):132.e1-132.e14 doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035.
- 2 Blackwell, SC, et al. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. *Am J Perinatol.* 2020 Jan;37(2):127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.
- 3 Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:1183-94 doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.
- 4 Care A, Nevitt S J, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2022;376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

- NÃO iniciar o tratamento com ALBRIOZA em novos pacientes. A ALBRIOZA está disponível somente no Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que estejam atualmente recebendo tratamento com ALBRIOZA.
- Discutir com seus pacientes se devem continuar o tratamento com ALBRIOZA ou trocar por um medicamento alternativo.
- A Monografia de Produto Canadense (CPM) para ALBRIOZA foi atualizada para refletir essas novas informações. A Health Canada continuará a trabalhar com o produtor durante todo o processo de retirada do mercado.

**Antecedentes**

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

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

A autorização sob a política NOC/c foi condicionada à verificação do benefício clínico em um estudo randomizado de Fase 3, multicêntrico, comparando a eficácia e a segurança da ALBRIOZA contra um placebo. O estudo confirmatório não foi submetido ao Health Canada para revisão adicional, pois não atingiu seu critério de avaliação primário de eficácia. Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os participantes tratados com ALBRIOZA ou com o placebo, na alteração da pontuação total da Tabela de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R) em relação à linha de base. Também não foram observadas melhorias estatisticamente significativas nos critérios de avaliação secundários de eficácia.

Atualmente, o benefício clínico da ALBRIOZA para o tratamento de pacientes com ELA continua não confirmado. A Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retirará a ALBRIOZA do mercado canadense até 31 de dezembro de 2024. Novos pacientes não devem iniciar o tratamento com ALBRIOZA.

### Informação para consumidores

ALBRIOZA é um medicamento de prescrição usado para tratar pessoas com ELA. O ALBRIOZA foi autorizado com condições sob a política NOC/c baseada em evidências promissoras de eficácia clínica após a revisão da Health Canada. O fabricante concordou em realizar mais estudos para garantir que o medicamento funcionasse como se esperava.

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

Pacientes devem discutir quaisquer dúvidas ou preocupações sobre essas informações com seu profissional de saúde. Os pacientes devem continuar a informar seu profissional de saúde se estiverem sentindo qualquer efeito colateral enquanto estiverem tomando a ALBRIOZA.

### Informações para profissionais de saúde

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

Os profissionais de saúde são avisados do seguinte:

- Novos pacientes não devem iniciar tratamento com a ALBRIOZA.
- A ALBRIOZA está disponível somente no Programa de Apoio ao Paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que desejam continuar tomando ALBRIOZA.
- Para obter mais informações sobre o Programa de Suporte ao Paciente, entre em contato com o programa de suporte ao paciente da Amylyx Pharmaceuticals, Inc. pelo 1-877-710-0711 ou pelo support@amylyxcareteam.ca.

### Medidas tomadas pela Health Canada

A Health Canada trabalhou com o fabricante para atualizar o CPM da ALBRIOZA e incluir essas novas informações. A Health Canada continuará a trabalhar com o fabricante durante todo o processo de retirada do mercado. A Health Canada está comunicando essas informações importantes aos profissionais de saúde e aos canadenses por meio do banco de dados de retiradas do mercado e alertas de segurança no site *Healthy Canadians*. Essa comunicação será divulgada através do sistema de notificação por e-mail MedEffect™ e-Notice.

### Reportar preocupações de saúde ou de segurança

A avaliação dos efeitos colaterais relacionados aos produtos de saúde comercializados depende de que os profissionais de saúde e os consumidores repassem informações. Qualquer caso de efeitos colaterais graves ou inesperados em pacientes que estejam recebendo ALBRIOZA deve ser relatado à Amylyx Pharmaceuticals, Inc. ou à Health Canada.

**Nota de Salud y Fármacos.** A rádio nacional dos EUA informou sobre a retirada do Albriozza, que nos EUA foi comercializado sob o nome de Relyvrio, e fez alguns comentários que para o seu interesse resumimos abaixo.

- A Amylyx cumpriu sua promessa de retirar o produto do mercado se os ensaios clínicos confirmatórios não apresentassem os resultados esperados. A decisão inusitada atraiu elogios tanto de pacientes quanto de críticos da indústria farmacêutica.
- Em 2023, as vendas do Albriozza/Relyvrio geraram US\$380 milhões. O custo anual do tratamento com Relyvrio alcançou US\$158.000 por paciente.
- Justin Klee e Josh Cohen fundaram a Amylyx Pharmaceuticals em 2013, quando eram estudantes da Brown University, depois de muitas conversas no dormitório sobre doenças neurodegenerativas. Eles queriam encontrar um fármaco que pudesse ajudar as células nervosas a resistir a doenças como a ELA, que afeta as células nervosas motoras do cérebro e da medula espinhal, causando paralisia e morte em poucos anos.
- Klee e Cohen pensaram que poderiam fazer isso combinando dois medicamentos existentes. Um é o *fenilbutirato de sódio*, que é usado para tratar distúrbios do ciclo da ureia, um grupo de distúrbios metabólicos hereditários que podem danificar as células nervosas. O outro é o *taurursodiol*, uma substância natural que parece proteger as células nervosas de danos.
- Em 2020, um ensaio clínico de fase 2 com 137 pacientes com ELA pareceu confirmar seu pressentimento. A doença parecia progredir mais lentamente naqueles que receberam a combinação de medicamentos conhecida então como AMX0035.
- Para confirmar o resultado, a Amylyx iniciou um estudo maior de fase 3, mas a empresa estava ansiosa para colocar seu medicamento no mercado. Portanto, em 2022, eles solicitaram à FDA que o aprovasse, baseando-se unicamente nos resultados do ensaio clínico menor.
- Os consultores da FDA inicialmente se opuseram à medida, dizendo que o estudo menor não apresentava evidências suficientes de que o medicamento funcionava. Depois, após pressão de grupos de pacientes com ELA, eles mudaram de ideia. A FDA aprovou o Relyvrio em setembro de 2022.
- Cohen e Klee prometeram, durante uma reunião do comitê de assessoria da FDA, que se os resultados do ensaio confirmatório (Phoenix) fossem negativos, retirariam o produto do mercado.

Klee e Cohen puderam fazer essa promessa devido à forma como construíram a sua empresa. "Escolhemos não fazer parcerias e nos manter independentes", disse Klee numa entrevista em 2020. "Queremos assegurar que isto seja entregue de forma responsável e da maneira correta para a comunidade."

Muitos foram cépticos. A promessa não era legalmente vinculativa e a FDA raramente retira do mercado um medicamento aprovado.

Vale a pena lembrar que o Relyvrio não se qualificou para aprovação acelerada. O estudo de fase 2 sugeriu que o fármaco estava ajudando os doentes a viver melhor e por mais tempo, mas não encontrou alterações biológicas relevantes, como a redução da inflamação, uma característica distintiva da ELA. Portanto, a FDA teve de escolher entre dar ao Relyvrio a aprovação total ou não o aprovar absolutamente.

Alguns opinam que a FDA deveria ter algum tipo de aprovação condicional para medicamentos como o Relyvrio, já que, se não

funcionarem, a agência não teria de depender do fabricante do medicamento para retirar voluntariamente o seu produto do mercado.

#### Referência

1. Jon Hamilton. Lots of drug companies talk about putting patients first — but this one actually did. NPR, 15 de mayo de 2024 <https://www.npr.org/sections/health-shots/2024/05/15/1251409920/amylyx-relyvrio-als-pulls-off-market-fda-approval>

## Solicitações e mudanças nos rótulos/ficha técnica

### **Novas recomendações para agonistas dos receptores GLP-1 para minimizar o risco de aspiração e pneumonia durante a anestesia geral ou sedação profunda** (*New recommendations for GLP-1 receptor agonists to minimise risk of aspiration and pneumonia aspiration during general anaesthesia or deep sedation*)

EMA, 12 de julho de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

Pacientes tratados com medicamentos GLP-1 devem informar o médico envolvido se planejam fazer alguma cirurgia

O PRAC recomendou novas medidas para minimizar o risco de aspiração e de pneumonia por aspiração relatado em pacientes tomando agonistas do receptor do peptídeo-1 parecidos ao glucagon (GLP-1 RAs) que se submetem a cirurgias com anestesia geral ou sedação profunda. Os GLP-1 RAs são medicamentos usados para o tratamento de diabetes tipo 2 e de obesidade.

A aspiração e pneumonia por aspiração podem ser causadas pela inalação acidental de alimentos ou líquidos por uma via aérea em vez de engoli-los pelo esôfago (o tubo que conecta a garganta ao estômago). Ela também pode ocorrer quando o conteúdo do estômago volta para a garganta. A aspiração e a pneumonia por aspiração complicam de um em cada 900 a um em cada 10.000 procedimentos de anestesia geral, dependendo dos fatores de risco.

Como parte de sua ação, os RAs GLP-1 desaceleram o esvaziamento gástrico (esvaziamento do estômago) e existe um risco biologicamente plausível de aumento da aspiração em associação com anestesia e com a sedação profunda ao tomar esses medicamentos. O esvaziamento gástrico retardado já está listado nas informações do produto para os diferentes RAs GLP-

1: dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide e tirzepatide.

O PRAC revisou os dados disponíveis, incluindo relatos de casos no EudraVigilance, literatura científica e dados clínicos e não clínicos enviados pelos titulares da autorização de comercialização desses medicamentos.

O comitê não pôde estabelecer uma associação causal entre os análogos do GLP-1 e a aspiração, mas devido à ação conhecida do esvaziamento gástrico retardado e à presença de ensaios clínicos e casos pós-comercialização, o PRAC considerou que os profissionais de saúde e os pacientes deveriam ser informados sobre essa consequência potencial do esvaziamento gástrico retardado.

Sendo assim, o PRAC recomendou que o risco de conteúdo gástrico residual estar presente devido ao esvaziamento gástrico retardado deve ser considerado antes da realização de procedimentos com anestesia geral ou com sedação profunda. As informações sobre o produto dos RAs de GLP-1 serão atualizadas em conformidade, incluindo um aviso aos pacientes de que eles devem informar o médico envolvido caso tomem esses medicamentos e estejam planejando fazer alguma cirurgia sob anestesia ou sob sedação profunda.

### **CAR-T. A AEMPS informa sobre o risco de neoplasias malignas secundárias de células T associadas a terapias CAR-T.**

(*CAR-T. La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T*)

AEMPS, 17 de junho de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-riesgo-de-neoplasias-malignas-secundarias-de-celulas-t-asociado-a-terapias-car-t/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

o O Comitê Europeu de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) avaliou 38 casos de neoplasias malignas de células T após a administração de terapias CAR-T.

o Os pacientes que foram tratados com terapias CAR-T devem ser monitorados durante toda a vida para detectar essas possíveis neoplasias malignas secundárias.

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) informa sobre o risco de neoplasias malignas secundárias de células T associadas a terapias CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell, em inglês*). Atualmente, existem seis terapias desse tipo autorizadas na UE e indicadas para certas neoplasias malignas hematológicas: *axicabtagene ciloleucel* (Yescarta), *brexucabtagene autoleucel* (Tecartus), *ciltacabtagene autoleucel* (Carvykti), *idecabtagene vicleucel* (Abecma), *lysocabtagene maraleucel* (Breyanzi) e *tisagenlecleucel* (Kymriah). No momento da emissão desta nota informativa, quatro deles se encontram sendo comercializados na Espanha.

Desde o final de 2023, o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância europeu (PRAC, em inglês) avaliou 38 casos de neoplasias malignas secundárias, principalmente linfoma ou leucemia de células T, relatados entre 42.500 pacientes que receberam qualquer uma das terapias mencionadas. Em metade dos casos, foram realizados testes adicionais, obtendo resultados positivos em sete deles para o transgene CAR, o que sugere que as próprias células que se encontram nas terapias administradas podem estar envolvidas no desenvolvimento da doença. As neoplasias secundárias demoraram de algumas semanas a anos após a administração da terapia CAR-T para aparecer.

Essas terapias são administradas apenas em centros autorizados pelo Ministério da Saúde; porém, é possível que esses pacientes sejam acompanhados em seu centro de origem. A AEMPS informa a importância do monitoramento durante toda a vida do paciente para detectar essas possíveis neoplasias secundárias, ou seja, diferentes do diagnóstico do câncer original do paciente. Esta recomendação também se aplica a terapias de fabricação não industrial.

**Nota de Salud y Fármacos.** Segundo a Reuters [1], a EMA exige que as terapias CAR-T incluam uma advertência por escrito sobre o risco associado de cânceres hematológicos secundários. A FDA já havia emitido a mesma advertência em abril, após uma revisão de segurança de cinco meses, e também exige o monitoramento durante toda a vida dos pacientes que recebem terapias CAR-T.

#### Referência

1. EU regulator requires secondary cancer risk warning for CAR-T therapies. Reuters, 14 de junio de 2024 <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/eu-regulator-mandates-label-updates-car-t-cancer-therapies-2024-06-14/>

## Reações Adversas

### Quando a causa de um transtorno não é imediatamente óbvia: um medicamento poderia ser o responsável?

*(When the cause of a disorder is not immediately obvious: could a drug be responsible?)*

*Prescrire International* 2024; 33 (255):26

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(1)

O papel potencial de um medicamento no início de um transtorno é frequentemente ignorado ou raramente considerado. Porém, muitos transtornos às vezes são induzidos por medicamentos e, em alguns casos, essa causa foi insuspeitada ou considerada improvável por muito tempo. Este artigo discute alguns exemplos de situações clínicas onde uma causa relacionada a medicamentos foi inicialmente considerada improvável, mas se tornou aceitável com o tempo.

#### Aortite e aneurisma da aorta.

Durante muito tempo, nenhum medicamento era suspeito de ter um papel no dano de grandes vasos sanguíneos, como a aorta [1]. Entre 2004 e 2017, vários casos de aortite, às vezes causando aneurisma ou dissecação da aorta, foram atribuídos a fatores estimuladores de colônias de granulócitos, como filgrastim, pegfilgrastim ou lenograstim.

O mecanismo é desconhecido, mas um componente autoimune foi postulado [2]. Desde 2015, dados epidemiológicos têm sugerido que as fluoroquinolonas tivessem um papel no aneurisma e na dissecação da aorta. O mecanismo postulado é o dano às fibras de colágeno. O mesmo mecanismo parece ser responsável pelos transtornos dos tendões causados por esses antibióticos [3].

#### Doença da válvula cardíaca.

Descrições de válvulas cardíacas danificadas existem há muito tempo [4,5]. As principais causas reconhecidas de doença das válvulas cardíacas, dependendo do tipo e da localização das

lesões, são febre reumática, aterosclerose e alterações anatômicas locais, com uma grande proporção atribuída à chamada doença degenerativa (comum quando nenhuma outra causa pode ser identificada) [6]. Evidências de que certos transtornos das válvulas cardíacas podem ser induzidos por medicamentos incluem registros da década de 1960, implicando o derivado do ergot, a metisergida [7,8].

Mais de 20 anos se passaram entre a introdução no mercado do benfluorex na França em 1976, vendido sob o nome comercial de Mediator<sup>o</sup>, como um tratamento de longo prazo para diabetes e hiperlipidemia, e os primeiros casos relatados de doença das válvulas cardíacas associadas a esse medicamento em 1999. Porém, um ensaio comparativo (o estudo Regulate) mostrou subsequentemente a frequência com que ocorrem transtornos nas válvulas: após um ano de exposição, a regurgitação valvular se desenvolveu ou piorou em um sexto dos pacientes (27% dos pacientes no grupo do benfluorex, contra 11% no grupo controle;  $p < 0,0001$ ) [9,10]. Somente em 2009 essa cardiotoxicidade foi reconhecida pelas autoridades de saúde europeias, e o benfluorex foi retirado do mercado francês [7,10-12].

Um papel dos bisfosfonatos na doença da válvula cardíaca também foi sugerido em 2010 [13]. As preocupações sobre esse risco ainda permanecem em 2023.

#### Transtornos do jogos de azar.

Os primeiros relatos de vício em jogo induzido por drogas (ou jogo patológico) surgiram no início dos anos 2000, quando esses

comportamentos foram relatados com drogas dopaminérgicas usadas na doença de Parkinson: levodopa e agonistas da dopamina, tais como a bromocriptina [14-16]. Porém, a bromocriptina era vendida desde o final da década de 1970 [17]. Durante décadas, pacientes sofreram de jogo patológico induzido por drogas ou transtornos de descontrole de impulsos, que tiveram severas consequências para eles e para suas famílias, enquanto o papel da droga permaneceu não reconhecido. Ainda assim, alguns relatórios descrevem a regressão desses transtornos após a redução da dose ou após a mudança para um tratamento diferente [15].

### Condições comuns.

Os medicamentos foram envolvidos em várias condições clínicas comuns para as quais esse mecanismo foi desconsiderado por muito tempo. Um exemplo é a síndrome do túnel do carpo, na qual já foi estabelecido o papel dos antagonistas de estrogênio da classe dos inibidores de aromatase, como o anastrozol, ou dos bisfosfonatos, como o ácido alendronico [18].

Outro exemplo é a fibrilação atrial, anteriormente atribuída a alguns drogas raras, como a teofilina e overdose de hormônio da tireoide, mas na qual muitas outras drogas foram subsequentemente envolvidas: bisfosfonatos no final dos anos 2000, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em 2014 e o mirabegron e os descongestionantes nasofaríngeos ao final da década de 2010 [19-23].

Enquanto isso, os dados de farmacovigilância sobre fluoroquinolonas também forneceram mais detalhes sobre as consequências de seus efeitos adversos no tecido conjuntivo, sugerindo seu envolvimento em transtornos raramente associados a medicamentos, como a dor musculoesquelética que persiste além do período de exposição [24,25].

### Em Resumo

É provável que outros transtornos sejam, às vezes, induzidos por medicamentos, mas que essa etiologia ainda estaria por ser reconhecida. E que o número de medicamentos conhecidos como responsáveis por um transtorno específico aumentará com o passar dos anos. É útil se perguntar sistematicamente: “Esse transtorno poderia ter sido causado por um medicamento?”. O apoio a essa hipótese pode ser obtido mantendo-se atento a uma possível relação temporal entre o início de um transtorno e o início da exposição a um medicamento, e escutando os pacientes. Se for o caso, o medicamento deve ser retirado ou substituído por outro, e o caso deve ser relatado a um centro de farmacovigilância. Essas medidas ajudam a melhorar a qualidade do atendimento ao paciente e beneficiam a sociedade ao melhorar as informações disponíveis sobre medicamentos.

**Tratamento a curto prazo com AINEs: insuficiência cardíaca** (*Short-term treatment with NSAIDs: heart failure*)  
*Prescrire International* 2024; 33 (260): 164

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(1)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) apresentam risco de retenção de sal e de água, hipertensão e insuficiência cardíaca [1]. Em 2023, um estudo usando registros dinamarqueses de saúde avaliou o risco de internação pela primeira vez por insuficiência cardíaca dentro de 28 dias de exposição a um AINE

### Referências

- Black JH et al. “Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm and dissection” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 27 pages.
- Prescrire Rédaction “Facteurs de croissance granulocytaires (grastims): aortites” *Rev Prescrire* 2018; 38 (417): 517.
- Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection” *Prescrire Int* 2018; 27 (199): 297.
- Osler W “The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis” *BMJ* 1885: 577-579.
- Lellouch A and Rullière R “Un livre méconnu de cardiologie: le traité des maladies du cœur et des gros vaisseaux” *Hist Sci Med* 1982; 17 (2): 65-70.
- Mohty D et al. “Valvular heart disease in older adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 26 pages.
- Prescrire Editorial Staff “The amphetamine appetite suppressant saga” *Prescrire Int* 2004; 13 (169): 26-29.
- Munroe DS et al. “Mitral regurgitation occurring during methysergide (Sansert) therapy” *Can Med Assoc J* 1969; 101 (9): 62-65.
- IGAS “Enquête sur le Mediator°. Rapport définitif” January 2011: 261 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Benfluorex and cardiac valve disease: long delay in publication” *Prescrire Int* 2013; 22 (135): 47.
- Prescrire Editorial Staff “Benfluorex: adverse effects reviewed, 1976-2015” *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 47.
- Prescrire Editorial Staff “Some key dates in the Mediator° disaster” *Prescrire Int* 2021; 30 (232): 305.
- Prescrire Rédaction “Diphosphonates: valvulopathies?” *Rev Prescrire* 2017; 37 (405): 511-512.
- Domino FJ et al. “Overview of gambling disorder” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 21 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Drugs can trigger pathological gambling” *Prescrire Int* 2002; 11 (57): 16.
- Prescrire Rédaction “Avec le pergolide. Faites vos jeux !” *Rev Prescrire* 2002; 22 (234): 863.
- ANSM “Minigraphie-Parlodol 2,5 mg, comprimé sécable” *Compte-rendu de la séance n° 2*, 30 April 2013: 17 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Carpal tunnel syndrome: sometimes drug-induced” *Prescrire Int* 2019; 28 (207): 209-211.
- Kumar K et al. “Atrial fibrillation: overview of atrial fibrillation” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 33 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Nasopharyngeal decongestants: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; 26 (183): 154.
- Prescrire Editorial Staff “Mirabegron: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 125.
- Prescrire Editorial Staff “NSAIDs and atrial fibrillation?” *Prescrire Int* 2015; 24 (156): 19.
- Prescrire Editorial Staff “Bisphosphonates and atrial fibrillation: clinical trial data suggest possible link” *Prescrire Int* 2011; 20 (115): 96-97.
- Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: retinal detachment?” *Prescrire Int* 2016; 25 (173): 184.
- Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants” *Rev Prescrire* 2016; 36 (393): 513.

em pacientes adultos com diabetes tipo 2 [2]. Os AINEs estudados são os mais frequentemente usados na Dinamarca: celecoxibe (Celebrex° ou outras marcas), diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno (diversas marcas).

331.189 pacientes foram identificados sem exposição comprovada a um AINE nos 120 dias anteriores, sem histórico de insuficiência cardíaca e sem histórico de doença reumática no início do período de observação.

23.308 desses pacientes foram internados com insuficiência cardíaca pela primeira vez durante o período de observação e foram incluídos no estudo. A idade mediana foi de 76 anos. Durante o ano seguinte à sua inclusão, 16% haviam recebido pelo menos uma prescrição de um dos AINEs no estudo: ibuprofeno (aproximadamente 12%), diclofenaco (3%), naproxeno (1%) ou celecoxibe (0,4%). Neste estudo, os pacientes atuaram como seus próprios controles. Uma prescrição de AINE nos 28 dias anteriores foi associada a um aumento estatisticamente significativo no risco de primeira internação por insuficiência cardíaca, com um risco relativo estimado pela taxa de probabilidade (odds ratio, OR) de 1,4 (intervalo de confiança de 95% [95CI]: 1,3-1,6).

**NA PRÁTICA** A insuficiência cardíaca é um efeito adverso conhecido dos AINEs, devido à retenção de sal e de água e à hipertensão causada por esses medicamentos. Apesar das fraquezas metodológicas desse tipo de estudo, esses dados apontam para um risco maior de internação por insuficiência cardíaca em pacientes de idade com diabetes tipo 2 após exposição de curto prazo a um AINE. Esse risco deve ser levado em conta, principalmente em pacientes com fatores de risco para insuficiência cardíaca, como diabetes, doença coronariana ou hipertensão.

#### Referências

1. Prescrire Rédaction “AINS” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. Holt A et al. “Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus” J Am Coll Cardiol 2023; 81 (15): online 12 pages.

### Novo estudo: Mais Evidências sobre os Riscos do Uso de Antipsicóticos em Pessoas com Demência

(New Study: More Evidence of the Risks of Antipsychotic Use in People with Dementia)

Worst Pills, Best Pills. Maio de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

#### Resumo

**Objetivo:** Investigar os riscos de múltiplos resultados adversos associados ao uso de antipsicóticos em pessoas com demência.

**Desenho:** Estudo de coorte com base populacional.

**Ambiente:** Dados associados de cuidados primários, de internações, e de mortalidade do Clinical Practice Research Datalink (CPRD), Inglaterra.

**População:** Adultos ( $\geq 50$  anos) com diagnóstico de demência entre 1º de janeiro de 1998 e 31 de maio de 2018 (n=173 910, 63,0% mulheres). Cada usuário de antipsicótico novo (n=35 339, 62,5% mulheres) foi pareado com até 15 não usuários usando uma amostra de densidade de incidência.

**Principais Medidas de Resultados:** Os principais resultados foram AVC, tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia ventricular, fratura, pneumonia e lesão renal aguda, estratificados por períodos de uso de antipsicóticos, com riscos absolutos calculados usando a incidência cumulativa em usuários de antipsicóticos em comparação com comparadores correspondentes. Um resultado não relacionado (controle negativo) de apendicite e colecistite combinadas também foi investigado para detectar potenciais influências não mensuradas.

**Resultados:** Em comparação com o não uso, qualquer uso de antipsicótico foi associado a riscos maiores de todos os resultados, exceto arritmia ventricular. O uso atual (90 dias após a prescrição) foi associado a riscos elevados de pneumonia (taxa de risco 2,19, intervalo de confiança de 95% (CI) 2,10 a 2,28), lesão renal aguda (1,72, 1,61 a 1,84), tromboembolismo venoso (1,62, 1,46 a 1,80), acidente vascular cerebral (1,61, 1,52 a 1,71), fratura (1,43, 1,35 a 1,52), infarto do miocárdio (1,28, 1,15 a 1,42) e insuficiência cardíaca (1,27, 1,18 a 1,37). Não foram observados riscos maiores para o resultado do controle negativo (apendicite e colecistite). Nos 90 dias após o início da medicação, a incidência cumulativa de pneumonia entre os usuários de antipsicóticos foi de 4,48% (4,26% a 4,71%) em comparação com 1,49% (1,45% a 1,53%) na coorte correspondente de não usuários (diferença de 2,99%, 95% CI 2,77% a 3,22%).

**Conclusões:** O uso de antipsicóticos em comparação com o não uso em adultos com demência foi associado a riscos maiores de AVC, tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, fratura, pneumonia e lesão renal aguda, mas não de arritmia ventricular. A variedade de resultados adversos foi maior do que a destacada anteriormente em alertas regulatórios, com os riscos mais altos logo após o início do tratamento.

### Dupilumabe: dor osteoarticular (*Dupilumab: osteoarticular pain*)

*Prescrire International* 2024; 33 (260): 163

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

Em 2023, uma equipe britânica publicou uma análise de um estudo de coorte de 470 pacientes adultos tratados com dupilumabe (Dupixent<sup>o</sup>) para eczema atópico, onde o objetivo foi identificar transtornos musculoesqueléticos que surgiram após o início da exposição a esse agente [1]. O dupilumabe é um

imunossupressor que inibe os receptores de interleucina-4 e de interleucina-13.

Entre esses pacientes, 36 se reclamaram de transtornos musculoesqueléticos que se desenvolveram após o início da

exposição ao dupilumabe. 23 pacientes apresentaram uma síndrome inflamatória do gênero entesite (inflamação no local de inserção de tendões, ligamentos, etc. no osso), isoladamente (12 pacientes) ou ligada à artrite (8 pacientes) ou ligada à tenossinovite (3 pacientes). Os locais mais frequentemente afetados foram cotovelos, calcanhars e joelhos. Os outros diagnósticos registrados foram de osteoartrite, de artrite, de sacroilíte e da doença “degenerativa” da coluna. A maioria dos pacientes não tinha nenhum histórico pessoal ou familiar de esses transtornos. Cinco pacientes também apresentaram um transtorno ocular atribuído ao dupilumabe.

Os transtornos foram solucionados em 22 pacientes: em sete que descontinuaram o dupilumabe, seis que reduziram a dose e nove que continuaram o tratamento sem alterações. Os transtornos persistiram em 3 pacientes, apesar da descontinuação do dupilumabe [1]. Uma revisão de cerca de 40 relatos de casos publicados antes de 2021 mostrou que os transtornos geralmente aparecem durante os primeiros quatro meses de tratamento. O número de locais afetados às vezes aumenta gradualmente. Após a descontinuação do dupilumabe, os sintomas foram resolvidos na maioria dos pacientes em algumas semanas e em menos de 5 meses em quase todos os casos. Porém, alguns pacientes apresentaram uma melhora somente parcial ou até mesmo nenhuma [2].

### **Duloxetina, milnaciprano, e venlafaxina: hipertensão gestacional** (*Duloxetine, milnacipran, venlafaxine: gestational hypertension*) *Prescrire International 2024*

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

- Usando um banco de dados francês que incluiu aproximadamente 156.000 mulheres grávidas, um estudo mostrou um aumento de aproximadamente duas vezes na incidência de hipertensão gestacional em mulheres expostas a um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (duloxetina, milnaciprano, e venlafaxina) durante o primeiro trimestre da gravidez, em comparação com mulheres não expostas a um antidepressivo ou expostas a um inibidor “seletivo” da recaptção de serotonina.

Durante a gravidez, a venlafaxina, um antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina-noradrenalina (SNRI), é conhecida por carregar um risco de hipertensão gestacional (ou seja, hipertensão que geralmente surge após 20 semanas de gravidez), assim como pré-eclâmpsia e eclâmpsia [1]. Outros antidepressivos desse tipo também carregam risco de hipertensão gestacional?

Para abordar essa questão, uma equipe de farmacologistas franceses usou o banco de dados Efemeris, que registra medicamentos que são ressarcidos a mulheres grávidas, juntamente com informações sobre o resultado da gravidez [2-4].

#### **Um risco de aproximadamente duas vezes maior de hipertensão gestacional.**

Os autores procuraram casos de hipertensão gestacional registrados nesse banco de dados entre 2004 e 2019. Eles identificaram 20 casos entre 210 mulheres (9,5%) que foram expostas a um antidepressivo SNRI, pelo menos durante o primeiro trimestre da gravidez: a duloxetina (25 mulheres), a

O resumo europeu das características do produto (European summary of product characteristics, SmPC) para o medicamento Dupixent<sup>o</sup>, baseado em dupilumabe, menciona a artralgia entre os efeitos adversos mais frequentes (sem fornecer detalhes). O RCM do Adtralza<sup>o</sup>, que é baseado no talokinumab, um inibidor da interleucina-13 comercializado mais recentemente, não menciona transtornos articulares [3,4]. Considerando seus mecanismos de ação semelhantes, é recomendável assumir que esses agentes carregam os mesmos riscos.

NA PRÁTICA É importante informar aos pacientes sobre os riscos relacionados ao dupilumabe, principalmente o risco de dor articular ou de dor periarticular, antes de decidir com o paciente sobre iniciar ou não o tratamento.

#### **Referências**

1. Hugues CD et al. “Characterization of a musculoskeletal syndrome of enthesitis and arthritis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab, an interleukin-4/13 inhibitor” *Arthr Rheumatol* 2023 (online): 5 pages.
2. Woodbury MJ et al. “Dupilumab-associated arthritis: A dermatology-rheumatology perspective” *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 859-864. 3- European Commission “SmPC-Dupixent” 17 March 2023. 4- European Commission “SmPC-Adtralza” 7 September 2023.

milnaciprano (4 mulheres) ou a venlafaxina (181 mulheres). Foram encontrados 72 casos entre 1316 mulheres (5,5%) expostas a um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), pelo menos durante o primeiro trimestre: a escitalopram (428 mulheres), a paroxetina (373 mulheres), a fluoxetina (183 mulheres), a citalopram (172 mulheres), a sertralina (158 mulheres) ou a fluvoxamina (3 mulheres). Finalmente, 6224 casos (4,4%) foram identificados entre 141.865 mulheres não expostas a um antidepressivo, seja durante a gravidez ou nos três meses anteriores [3].

A proporção de mulheres que desenvolveram hipertensão gestacional foi de aproximadamente duas vezes maior naquelas expostas à duloxetina, ao milnaciprano ou à venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez, em comparação com aquelas que não foram expostas a um antidepressivo, com uma taxa de probabilidade ajustada (aOR) de 1,9 (intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,1-3,2).

Um aumento parecido no risco foi encontrado em comparação com mulheres expostas a um antidepressivo SSRI, com um aOR de 2,3 (95CI 1,3-4,2) [2-4]. Esses resultados foram alcançados após o ajuste de vários fatores de influência, como idade materna, número de gestações, diabetes e exposição a outros medicamentos que aumentam a pressão arterial (anti-inflamatórios não esteróides, triptanos e vasoconstritores usados como descongestionantes) [3].

Uma análise adicional foi realizada depois de excluir as 49 mulheres com trabalho de parto prematuro que foram expostas

aos medicamentos para redução da pressão arterial nifedipina ou nicardipina após 20 semanas de gravidez. Foram obtidos resultados parecidos [3].

Outra análise adicional estudou mulheres que tinham sido expostas a um antidepressivo somente durante o primeiro trimestre da gravidez. Essa análise mostrou um risco três vezes maior de hipertensão gestacional com um antidepressivo SNRI do que com um antidepressivo SSRI (diferença estatisticamente significativa) [3].

### Dados Consistentes

Os antidepressivos SNRI (duloxetina, milnaciprano e venlafaxina) apresentam risco de hipertensão por causa de sua ação noradrenérgica [5]. Em 2012, um estudo de coorte mostrou que o risco de pré-eclâmpsia era 5 vezes maior em mulheres grávidas expostas à venlafaxina do que em mulheres não expostas, e 3 vezes maior em mulheres expostas a um antidepressivo SSRI do que em mulheres não expostas [6]. Uma meta-análise de vários estudos epidemiológicos forneceu resultados consistentes [4].

**Na Prática** Para as formas leves até as moderadas de depressão, as abordagens não farmacológicas, como a psicoterapia ou a atividade física regular e moderada, têm uma relação de malefícios e benefícios mais favorável do que os antidepressivos. Isso justifica o uso de primeira linha de tais métodos para aliviar os sintomas, especialmente em mulheres grávidas [4]. Em comparação com os SSRIs, os antidepressivos SNRIs não mostram eficácia clínica superior, mas apresentam um risco maior de efeitos adversos, particularmente transtornos cardiovasculares.

Vários estudos demonstraram consistentemente que tomar venlafaxina durante o primeiro trimestre da gravidez expõe o feto ao risco de malformações, especialmente defeitos cardíacos [1]. Adicionalmente, no final da gravidez, como ocorre com outros medicamentos serotoninérgicos, a venlafaxina aumenta o risco de hemorragia pós-parto e hemorragia neonatal. Os recém-nascidos correm o risco de sofrer transtornos relacionados à exposição e, em seguida, à suspensão desses medicamentos [1].

Esses riscos justificam que continuemos a evitar o uso de antidepressivos SNRI na gravidez e também de modo geral [7].

### Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Venlafaxine during the first trimester of pregnancy: possible risk of birth defects, especially cardiac malformations” *Prescrire Int* 2023; 32 (250): 185-186.
2. Araujo M et al. “Risk of gestational hypertension in women treated with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: A comparative study in the EFEMERIS database” *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36 (suppl.1): 67-68 (abstract PM1-042).
3. Benevent J et al. “Risk of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: A comparative study using EFEMERIS database” *J Clin Psychiatry* 2023; 84 (4): 9 pages.
4. ANSM “Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement. Compte-rendu de la séance du 21 juin 2022”: 13 pages.
5. Prescrire Rédaction “Patients déprimés” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
6. Prescrire Editorial Staff “Venlafaxine: preeclampsia and eclampsia” *Prescrire Int* 2012; 21 (131): 240.
7. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org).

### Pregabalina durante o primeiro semestre de gravidez: pode aumentar levemente o risco de malformações graves

*(Pregabalin during the first trimester of pregnancy: probably a slight increase in major malformations)*

*Prescrire International* 2024; 33 (259): 128-129

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(1)

- A pregabalina é autorizada na Europa para convulsões parciais, transtorno de ansiedade generalizada e dor neuropática em adulto. A pregabalina tem uma relação menos favorável de risco-benefício do que outras opções de tratamento para essas indicações, devido a um perfil de efeitos adversos mais grave.
  - Um estudo de coorte realizado com bancos de dados de saúde na Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia indicou uma incidência maior de várias malformações congênitas maiores após a exposição intrauterina à pregabalina do que após a exposição à lamotrigina ou à duloxetina.
  - Essa descoberta é consistente com os de outros estudos menos completos que mostraram um risco levemente maior de malformações maiores em comparação com vários grupos de controle, particularmente anormalidades no sistema nervoso.
  - Apesar das limitações metodológicas destes estudos, esses sinais de segurança indicam um risco de malformações graves com consequências a longo prazo para a vida das crianças afetadas e de seus responsáveis, o que deve ser levado em conta ao tomar decisões de saúde.
  - Na prática, é prudente evitar a exposição de uma criança à pregabalina intraútero. As mulheres tomando pregabalina devem ser aconselhadas a usar anticoncepcionais eficazes, ou esse medicamento deverá ser substituído por uma alternativa que seja menos perigosa para o bebê.
- A pregabalina é um medicamento antiepiléptico estruturalmente semelhante ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), mas não parece ter efeitos GABAérgicos [1]. É amplamente utilizado, particularmente para convulsões parciais, para dor neuropática e para transtorno de ansiedade generalizada. Porém, com base nos dados disponíveis em 2023, outras opções têm uma melhor relação de risco-benefício nessas situações [1,2]. Em meados de 2019, dados epidemiológicos sugeriram uma relação entre a exposição intrauterina à pregabalina durante o primeiro trimestre da gravidez e malformações maiores que afetam, particularmente, o sistema nervoso e o coração [1]. Outros dados mostraram que os transtornos mentais e comportamentais são mais frequentes a longo prazo em crianças que foram expostas no útero à pregabalina do que em crianças que não foram expostas [1].

Durante 2023, os resultados detalhados de um estudo de coorte realizado com bancos de dados de saúde na Dinamarca, na Finlândia, na Noruega e na Suécia esclareceram esse risco de malformações [3,4]. Depois desse estudo, em março de 2022, o resumo europeu das características do produto (SmPC) para o Lyrica<sup>o</sup> foi atualizado para acrescentar a seguinte advertência: "O uso do Lyrica no primeiro trimestre de gravidez pode causar defeitos congênitos maiores no feto. A pregabalina não deverá ser usada durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere claramente o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de gravidez deverão usar anticoncepcionais eficazes durante o tratamento" [5-7].

Quais foram as evidências fornecidas por esses novos dados? Quais são as consequências na prática? Um estudo de coorte em 2.700 crianças nascidas de mães expostas à pregabalina durante o primeiro trimestre da gravidez. Entre 2005 e 2015 na Dinamarca, na Finlândia e na Noruega, e entre 2006 e 2016 na Suécia, esses bancos de dados de saúde incluíram aproximadamente 3 milhões de gestações que resultaram em bebês nascidos vivos a termo, que foram acompanhados por pelo menos 1 ano para identificar qualquer malformação diagnosticada durante esse período [3,4]. As crianças expostas à pregabalina foram comparadas a três grupos de controle expostos no útero à lamotrigina, mais frequentemente para epilepsia (aproximadamente 7200 crianças), ou à duloxetina, principalmente para dor neuropática ou transtorno de ansiedade generalizada (aproximadamente 3000 crianças), ou à lamotrigina e/ou duloxetina (aproximadamente 10 000 crianças). Esses grupos de controle foram escolhidos com o objetivo de reduzir o "viés de indicação": como todas as mães receberam prescrição de um medicamento para o mesmo transtorno, é mais provável que as diferenças observadas se devam ao medicamento e não ao transtorno.

Aproximadamente 2.700 crianças nasceram de mães que haviam recebido pelo menos uma prescrição de pregabalina durante o primeiro trimestre da gravidez e durante os 90 dias anteriores à data de seu último período menstrual [3,4]. Na maioria dos casos, a pregabalina tinha sido usada como monoterapia para dor neuropática ou para transtorno de ansiedade generalizada. Foram levados em conta vários fatores de influência, como idade materna, tabagismo, obesidade e a presença de outros fatores de comorbidade [3,4].

Foram excluídos dados de mulheres que haviam tomado medicamentos conhecidos por serem teratogênicos e aquelas cujos fetos apresentavam anormalidades cromossômicas documentadas [3,4]. Um risco levemente maior de malformações graves em comparação com os grupos de controle. Uma malformação grave foi diagnosticada em cerca de 6% das 2.700 crianças expostas à pregabalina, em comparação com 4% a 5% das crianças dos grupos de controle. Cada comparação foi baseada em uma média de aproximadamente 2.500 crianças expostas [3,4]. Foi observado um risco excessivo de malformações maiores associadas à pregabalina em comparação com todos os três grupos de controle. O resultado foi estatisticamente significativo após o ajuste para os fatores de influência mencionados acima. O risco foi cerca de 1,3 vezes maior do que em cada um dos grupos de controle (taxa de risco [hazard ratio, HR] 1,3; intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,1-1,5, 1,6 ou 1,8, dependendo do grupo).

Conforme os autores desse estudo de coorte, esses resultados provavelmente subestimam a situação real, já que as malformações resultantes de abortos espontâneos não foram levadas em conta [3,4]. Mais anormalidades no sistema nervoso? De acordo com esse estudo de coorte, em comparação com os outros grupos desenhados para reduzir o viés de indicação, o risco com a pregabalina pareceu ser cerca de 3 a 4 vezes maior para malformações do sistema nervoso (estatisticamente significativo em comparação com a lamotrigina), 1,7 a 3 vezes maior para malformações do trato urinário (estatisticamente significativo em comparação com a lamotrigina), aproximadamente 2 vezes maior para anormalidades genitais (estatisticamente significativo em comparação com a lamotrigina e/ou duloxetina) e 3 a 5 vezes maior para fendas orofaciais (estatisticamente significativo em comparação com a lamotrigina) [4].

Na análise de um estudo epidemiológico francês publicado em 2019, cujos resultados já foram relatados na Prescrire International e em nossa edição francesa, um aumento na incidência de coarctação da aorta e craniossinostose foi identificado. Essas foram duas das aproximadamente 20 principais malformações estudadas, em 1.700 crianças expostas, no útero, à monoterapia com pregabalina durante o primeiro trimestre da gravidez [1].

Durante 2022, uma revisão sistemática analisou vários estudos que investigaram o risco de malformações após a exposição à pregabalina no primeiro trimestre. Fora as anormalidades do sistema nervoso, nenhuma das malformações citadas acima foi identificada [6].

Outros dados também indicam um risco maior de malformações importantes. A pregabalina é teratogênica em animais e apresenta risco de anormalidades esqueléticas, atraso ou aceleração da ossificação e anormalidades viscerais [8-10]. No final de 2023, havia dados epidemiológicos disponíveis de vários estudos de coorte que incluíram um total de cerca de 2.300 mulheres expostas à monoterapia com pregabalina durante o primeiro trimestre da gravidez.

Quando estudado, o risco de malformações maiores foi maior em aproximadamente 600 crianças expostas à pregabalina durante o primeiro trimestre do que em crianças não expostas (um resultado que não foi estatisticamente significativo, após ajuste, em um dos estudos) [9-12].

Alguns autores estimaram que o risco absoluto de malformações maiores é provavelmente de aproximadamente 4,8% a 5,6% para crianças expostas à pregabalina no útero durante o primeiro trimestre, enquanto o risco esperado na população em geral é de aproximadamente 4%. Isso equivaleria a um adicional de 8 a 16 casos de malformações a cada 1.000 gestações expostas à pregabalina durante o primeiro trimestre [6].

As várias fontes consultadas concluem, na maior parte das vezes, que o risco teratogênico da pregabalina é, sem dúvida, baixo [9-11]. Porém, quando se suspeita de um aumento na incidência de um evento adverso raro, a análise estatística não é suficiente para acabar com todas as dúvidas, especialmente quando o número de pacientes expostos incluídos nos estudos é pequeno, deixando uma grande margem de dúvida.

Resultados altamente controversos. Os resultados desse grande estudo de coorte foram bastante debatidos. Baseado em várias “críticas relacionadas à validade dos resultados significativos”, o Centro de Referência Francês para Agentes Teratogênicos (CRAT), por seu lado, chamou os novos dados de “um alarme falso!” (traduções da Prescrire) [13,14].

O sinal de segurança é fraco e difícil de interpretar, o que explica a diferença de interpretação entre o Prescrire e o CRAT [15]. No estudo de coorte, a comparação com mulheres não expostas a um antiepiléptico mostrou um risco ligeiramente maior de malformações maiores com a pregabalina usada como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, mas os resultados não foram estatisticamente significativos.

Segundo os autores da publicação, esses resultados sugerem que alguns fatores de influência não foram levados em conta quando houve a comparação entre os grupos [4].

Por sua parte, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) considerou que esses dados confirmam dados anteriores que apontam para um risco de malformações e que devem ser levados em conta [16].

**NA PRÁTICA** Como medida de precaução, evite a exposição à pregabalina no útero. Os resultados desses estudos farmacoepidemiológicos constituem evidência de baixo nível. Porém, não se pode descartar uma relação causal entre a pregabalina e certas malformações graves, que têm consequências grandes a longo prazo para as crianças em questão e seus responsáveis.

Levando em conta todos os dados disponíveis e priorizando os interesses das pacientes e de seus bebês, como medida de precaução, a exposição intrauterina à pregabalina deve ser evitada. Para as pacientes que podem engravidar, é recomendado uma forma eficaz de anticoncepcional, ou deve ser escolhido um medicamento alternativo que seja mais seguro para o feto [2].

## Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin or gabapentin during pregnancy: take their known dangers and uncertainties into account” Prescrire Int 2020; 29 (215): 127-129.
2. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin: avoid its use for focal seizures and generalised anxiety disorder, just as for neuropathic pain” Prescrire Int 2024; 33 (257):73.
3. Toft G et al. “EUPAS Register non-interventional final study report - A population-based cohort study of pregabalin to characterize pregnancy outcomes” 1 June 2020. Accessed 27 July 2023: 71 pages.
4. Dudukina E et al. “Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment – a population-based cohort study in four Nordic countries” Drug Safety 2023; online: 15 pages + supplementary material: 21 pages.
5. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
6. Richardson JL et al. “A critical appraisal of controlled studies investigating malformation risks following pregabalin use in early pregnancy” Br J Clin Pharmacol 2022; online: 19 pages.
7. ANSM “Le risque de malformation chez les enfants exposés pendant la grossesse à la prégabaline est confirmé”. Published online at www.ansm.sante.fr 29 June 2022: 3 pages.
8. US FDA “Full prescribing information-Lyrica” April 2020.
9. “Pregabalin”. In: Briggs GC et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” 12th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2022: 4 pages.
10. “Pregabalin”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 17 October 2023: 7 pages.
11. “Pregabalin”. In: “Teris Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb accessed 17 October 2023: 2 pages.
12. “Pregabalin”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb accessed 17 October 2023: 3 pages.
13. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Prégabaline - Grossesse et allaitement” (updated 22 July 2022). www.lecrat.fr: 1 page.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Prégabaline et malformations congénitales: fausse alerte!” (updated 5 July 2022). www.lecrat.fr accessed 26 July 2023: 4 pages.
15. Prescrire Rédaction “Loratadine et grossesse: risque accru d’hypospadias?” Rev Prescrire 2017; 37 (401): 227-229.
16. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. Synthèse” November 2023: 73 pages.

## Interações

### Interações Medicamentosas Significativas são Comuns em Crianças Atendidas em pronto-socorro, mostra estudo

(Major Drug Interactions Common in Outpatient Children, Study Shows)

Worst Pills, Best Pills. Maio de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

As interações medicamentosas ocorrem quando a administração concomitante de dois medicamentos torna o efeito de um ou de ambos os medicamentos mais potente - de forma que uma dose recomendada se torna uma overdose - ou deixa o medicamento menos potente ou completamente ineficaz [1]. Algumas dessas interações são consideradas graves porque podem causar efeitos adversos graves, às vezes resultando em ameaça à vida.

Embora muitos estudos tenham examinado as interações medicamentosas em adultos, idosos ou pacientes internados, existem poucas informações sobre essas interações em crianças, especialmente fora de hospitais.

Um novo e grande estudo multiestadual, financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde, demonstrou que as principais interações medicamentosas são comuns entre crianças atendidas em pronto-socorro com seguro Medicaid e que essas interações envolvem medicamentos que são prescritos rotineiramente para crianças com condições crônicas de saúde comuns. O estudo foi publicado na edição de janeiro de 2024 da Pediatrics.

### Detalhes do novo estudo [2]

Usando dados de reivindicações comerciais do Medicaid de 11 estados geograficamente diversos em 2019, os pesquisadores obtiveram informações referentes a 781.019 crianças de zero até 18 anos de idade que tiveram pelo menos um evento de assistência médica que não incluiu internação. Essas crianças

também tiveram pelo menos duas prescrições farmacêuticas dispensadas para medicamentos que têm maior probabilidade de ter efeitos sistêmicos. Dessas crianças, 167.339 (21%) foram expostas a pelo menos uma interação medicamentosa significativa por pelo menos um dia durante o ano do estudo. Os pesquisadores focaram nas principais interações medicamentosas porque elas têm os efeitos mais graves sobre a saúde das crianças.

O maior percentual de exposição a interações medicamentosas significativas ocorreu em adolescentes (51%), depois em crianças de seis a 11 anos (37%), em crianças de dois a cinco anos (10%) e em bebês (2%). De todas as crianças que foram expostas a interações medicamentosas significativas, 46% foram expostas a mais de uma interação desse tipo.

Os pesquisadores descobriram que, à medida que aumentava o número de doenças crônicas e condições de saúde mental, aumentava a proporção de crianças expostas a interações medicamentosas. Notavelmente, o medicamento para pressão alta clonidina - (Catapres-TTS, Nexiclon XR e genéricos)— que a Public Citizen's Health Research Group designou como "Não Usar" — foi o medicamento mais frequentemente implicado na exposição a interações medicamentosas importantes, pois teve mais de 18 milhões de dias de exposição, afetando 82.639 crianças. Adicionalmente, o medicamento antialérgico cetirizina (Children's Zyrtec Allergy, Zyrtec Allergy, outras marcas e genéricos) foi implicado na exposição a interações

medicamentosas significativas em mais de 217.000 crianças durante 1,3 milhão de dias.

Como demonstrado na tabela abaixo, outros medicamentos frequentemente implicados na exposição a interações medicamentosas significativas incluem certos medicamentos para alergia e asma, medicamentos para déficit de atenção e para hiperatividade e antipsicóticos.

Os efeitos adversos causados pela exposição às interações medicamentosas significativas que apresentaram as taxas mais altas por 100 crianças foram o aumento dos níveis do medicamento no sangue, a depressão do sistema nervoso central, o prolongamento do intervalo QT (uma modificação na atividade elétrica do coração que pode causar um problema fatal no ritmo cardíaco) e a supressão do sistema imunológico. Em contraste, os eventos adversos com as menores taxas de exposição foram sangramento, coágulos sanguíneos e toxicidade dos rins e do sistema gastrointestinal. As principais limitações do estudo são que ele excluiu crianças sem plano de saúde e aquelas com plano de saúde comercial e não incluiu interações medicamentosas causadas por medicamentos sem prescrição médica.

Sendo assim, os resultados do estudo ressaltam a importância de proteger as crianças da exposição a interações medicamentosas em ambientes ambulatoriais. Isso porque, não é comum que os prescritores monitorem os níveis dos medicamentos e nem que trabalhem com farmacêuticos clínicos para monitorar os níveis dos medicamentos em ambientes ambulatoriais.

**Tabela: Os 10 Medicamentos Mais Frequentemente Associados a Interações Medicamentosas Em Estudos Pediátricos**

Nome Genérico	Nome de Marca	Classe de Droga
anfetamina*	Adderall,† Adzenys XR-Odt, Evekeo, Mydayis,† outras marcas e genéricos	Medicamento para déficit de atenção e hiperatividade
aripirazol*	Abilify, Abilify Mycite Kit e genéricos	Antipsicótico
cetirizina*	Children's Zyrtec Allergy, Children's Zyrtec Hives Relief, Zyrtec Allergy, Zyrtec-D 12 HOUR† e genéricos	Antialérgico
clonidina**	Catapres-TTS, Nexiclon XR and generics	Medicamento para hipertensão
propionato de fluticasona	Advair HFA,† Airduo Resplick,† Armonair Digihaler, Dymista,† Flonase Allergy Relief, Flovent Diskus, Flovent Hfa, Wixela Inhub,† Xhance, outras marcas e genéricos	Medicamento para asma/ Antialérgico
hydroxyzina	Vistaril e genéricos	Antialérgico
lisexamfetamina**	Vyvanse e genéricos	Medicamento para déficit de atenção e hiperatividade
montelukast**	Singulair e genéricos	Medicamento para asma/ Antialérgico
risperidona*	Risperdal, Uzedy e genéricos	Antipsicótico
trazodona**	somente genérico	Antidepressivo

† Produtos combinados de marca que contêm outros princípios ativos

\* Designados como "Uso Limitado" por Worst Pills, Best Pills News

\*\* Designado como "Não Usar" por Worst Pills, Best Pills News

### O Que Você Pode Fazer

É importante ser proativo na preservação da saúde de seus filhos. Portanto, se tiver um filho que esteja tomando vários medicamentos ao mesmo tempo ou que tenha várias condições de saúde, analise todos os medicamentos (incluindo medicamentos de prescrição, medicamentos sem receita, vitaminas e suplementos de ervas) com o médico para determinar o risco de interações medicamentosas significativas. Se algum dos medicamentos de seu filho tiverem interações entre si, o médico pode recomendar a suspensão ou o ajuste da dose dos medicamentos ou aconselhar o uso de medicamentos diferentes. Pergunte ao médico sobre os sinais e os sintomas que podem sugerir interações entre os medicamentos do seu filho e monitore o seu filho para verificar isso.

Siga as instruções com relação a como dar os medicamentos aos seus filhos, inclusive se devem ser tomados com alimentos ou de

estômago vazio. Também é útil ler as informações de prescrição e fazer perguntas na farmácia. O farmacêutico pode esclarecer as instruções do profissional de saúde de seu filho e pode oferecer informações adicionais sobre como evitar interações medicamentosas perigosas. Informe todos os eventos adversos graves relacionados a medicamentos, inclusive interações com outros medicamentos, ao programa de notificação de eventos adversos MedWatch da FDA, visitando [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) ou ligando para 800-FDA-1088.

### Referências

- Gonzalez D, Sinha J. Pediatric drug-drug interaction evaluation: Drug, patient population, and methodological considerations. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S175-S187.
- Kyler KE, Hall M, Antoon JW, et al. Major drug-drug interaction exposure among Medicaid-insured children in the outpatient setting. *Pediatrics*. 2024;153(2):e2023063506.

## Precauções

### Secukinumab e outros inibidores de interleucina-17A: doença inflamatória intestinal

*(Secukinumab and other interleukin-17A inhibitors: inflammatory bowel disease)*

*Prescrire International* 2024; 33 (259): 130

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(1)

Em 2023, um estudo utilizando o banco de dados de farmacovigilância dos EUA investigou o início ou a agravação da doença inflamatória intestinal ou colite (microscópica ou de outras formas) em pacientes expostos a um inibidor da interleucina-17A, como o secukinumab [1].

Entre 2015 e 2022, foram identificados 388 relatórios em pacientes que estavam tomando um inibidor da interleucina-17A: 268 casos de doença inflamatória intestinal (incluindo 87 casos de colite ulcerativa e 96 casos de doença Crohn) e 120 casos de colite. 348 desses casos foram associados ao secukinumab (Cosentyx<sup>o</sup>), 36 casos ao ixekizumab (Taltz<sup>o</sup>) e 4 casos ao brodalumab (Kyntheum<sup>o</sup>). 9 pacientes faleceram e 84 foram internados [1].

Os autores do estudo também identificaram 34 relatos de casos publicados de doença inflamatória intestinal em pacientes expostos a secukinumab ou ao ixekizumab. A idade mediana desses pacientes foi de 42 anos. Sendo que 28 deles não tinham histórico familiar ou pessoal nenhum registrado de doença inflamatória intestinal. As primeiras manifestações clínicas foram, com mais frequência, diarreia (91% dos pacientes), dor abdominal (58%), diarreia com sangue (51%) e febre (36%). O tempo mediano para o início dos sintomas foi de cerca de 3 meses após a exposição ao inibidor de interleucina-17A. O tratamento para os sintomas incluiu um corticosteroide ou um inibidor de TNF-alfa. Após a interrupção do inibidor de interleucina-17A, o tempo mediano para a remissão livre foi de 4 semanas [1].

Os inibidores da interleucina-17A são imunossupressores usados no tratamento da psoríase e em várias condições reumatológicas [2]. Dados animais mostraram que a interleucina-17A tem um

efeito na mucosa intestinal, o que motivou vários ensaios clínicos com secukinumab ou brodalumab em pacientes com doença Crohn [3]. Porém, esses inibidores da interleucina-17A não tiveram a eficácia esperada. Muito pelo contrário, eles foram associados a uma agravação da doença Crohn [4]. Os resumos europeus das características do produto (SmPCs) para os inibidores da interleucina-17A advertem sobre o risco de doença inflamatória intestinal [5].

**NA PRÁTICA** Ao considerar o tratamento com um inibidor de interleucina-17A, é aconselhável estabelecer se o paciente tem algum sintoma sugestivo de doença inflamatória intestinal ou algum histórico de tal condição. Em pacientes tratados com um inibidor de interleucina-17A, o aparecimento de sintomas como diarreia (com ou sem sangue), dor abdominal crônica ou febre inexplicável justifica uma investigação mais aprofundada para doença inflamatória intestinal. Nessa situação, o inibidor de interleucina-17A deve ser suspenso.

### Referências

- Deng Z et al. "IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis" *Front Pharmacol* 2023; online: 9 pages.
- Prescrire Rédaction "anti-interleukine 17A: sécukinumab, etc." *Interactions Médicamenteuses*. Prescrire 2024.
- Orzan OA et al. "An insight on the possible association between inflammatory bowel disease and biologic therapy with IL-17 inhibitors in psoriasis patients" *Pharmaceutics* 2023; 15 (online): 21 pages.
- Fauny M et al. "Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers" *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1132-1138.
- European Commission "SmPC-Cosentyx" 26 May 2023 + "SmPC-Taltz" 28 November 2022 + "SmPC-Kyntheum" 25 April 2022.

### **Terapia de reposição hormonal durante a menopausa: redução na concentração plasmática de lamotrigina**

*(Menopausal hormone replacement therapy: reduction in plasma concentration of lamotrigine)*

*Prescrire International 2024; 33 (259): 130*

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

Combinações de estrogênio + progestagênio usadas em doses anticoncepcionais são conhecidas por interagirem com a lamotrigina (Lamictal<sup>o</sup> ou outras marcas), levando a uma redução de cerca de 50% na concentração plasmática da lamotrigina e a uma redução em suas ações antiepilépticas e estabilizadoras do humor.

Isso reflete um aumento na taxa de metabolismo da lamotrigina induzido pelo estrogênio [1-3]. Um relato de caso sugere que existe um risco semelhante com doses de combinações de estrogênio + progestagênio tomadas como terapia de reposição hormonal durante a menopausa.

Em 2023, o centro de farmacovigilância dos Países Baixos, Lareb, relatou o caso de uma mulher que estava tomando lamotrigina há 7 anos como estabilizador de humor, que havia aliviado seus sintomas com eficácia. Em fevereiro de 2022, ela iniciou a terapia de reposição hormonal (estradiol + didrogestrona) para tratar os sintomas da menopausa. Cinco meses depois, ela voltou a ter depressão. Nesse momento, a concentração plasmática de lamotrigina era de 2,9 mg/l [4].

A terapia de reposição hormonal foi descontinuada. A dose de lamotrigina foi inicialmente ajustada para levar em conta a suspensão do tratamento e, depois, estabilizada em 200 mg por dia, como anteriormente. Algumas semanas depois de tomar a lamotrigina nessa dose e suspender a terapia de reposição hormonal, a concentração plasmática de lamotrigina ficou em 5,3 mg/l, e a paciente relatou estar se sentindo melhor [4].

Na Prática Se uma paciente que estiver tomando lamotrigina iniciar a terapia de reposição hormonal na menopausa, é preciso monitorar bem a concentração plasmática da lamotrigina. Esse monitoramento também é necessário se a terapia de reposição hormonal for suspensa.

#### **Referências**

1. Prescrire Rédaction “Lamotrigine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. ANSM “RCP-Lamictal” 16 September 2022: 16 pages.
3. “Hormone replacement therapy lamotrigine”. In: “Stockley’s Drug Interactions” The Pharmaceutical Press, London. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) accessed 30 August 2023: 1 page.
4. Lareb “Potential interaction between lamotrigine and estradiol/dydrogesteron leading to decreased lamotrigine blood levels” May 2023: 5 pages.

### **Exposição paterna a medicamentos de valproato no período antes da concepção: transtornos do neurodesenvolvimento em crianças? (Paternal exposure to valproate drugs in the period prior to conception: neurodevelopmental disorders in children?)**

*Prescrire International 2024; 33 (260): 159-161*

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

- Quando tomados pela mãe durante a gravidez, os medicamentos de valproato são teratogênicos e carregam um risco de transtornos graves de neurodesenvolvimento e desenvolvimento psicomotor na infância.
- Em 2023, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) relatou os resultados resumidos de um estudo com base em dados de 3 países escandinavos, sugerindo que as crianças das quais o pai tinha tomado um medicamento de valproato nos 3 meses anteriores à concepção (durante o período de espermatogênese) tinham maior risco de desenvolver um transtorno do neurodesenvolvimento, incluindo transtorno do espectro autista, do que as crianças das quais o pai tinha tomado lamotrigina ou levetiracetam.
- Um outro estudo, limitado a dados da Suécia, sugeriu um maior risco de autismo, de déficit de atenção e hiperatividade e deficiência intelectual em crianças das quais o pai foi exposto ao ácido valproico durante um período mais estreito da espermatogênese (dentro de 74 dias antes da concepção).
- Não foi estabelecido nenhum mecanismo de ação que poderia explicar essas descobertas.
- Embora esses dados epidemiológicos somente forneçam evidências fracas, eles são consistentes, e a severidade das consequências para as crianças e seus cuidadores nas próximas

décadas justifica a revisão de qualquer uso de ácido valproico por um paciente do sexo masculino e, em particular, a consideração de outras opções disponíveis em cada situação. Se o uso de ácido valproico é considerado, os riscos para a prole devem ser discutidos com o paciente, independentemente de ele ser do sexo masculino ou feminino, visando à tomada de decisão compartilhada.

- A ANSM e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendam que homens tomando valproato usem anticoncepcionais eficazes e continuem a usá-los por pelo menos 3 meses após a suspensão do medicamento.

O impacto severo em crianças da exposição no útero a medicamentos de valproato (ácido valproico, valproato de sódio, valproato semissódico ou valpromida) está bem estabelecido. Essas consequências consistem, primeiramente, em várias malformações congênitas e, segundo, em efeitos no neurodesenvolvimento que se manifestam anos após o nascimento e ocorrem com mais frequência do que em crianças não expostas ou expostas a outros antiepilépticos, como a lamotrigina. Entre eles estão: quociente de inteligência (IQ) reduzido; atraso no desenvolvimento motor, no desenvolvimento cognitivo, no desenvolvimento psicomotor e no desenvolvimento da linguagem; comportamento desadaptativo (na vida cotidiana e na socialização); transtorno do espectro autista; dispraxia;

desempenho acadêmico inferior; e risco de déficit de atenção e hiperatividade [1].

Poucos estudos foram feitos sobre as consequências da exposição paterna durante o período da espermatogênese (ou seja, durante os 3 meses anteriores à concepção). Nossa pesquisa da literatura não identificou nenhum dado animal sobre a progênie de machos expostos ao ácido valproico [2-8].

Porém, em 2023, as consequências potenciais da exposição paterna ao ácido valproico levaram várias agências reguladoras de medicamentos ao redor do mundo a emitir várias advertências. No início de 2024, quais são os principais dados de avaliação sobre esse risco e qual é a força das evidências que eles fornecem? Até que ponto eles devem ser levados em conta na prática clínica?

### **Empresas farmacêuticas foram solicitadas a realizar estudos em 2018.**

Em 2018, dada a severidade das consequências da exposição no útero, a EMA solicitou que empresas farmacêuticas que comercializam algum medicamento de valproato avaliassem os riscos de anormalidades congênitas e de transtornos de neurodesenvolvimento ligados à exposição paterna antes da concepção [9-11].

Em março de 2023, a Autoridade de Ciências da Saúde (Health Sciences Authority, HSA) de Cingapura foi a primeira agência reguladora de medicamentos do mundo a informar os profissionais de saúde sobre os riscos demonstrados por um estudo iniciado em 2018 [12]. Em meados de maio de 2023, a ANSM também advertiu os profissionais de saúde sobre esses riscos (9). Também em maio, juntamente com a agência reguladora de medicamentos Medsafe, da Nova Zelândia, a empresa farmacêutica Sanofi apresentou alguns resultados em uma carta aos profissionais de saúde [13].

No início de 2024, a ANSM e o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância da EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) publicaram conclusões semelhantes após analisar os dados desse estudo [9,11]. Um estudo de registro usando dados de 3 países escandinavos. Até o início de 2024, os resultados detalhados do estudo estão indisponíveis. Temos acesso somente a um resumo publicado pela ANSM e à versão 5.0 do protocolo do estudo [9,10].

O estudo combinou dados de registros de nascimento na Escandinávia (da Dinamarca, da Suécia e da Noruega) com dados sobre a exposição paterna. O objetivo principal foi comparar a incidência de transtornos de neurodesenvolvimento, incluindo transtorno do espectro autista, em crianças cujo pai havia sido exposto à monoterapia com um medicamento valproato em comparação com levetiracetam ou com lamotrigina durante o período de 3 meses antes da data suposta da concepção [10]. As crianças foram acompanhadas até os 12 anos de idade. Algumas crianças foram excluídas da análise, por exemplo, aquelas com outros fatores de risco para distúrbios de neurodesenvolvimento (nascimento prematuro ou baixo peso ao nascer) ou outros fatores de risco para exposição a antiepilépticos (como um irmão ou pai com malformação congênita ou transtorno de neurodesenvolvimento) [10].

Os 3 registros foram usados para associar os registros médicos dos pais aos seus filhos [10]. Bebês nascidos de mães que tinham epilepsia ou que foram expostas a antiepilépticos durante a gravidez também foram excluídos da análise [10]. O estudo abrangeu um período de 10 a 20 anos (dependendo do registro) até o final de 2017.

### **Um risco maior de transtornos de neurodesenvolvimento.**

De acordo com a ANSM, o risco de transtornos de neurodesenvolvimento, incluindo transtornos do espectro autista, foi maior entre as crianças das quais o pai havia sido exposto ao ácido valproico: entre 5,6% e 6,3% dessas crianças foram afetadas, em comparação com 2,5% e 3,6% nos grupos de controle. A ANSM destacou que “o risco de transtornos de neurodesenvolvimento é de aproximadamente 30% a 40% após a exposição materna ao valproato” (tradução da Prescrire) [9]. Segundo uma carta aos profissionais de saúde da Nova Zelândia, publicada na internet em maio de 2023 pela empresa farmacêutica Sanofi, o risco desses transtornos foi aproximadamente 1,5 vezes maior entre as crianças das quais o pai tinha sido exposto ao ácido valproico (taxa de risco ajustada agrupada [HR] 1,47; intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,10-1,96) [13].

Tanto o PRAC quanto a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) expressaram dúvidas sobre esse estudo, sem elaborar a natureza dessas preocupações [11,14]. No início de 2024, as conclusões publicadas pelo PRAC não mencionavam mais essas dúvidas, e a MHRA não publicou nenhuma nova análise [11].

A mesma sugestão foi demonstrada por uma análise de dados suecos em um período de cerca de 10 anos. Em 2020, uma análise de dados suecos foi publicada por um grupo de uma universidade sueca (o autor principal declarou conflitos de interesses envolvendo várias empresas farmacêuticas, incluindo a Sanofi) [15]. Entre as crianças nascidas após 22 semanas de gestação entre 2006 e 2016 (que provavelmente foram incluídas no estudo anterior, pois esses dados foram retirados do Registro Médico de Nascimento da Suécia), 1.144.795 crianças nasceram de 741.726 pais sem epilepsia e 4.544 crianças nasceram de 2.955 pais com epilepsia. 2.087 crianças nasceram de pais com epilepsia que receberam um medicamento antiepiléptico nos 74 dias anteriores à data da concepção. Em 27,6% dos casos, o medicamento foi ácido valproico.

Os dados sobre diagnósticos de transtorno do espectro autista, de déficit de atenção e hiperatividade e deficiência intelectual entre essas crianças foram compilados até 31 de dezembro de 2017. As crianças nascidas de mães expostas a antiepilépticos durante a gravidez foram excluídas da análise [15].

Um terço das crianças tinha menos de 3 anos de idade no final do período de acompanhamento, limitando o alcance dos resultados. No total, entre as crianças nascidas de pais com epilepsia tratados com monoterapia com ácido valproico, a incidência de transtorno do espectro do autismo foi de cerca de 2,9 por 1.000 crianças-ano, em comparação com 2,1 entre as crianças nascidas de pais com epilepsia não expostos a um medicamento antiepiléptico. A incidência de deficiência intelectual foi de 1,4 por 1.000 crianças-ano, em comparação com 0,9. Apesar de essas

diferenças não serem estatisticamente significativas, os resultados são consistentes com os do estudo dos três países escandinavos, incluindo a Suécia, que incluiu mais crianças.

Os autores também descobriram que o risco de transtorno do espectro autista parecia ser aproximadamente 30% maior entre as crianças nascidas de pais com epilepsia do que entre as nascidas de pais sem epilepsia, e o risco de déficit de atenção e hiperatividade e de deficiência intelectual foi aproximadamente 60% maior. Quais são os mecanismos subjacentes? Alguns dos transtornos observados nessas crianças podem possivelmente ser atribuídos ao transtorno para o qual o pai estava tomando ácido valproico. Outra hipótese possível é que a droga cause uma mudança epigenética, ou seja, uma modificação da expressão gênica sem alteração da sequência do DNA, que é potencialmente transmissível para a próxima geração [16]. Dados limitados de animais mostraram transtornos comportamentais semelhantes ao autismo na terceira geração (animais não expostos ao ácido valproico no útero), embora esses dados não devam ser extrapolados para humanos com segurança.

A hipótese de mutação foi rejeitada, já que o ácido valproico não é conhecido por ser mutagênico em doses terapêuticas [2,5]. Um estudo mediu as concentrações de ácido valproico no esperma após a administração de uma dose de via oral de 500 mg, mas incluiu somente dois homens. As concentrações variaram de 0,53 a 3,26 microg/ml até 39 horas após a administração. As concentrações medidas no esperma foram de 11 até 17 vezes menores do que as medidas no sangue. Dados de animais não sugerem nenhum efeito sobre a movimentação dos espermatozoides [2,4,5].

#### **Evite o uso de medicamentos de valproato, mesmo em homens.**

A força da evidência fornecida por esses estudos é baixa. Em uma atualização publicada no final de 2023, o Centro de Referência Francês para Agentes Teratogênicos (CRAT) concluiu que “no momento, parece não haver necessidade de alterar, muito menos interromper, o tratamento com valproato de sódio/ácido valproico em homens que desejam conceber” (tradução da Prescrire) [8].

Existe, porém, uma séria dúvida sobre as consequências a longo prazo no desenvolvimento de crianças nascidas de pais expostos ao ácido valproico nos três meses anteriores à concepção. Isso significa que há uma séria dúvida sobre o risco de um impacto severo nas crianças e em seus cuidadores nas próximas décadas.

Esses dados constituem motivos para a revisão de todos os casos em que o ácido valproico está sendo usado, inclusive em homens, especialmente porque outras opções são geralmente eficazes. Elas incluem: lamotrigina ou levetiracetam para a prevenção de crises epiléticas; o betabloqueador propranolol ou o antidepressivo tricíclico amitriptilina para a prevenção de crises de enxaqueca; e lítio, que é o “estabilizador de humor” convencional usado no transtorno bipolar.

#### **Efeitos Adversos. As recomendações emitidas pela ANSM e pelo PRAC.**

Considerando esse contexto, no final de 2023, a ANSM emitiu as seguintes recomendações para os profissionais de saúde: os homens que estão tomando um medicamento de valproato devem

ser informados sobre o “risco potencial” de transtornos de neurodesenvolvimento nos filhos de pais tratados com esses medicamentos, e opções alternativas de medicamentos devem ser discutidas com homens que desejam conceber; o uso de “medidas anticoncepcionais eficazes durante o tratamento”, a serem mantidas por pelo menos 3 meses após a suspensão do tratamento, deve ser discutido com homens que tomam medicamentos de valproato; e esses pacientes devem ser aconselhados a não doar esperma durante o tratamento ou por 3 meses após a suspensão do tratamento (traduções da Prescrire) [17].

A ANSM também aconselhou os profissionais de saúde a informar os pais dos quais filhos foram concebidos enquanto tomavam um medicamento de valproato sobre os riscos potenciais, para que a família possa ser encaminhada a uma Unidade de Coordenação e Orientação (Coordination and Guidance Unit, PCO) se a criança apresentasse sinais sugestivos de um transtorno neurológico de desenvolvimento (a) [17,18].

No início de 2024, as recomendações emitidas pelo PRAC em nível europeu são consistentes com as da ANSM. O PRAC também recomenda que as companheiras de pacientes tratados com ácido valproico usem métodos anticoncepcionais eficazes e que o tratamento com ácido valproico em homens seja iniciado e supervisionado por um “especialista na gestão de epilepsia, transtorno bipolar ou enxaqueca”. Também é recomendado que os pacientes do sexo masculino recebam um guia do paciente e que um cartão do paciente seja incluído na embalagem dos medicamentos em questão. Em 1º de fevereiro de 2024, as recomendações do PRAC ainda não tinham sido aprovadas pelo Grupo de Coordenação para Reconhecimento Mútuo e Procedimentos Descentralizados - Humanos (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human, CMDh) [11]. Se o uso do ácido valproico estiver sendo considerado, os riscos para a próxima geração, ou mesmo para além dela, devem ser discutidos com o paciente, independentemente de ser homem ou mulher, com vistas à tomada de decisão compartilhada.

Revisão produzida coletivamente pela equipe editorial: nenhum conflito de interesse

a- Trata-se de uma “equipe responsável por implementar uma intervenção precoce e uma via de diagnóstico para crianças entre 0 e (...) 12 anos de idade, nas quais os cuidadores e/ou médicos observam um desenvolvimento anormal. Ela reúne uma rede de centros especializados e pessoal (...)” (tradução da Prescrire) (ref. 18).

#### **Referências**

1. Prescrire Editorial Staff “Valproic acid: the consequences of in utero exposure, in brief” Prescrire Int 2020; 29 (211): 18-19.
2. “Valproic acid”. In: Briggs GG et al. 12th ed. “Drugs in Pregnancy and Lactation, a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk”. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 14 pages.
3. “Valproic acid”. In: “Teris Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb: 5 pages.
4. “Valproic acid”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb: 6 pages.
5. “Valproic acid”. In: “Reprotox”. reprotox.org: 30 pages.
6. ANSM “RCP-Depakine” 1 July 2023.
7. US FDA “Full prescribing information-Depakote” February 2023.

8. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Acide valproïque/ valproate chez le père: qu'en pense le CRAT?”. [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr): 3 pages.
9. ANSM “Évaluation européenne du risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception”. Published online at [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) 16 May 2023 and updated 3 August 2023 + “Information pour les patients (hommes et adolescents) - Information importante concernant votre traitement par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépakide, Micropakine et génériques)” 16 November 2023: 7 pages.
10. Richey F “A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study - VALNAC010345” Post-authorisation safety study (PASS) protocol. Protocol final version: 27 January 2020: 151 pages.
- 11.EMA “EMA review of data on paternal exposure to valproate” 16/08/2023 + “Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures” 12 January 2024: 11 pages.
12. HSA “Epilim (Valproate) - Risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders in children after paternal exposure”. Published online 20 March 2023: 2 pages.
- 13.Sanofi “Valproate: Potential risk to children of fathers treated with valproate – New information regarding risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders after paternal exposure to valproate in comparison to lamotrigine/levetiracetam” 19 May 2023: 2 pages.
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency “Valproate: re-analysis of study on risks in children of men taking valproate” 30 August 2023. [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) accessed 13 October 2023: 9 pages.
15. Tomson T et al. “Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 101: 1007-1013.
16. Prescrire Editorial Staff “Diethylstilbestrol (DES): also harms the third generation” *Prescrire Int* 2016; 25 (177): 294-298.
- 17.ANSM “Valproate et dérivés: risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception” 3 August 2023 + 16 November 2023 + “Lettre aux professionnels de santé Valproate et dérivés: risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les trois mois qui précèdent la conception” October 2023 + “Information pour les patients (hommes et adolescents) - Information importante concernant votre traitement par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépakide, Micropakine et génériques)” 16 November 2023: 6 pages.
- 18.“Plateforme coordination et d'orientation (PCO)” [maisondelautisme.gouv.fr](http://maisondelautisme.gouv.fr) accessed 22 January 2024: 5 pages.

## Outros Temas de Farmacovigilância

### Variações Sociodemográficas nas Taxas de Relato de Reações Adversas a Medicamentos

*(Sociodemographic Variations in Reporting Rates of Adverse Reactions to Drugs)*

*Worst Pills, Best Pills. Julho de 2024*

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(1)*

As reações adversas a medicamentos são comuns sendo uma das principais causas de morbidade e de mortalidade [1]. Porém, como muitas reações a medicamentos não são relatadas à FDA, as informações sobre segurança de medicamentos podem não representar adequadamente os eventos adversos enfrentados pelos pacientes.

Pesquisadores estimam que mais de 90% das reações adversas a medicamentos em todo o mundo, incluindo muitas reações sérias e severas, não são relatadas.[2] Isso pode acontecer pelo fato de muitos médicos e pacientes acreditarem equivocadamente que, uma vez que os medicamentos são aprovados, que seus eventos adversos estão bem documentados, e que nenhum relatório adicional é necessário ou somente os medicamentos que são bem tolerados são comercializados.[3,4] Outras dificuldades para o envio de relatórios de eventos adversos incluem a falta de vigilância abrangente dos sistemas de relatórios, dificuldades com o idioma e limitações de tempo.

Um estudo publicado na Drug Safety em 2024 descobriu que fatores sociodemográficos, como viver em um município com percentuais mais altos de americanos afro descendentes, de indígenas americanos ou de nativos do Alasca; taxas mais elevadas de falta de acesso a serviços de saúde; baixa proficiência em inglês; e renda familiar menor, contribuem para taxas mais baixas de relatos de eventos adversos.[5] Como esses grupos já podem estar sob um risco maior de sofrer reações adversas a medicamentos do que a população como um todo, a falha em capturar essas informações nos sistemas de relatos de eventos adversos pode agravar as disparidades de saúde.

### Análise dos eventos adversos e dos relatos de eventos adversos

A FDA geralmente aprova um medicamento depois que os ensaios clínicos demonstram que o medicamento é seguro e eficaz e que seus benefícios superam os seus riscos.[6] Porém, todos os medicamentos têm eventos adversos, que a agência descreve como “efeitos indesejáveis e indesejados que possivelmente estão relacionados a um medicamento”. Esses efeitos indesejados podem variar de leves (como nariz escorrendo) a severos (como problemas no fígado ou ataques cardíacos) e podem levar a internação, danos permanentes a órgãos e até mesmo à morte. Embora muitos eventos adversos sejam comuns, reações incomuns e raras também ocorrem.

Os ensaios clínicos geralmente são realizados com um número relativamente pequeno de participantes em um período de tempo limitado. Muitos efeitos adversos associados a um medicamento são detectados pela primeira vez após a aprovação.[7] Além disso, os participantes de ensaios para apoiar a aprovação de medicamentos geralmente são selecionados cuidadosamente. Os participantes podem ser menos diversificados e ter menos fatores de risco para eventos adversos — como maior idade, comorbidades (ter dois ou mais problemas de saúde ao mesmo tempo) ou uso concomitante de medicamentos — do que as pessoas que são excluídas dos ensaios. Assim, os participantes podem não ser representativos da população maior de pessoas que podem ser expostas a um medicamento após a aprovação.

Para os medicamentos que já estão sendo comercializados, a FDA se baseia em relatórios de eventos adversos pós-comercialização coletados por meio do Sistema de Relatórios de Eventos Adversos da FDA (Adverse Event Reporting System, FAERS).[8] Esses relatórios são uma fonte importante para detectar preocupações de segurança novas ou raras e permitem que a agência reavalie a taxa de risco-benefício de um medicamento e, se necessário, exija atualizações nas informações de prescrição. Nos Estados Unidos, o público (incluindo pacientes e médicos) pode relatar eventos adversos diretamente ao programa MedWatch da FDA ou entrando em contato com os fabricantes de medicamentos, que são obrigados a enviar esses relatórios à FDA. Os relatos de pacientes são especialmente valiosos porque tendem a fornecer informações detalhadas, como, por exemplo, como a reação ao medicamento afetou a vida social ou profissional dos pacientes [9].

### O novo estudo

O banco de dados FAERS contém cerca de 28 milhões de relatórios que vão de 1996 até meados de 2024 [10]. A maioria dos relatos é enviada por fabricantes de medicamentos; somente cerca de 5% de todos os relatos são enviados diretamente à FDA por consumidores (como pacientes e cuidadores) e profissionais de saúde. Para o novo estudo, os pesquisadores, alguns dos quais são funcionários da FDA, analisaram os relatórios diretos de consumidores que foram enviados à FDA entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015.

Apesar de que o banco de dados FAERS geralmente não inclui informações sobre o local de residência da pessoa que passou pelo evento adverso, cerca de 30% de todos os relatos diretos do consumidor continham dados de endereço que permitiram aos pesquisadores associar a maioria desses relatos a municípios específicos dos EUA. Os pesquisadores então estimaram a taxa de relatos por 100.000 residentes para cada condado dos EUA e usaram outras fontes de dados, como os dados do Census, que lhes permitiram associar relatos específicos a informações em nível de município, como idade, sexo, raça, proficiência em inglês e renda familiar.

Os pesquisadores descobriram que as taxas de relatos diretos de eventos adversos por parte dos consumidores variavam significativamente entre os municípios dos EUA [11]. Por exemplo, os municípios com as maiores taxas de relatos tinham mais de 18 relatos por 100.000 habitantes, enquanto os municípios com as menores taxas de relatos tinham seis ou menos relatos por 100.000 habitantes. Para 19,5% dos 3.136 municípios dos EUA, os métodos de estudo não permitiram que os pesquisadores identificassem nenhum relatório direto ao consumidor enviado à FAERS durante o período de estudo de cinco anos.

O estudo identificou fatores sociodemográficos que podem explicar parte da variação nas taxas de relatos de eventos adversos. Por exemplo, mesmo após o ajuste para o uso de medicamentos prescritos, os relatos foram maiores nos municípios com uma porcentagem maior de residentes com mais de 65 anos de idade ou do sexo feminino. Taxas mais baixas de notificação foram associadas a municípios com uma proporção maior de afro descendentes americanos, de indígenas americanos ou de nativos do Alasca por 100.000 habitantes, enquanto taxas mais altas de relatos foram encontradas em municípios com uma

proporção maior de brancos. Taxas de relatos mais baixas também foram mais comuns em municípios com maior proporção de residentes com baixa proficiência em inglês, renda familiar mais baixa, vivendo em áreas rurais e com menos acesso à atenção primária e a profissionais de saúde mental.

O estudo foi limitado a relatórios diretos de consumidores e não considerou relatórios de eventos adversos de medicamentos comprados sem prescrição médica, por correspondência ou administrados a pacientes internados. Além disso, foram excluídos aproximadamente 95% dos relatórios que os fabricantes de produtos farmacêuticos encaminharam à FDA. Contudo, o estudo encontrou variações substanciais nas taxas de relatos de reações adversas a medicamentos por parte dos consumidores, que foram associadas a fatores sociodemográficos e ao acesso à assistência médica. Para monitorar e melhorar a segurança dos medicamentos em toda a população, o estudo demonstra que são necessários dados mais representativos sobre eventos adversos relacionados a medicamentos [12].

### O Que Você Pode Fazer

Especialmente quando iniciar ou suspender um medicamento ou alterar sua dose, fique atento a reações adversas a medicamentos [13]. Converse com seu médico ou farmacêutico sobre possíveis eventos adversos, especialmente se já estiver tomando outros medicamentos ou tiver uma condição subjacente que o torne mais vulnerável. Se estiver sofrendo uma reação adversa a um medicamento, informe seu médico e discuta se há maneiras de reduzir os riscos, como ajustar a dose ou mudar para um medicamento diferente. Os eventos adversos podem ser relatados ao programa MedWatch da FDA em [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) ou pelo telefone 800-332-1088.

### Referências

- Inácio P, Gomes JJ, Airaksinen M, et al. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients. *Health Policy*. 2018;122(3):263-268.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-396.
- García-Abeijon P, Costa C, Taracido M, et al. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by health care professionals: a systematic review update. *Drug Saf*. 2023;46(7):625-636.
- Costa C, Abeijon P, Rodrigues DA, et al. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(6):1349-1358. 10/11/24, 3:33 PM Newsletters [https://www.worstpills.org/newsletters/view/1610\\_2/3](https://www.worstpills.org/newsletters/view/1610_2/3)
- Muñoz MA, Dal Pan GJ, Wei YJ, et al. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting in the USA: An ecologic study. *Drug Saf*. 2024;47(4):377-387.
- Food and Drug Administration. Finding and learning about side effects (adverse reactions). August 8, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions>. Accessed May 3, 2024.
- Muñoz MA, Dal Pan GJ, Wei YJ, et al. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting in the USA: An ecologic study. *Drug Saf*. 2024;47(4):377-387.
- Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting>. Accessed May 3, 2024.
- Inácio P, Gomes JJ, Airaksinen M, et al. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients. *Health Policy*. 2018;122(3):263-268.

10. Food and Drug Administration. FDA adverse Event Reporting System (FAERS) public dashboard. December 7, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> Accessed March 6, 2024.
11. Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting>. Accessed May 3, 2024.
12. Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting>. Accessed May 3, 2024.
13. Food and Drug Administration. Finding and learning about side effects (adverse reactions). August 8, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions> Accessed May 3, 2024.