

Segurança de Medicamentos

Diarreia associada com *Clostridium difficile* pode estar relacionada aos medicamentos contra acidez gástrica (inibidores da bomba de prótons)

Alessandra Russo
de Freitas
(tradução e adaptação)

Em 08 de fevereiro de 2012, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA)⁽¹⁾ informou ao público que os medicamentos contra acidez gástrica, pertencentes à classe dos inibidores da bomba de prótons (IBP), podem estar relacionados a um risco maior de diarreia associada à bactéria *Clostridium difficile* (DACD). De acordo com o alerta divulgado pela agência, deve-se considerar a possibilidade de diagnóstico de DACD em pacientes que estejam tomando IBP e que apresentem uma diarreia que não melhora.

A FDA tem examinado as informações recebidas pelo seu sistema de notificação de reações adversas, bem como a literatura médica sobre casos de diarreia associados à *Clostridium difficile*, de pacientes que estejam recebendo tratamento com IBP. Muitas das notificações de eventos adversos estavam associadas a pacientes adultos, com idade avançada, doenças crônicas e/ou com outras condições médicas concomitantes, e que estavam utilizando antibacterianos de amplo espectro. Estas condições apresentadas poderiam predispor os pacientes a desenvolver DACD. Ainda que estes fatores possam ter aumentado o risco de DACD nestas pessoas, não se pode descartar, definitivamente, o papel dos IBP nessas notificações⁽¹⁾.

A agência norte-americana também examinou 28 estudos observacionais descritos em 26 publicações. Vinte e três destes estudos indicaram um risco maior de infecção ou doença por *Clostridium difficile*, incluindo a DACD, associada à exposição aos IBPs, em comparação à não exposição. Ainda que a força desta associação tenha variado amplamente de um estudo para outro, a maioria encontrou que o risco de infecção ou doença relacionada a

Clostridium difficile, incluindo a DACD, era de 1,4 a 2,75 vezes maior no grupo de pacientes expostos aos IBPs, quando comparado ao grupo de pacientes não expostos⁽¹⁾.

A FDA está trabalhando junto aos fabricantes desses medicamentos para que estes incluam, na bula do medicamento, informações sobre o risco aumentado de DACD entre usuários de IBPs. Além disso, a agência está revendo o risco de DACD entre usuários de bloqueadores do receptor de H₂ (BRH₂), medicamentos utilizados para tratar a doença de refluxo gastroesofágico, gastrite e úlcera péptica.

Foi encontrada uma revisão sistemática⁽²⁾ de estudos observacionais (de coorte e de caso-controle), com metanálise, publicada no *American Journal of Gastroenterology* (2007), acerca do risco de infecções entéricas em pacientes fazendo uso de terapia antissecretória. Um total de 19 (dezenove) artigos avaliando 18.468 pacientes com *Clostridium difficile* foram incluídos na revisão. Houve aumento de risco entre pacientes com *C. difficile* que estavam fazendo uso de terapia antissecretória (OR= 1.95, IC 95% 1.48 - 2.58). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ($X^2= 87.4$, $df= 19$, $P < 0.0001$). A associação foi maior quando do uso do IBP (OR=2.05, IC 95% 1.47 - 2.85) em relação ao BRH₂ (OR=1.48; IC 95% 1.06 - 2.06). Um total de 6 estudos avaliaram *Salmonella*, *Campylobacter* e outras infecções entéricas em 11.280 pacientes. Houve um aumento de risco de infecção entérica naqueles pacientes em uso de terapia antissecretória (OR 2.55, IC 95% 1.53 - 4.26). Houve significativa heterogeneidade entre os estudos ($X^2 = 37.5$, $df= 6$, $P < 0.0001$). O risco associado foi maior para usuário de IBP (OR=3.33, IC 95% 1.84 - 6.02) comparado

com usuários de BRH₂ (OR=2.03, IC 95% 1.05 - 3.92)⁽²⁾.

Esta revisão sistemática concluiu que há modesta associação entre terapia antissecretória e aumento do risco de infecções entéricas. Estudos prospectivos em pacientes fazendo uso de terapia antissecretória por longo prazo são necessários para que seja estabelecida, de fato, uma causalidade nesta relação⁽²⁾.

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). [citado 8 Out 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm292419.htm>.
2. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007 set 1;102(9):2047-56.

Rivaroxabana: notificações de eventos adversos tromboembólicos

No primeiro trimestre de 2012, o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) identificou 356 notificações de eventos adversos, nas quais a rivaroxabana⁽¹⁾, um dos mais novos anticoagulantes no mercado, foi o medicamento primariamente suspeito. A rivaroxabana está rapidamente substituindo a varfarina e a enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso e pulmonar, após cirurgia no joelho e quadril.

Enquanto os casos de hemorragia previamente relatados com a dabigatrana⁽²⁾ ocorreram predominantemente em pacientes idosos (média de idade de 80 anos), os eventos tromboembólicos envolvendo rivaroxabana ocorreram em pacientes mais jovens (média de idade de 66 anos).

Quando os relatos foram examinados, foi descoberto que o evento adverso primário não era a hemorragia, como em geral acontece com outros medicamentos da classe dos anticoagulantes. Em vez disso, a maior categoria de eventos adversos relatados para rivaroxabana (158 casos, 44% do total) foi constituída de trombos graves, mais frequentemente tromboembolismo pulmonar, justamente o evento que esse medicamento deveria prevenir⁽²⁾.

A *Janssen Pharmaceuticals* atribui o grande e crescente volume de notificações ao sucesso do lançamento do medicamento, que, conforme diz o fabricante, capturou 22,5% do mercado dos anticoagulantes utilizados após cirurgia de joelho e de quadril, até o primeiro trimestre de 2012. Enquanto o volume de notificações pode ser devido, em parte, a esta alegação, o número de relatos de eventos tromboembólicos sugere anticoagulação subótima e deve ser investigado⁽¹⁾.

Referências

1. Institute for Organization Safe Medication Practices. Signals for Duloxetine, pioglitazon, aliskiren, and rivaroxaban. *Medication Safety Alert Quarter Watch*. 2012 out 4;17(20):1-7.
2. Institute for Safe Medications Practices. Quarter Watch Monitoring FDA MedWatch Re-ports [Internet]. Institute for Safe Medications Practice; 2012 [citado 9 Out 2012]. Disponível em: <http://www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2012Q1.pdf>