Segurança de Medicamentos

Canagliflozina (Invokana® - Janssen-Cilag) e aumento do risco de amputação de membros inferiores

Tradução e adaptação de alerta sobre segurança no uso de canagliflozina elaborado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA-European Medicines Agency) feita por Alessandra Russo

Inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2)

Canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina são medicamentos utilizados para tratar pacientes acometidos por diabetes melittus do tipo 2 e pertencem à classe dos medicamentos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2 – *Sodium-Glucose Cotransporter 2*). Esses fármacos bloqueiam uma proteína nos rins chamada co-transportadora 2 de sódio-glicose- (SGLT2), a qual absorve a glicose que volta da urina para a circulação sanguínea enquanto o sangue é filtrado nos rins. Pelo bloqueio da ação da SGLT2, estes medicamentos provocam mais perda de glicose pela urina, portanto, reduzem os níveis de glicose no sangue¹.

Informações gerais sobre segurança

Em 24 de fevereiro de 2017, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA – *European Medicines Agency*) informou sobre o risco potencial aumentado de amputação de membros inferiores (afetando principalmente os dedos dos pés) em pacientes tratados com canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina¹.

Pacientes que fazem uso destes medicamentos deverão ser alertados para ob-

servar seus pés regularmente e seguir as orientações de seus médicos na rotina preventiva de cuidados. Os pacientes devem também comunicar aos seus médicos se eles observarem qualquer ferida, alteração na cor da pele, aumento na sensibilidade, ou dor, nos pés¹.

A revisão dos medicamentos inibidores do SGLT2 foi desencadeada por um aumento nas amputações de membros inferiores em pacientes que faziam uso de canagliflozina, constatado em dois ensaios clínicos, CANVAS (*Canagliflozin CardioVascular Assessment Study*) e CANVAS-R (*CANVAS Renal end-point trials*)². O ensaio clínico CANVAS foi iniciado em 9 de dezembro de 2009 e encerrado em 22 de fevereiro de 2017².

Todos os pacientes com diabetes (especialmente aqueles com diabetes insuficientemente controlada e com doença cardiovascular) possuem maior risco de infecções e úlceras (feridas), que, por não cicatrizarem, podem levar à amputação do membro. O mecanismo pelo qual canagliflozina pode aumentar o risco de amputações ainda não está esclarecido¹.

É sabido que o paciente diabético com a doença não controlada e que já apresente comorbidades cardiovasculares pode desen-

volver uma condição denominada “pé diabético”, um termo utilizado para designar as diversas alterações e complicações que podem ocorrer de modo isolado, ou concomitantemente, nos membros inferiores desses pacientes, sobretudo nos pés³. O chamado pé diabético é uma comorbidade que resulta de uma série de alterações que levam à neuropatia, as quais podem ser de dois tipos: neuropatia sensitivo-motora ou neuropatia autonômica (esta última resulta, particularmente, de lesão nos nervos simpáticos)³.

Não foi observado aumento do risco de amputações em estudos com outros medicamentos da mesma classe, como a dapagliflozina^{rrr} e empagliflozina^{sss}. No entanto, os dados disponíveis até o momento são limitados e o risco pode também se aplicar a estes outros medicamentos¹. Importante frisar que esta ação de estender a abrangência do alerta de segurança relacionado ao aumento no risco de amputações de membros inferiores em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 à dapagliflozina e empagliflozina foi uma decisão da EMA, com base no fato de que estes possuem o mesmo mecanismo de ação e poderiam vir a apresentar os mesmos riscos de danos; contudo, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) manteve o alerta apenas para medicamentos contendo canagliflozina⁵.

Mais dados são esperados de estudos que estão em curso, com canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina¹.

O perigo desse potencial aumento do risco de amputação dos membros inferiores (em especial os dedos dos pés) relacionado ao uso de canagliflozina foi incluído na bula desses medicamentos. Para a canagliflozina, a bula lista este risco como uma reação

adversa incomum (ocorrendo de um a dez entre 1.000 pacientes). Os médicos devem considerar a interrupção do tratamento com canagliflozina se os pacientes desenvolverem complicações nos pés como infecções ou úlceras na pele¹.

A revisão sobre a segurança no uso dos medicamentos da classe dos inibidores do SGLT2 foi feita pelo Comitê de Avaliação de Risco e Farmacovigilância da Agência Europeia de Medicamentos (PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). As recomendações do PRAC foram endossadas pelo Comitê de Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*) e enviadas à Comissão Europeia que emitiu uma decisão final legalmente obrigatória e válida em toda a União Europeia¹.

Os estudos CANVAS e CANVAS-R

O estudo CANVAS foi um ensaio clínico de longa duração para avaliar se canagliflozina reduziria doença cardiovascular (coração e vasos sanguíneos). Foram comparados os efeitos de canagliflozina e placebo, com cegamento, junto com tratamento padrão, em pacientes diabéticos com alto risco de problemas cardíacos. O CANVAS foi autorizado, entre 2009 e 2010, nos seguintes países da União Europeia: Bélgica, República Tcheca, Estônia, França, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polônia, Espanha, Suécia e Reino Unido¹.

A partir de setembro de 2016, a incidência de amputação de membros inferiores (principalmente os dedos dos pés) no estudo CANVAS foi de sete em cada 1.000 pacientes/ano com o uso de canagliflozina, na dose diária de 100 mg, e cinco em cada 1.000 pacientes/

^{rrr} Dapagliflozina é comercializada sob o nome comercial Forxiga® e é atualmente propriedade da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda.⁴

^{sss} Empagliflozina é comercializada sob o nome comercial Jardiance® e é fabricada por Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.⁴

ano com o uso de canagliflozina, na dose diária de 300 mg, comparado com três em cada 1.000 pacientes/ano^{ttt} que utilizaram placebo¹. O ensaio clínico envolveu cerca de 4.300 pacientes.

O estudo CANVAS-R foi um ensaio clínico com uma população similar ao CANVAS. A proposta desse estudo foi de avaliar os efeitos de canagliflozina, comparada ao placebo, na progressão da albuminúria (presença de albumina na urina, a qual é um sinal precoce de doença renal) em pacientes com diabetes tipo 2, recebendo tratamento padrão, mas cuja glicemia não estivesse bem controlada, e que possuísem risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular¹.

CANVAS-R foi autorizado nos seguintes países da União Europeia: Bélgica, República Tcheca, França, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Holanda, Polônia, Espanha, Suécia e Reino Unido¹. Neste estudo, a partir de setembro de 2016, a incidência de amputação de membros inferiores foi de oito em 1.000 pacientes/ano, utilizando canagliflozina, e de quatro em 1.000 pacientes/ano, com placebo¹. O estudo envolveu mais de 5.800 pacientes.

As incidências de amputação de membros inferiores indicadas acima para ambos os ensaios clínicos foram baseadas em dados intermediários, as taxas de incidência finais dependerão da análise do conjunto final de dados¹.

Informações sobre segurança no uso dos medicamentos inibidores do SGLT2 no Brasil

Em maio do ano de 2016, a Janssen-Cilag, indústria farmacêutica detentora do registro do medicamento Invokana®, no Brasil, publicou carta dirigida aos profissionais da saúde com informações e recomendações de procedimentos acerca do risco aumen-

tado de amputação dos membros inferiores (em especial os dedos dos pés) relacionado ao princípio ativo do medicamento, o fármaco canagliflozina. Entre outras observações contidas neste documento, o fabricante informou que o aumento do risco de amputação observado foi independente de fatores de risco preditivos no paciente; não foi dose dependente. Informou, ainda, que o mecanismo que resultou em complicações que culminaram com a amputação dos membros inferiores dos pacientes é ainda desconhecido, mas que possíveis questões relacionadas à desidratação e depleção de volume hídrico podem ter alguma implicação no fato⁶.

Como medidas de precaução, a empresa fabricante do medicamento enfatiza a necessidade de cuidados preventivos com os pés em pacientes diabéticos; monitoramento estrito em pacientes que já tenham sofrido amputações prévias ou que possuam doença vascular periférica; interrupção do tratamento com canagliflozina em pacientes que comecem a apresentar complicações como feridas, ulcerações, osteomielite e gangrena; bem como monitoramento do nível de hidratação do paciente, lembrando que o uso de canagliflozina com diuréticos pode potencializar a depleção do volume hídrico⁶.

Qualquer suspeita de reação adversa a medicamento deve ser notificada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), na página do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa): <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>.

Referências bibliográficas

1. European Medicines Agency - Human medicines - SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin) [Internet]. [Acessado em 25 de setembro de 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_\(previously_Canagliflozin\)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=W-00b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_(previously_Canagliflozin)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=W-00b01ac05805c516f).

ttt. Um paciente/ano é equivalente a um paciente utilizando o medicamento por um ano¹.

- CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Acessado em 25 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>.
- Caiafa JS, Castro AA, Fidelis C, Santos VP, Silva ES da, Jr S, et al. Atenção integral ao portador de pé diabético. J Vasc Bras. 2011;10(4):1-32.
- Portal I-Helps 3.0. His-Pros Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety. [Acessado em 25 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://www.i-helps.com>
- Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) [Internet]. [Acessado em 26 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>
- Invokana (canagliflozina) - Risco de amputação dos membros inferiores (principalmente dedos dos pés) durante tratamento com o medicamento. Janssen-Cilag Farmacêutica, 15 de junho de 2016 - Cartas aos Profissionais de Saúde - Anvisa [Internet]. [Acessado em 27 de setembro de 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/cartas-aos-profissionais-de-saude/-/asset_publisher/6Qk8g2SPHy9v/document/id/2853810/rss?p_p_cacheability=cacheLevelFull

Brimonidina (Mirvaso® gel - Galderma Brasil) e casos de efeitos cardiovasculares sistêmicos

Tradução e adaptação de alerta sobre segurança no uso de brimonidina elaborado pela Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido feita por Alessandra Russo

Informações gerais sobre o medicamento

Tartarato de brimonidina é um fármaco agonista alfa-2 adrenérgico relativamente seletivo. Possui indicação terapêutica, para uso tópico oftálmico, no tratamento de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. A brimonidina reduz a produção do humor aquoso e aumenta seu escoamento pela via uveoescleral no olho; dessa forma, reduz a pressão intraocular¹. Sob a forma de gel para uso na pele, o tartarato de brimonidina pode ser empregado para o tratamento de pacientes portadores de rosácea. O efeito vasoconstritor da brimonidina diminui o eritema, um dos sinais desta afecção cutânea¹.

Alerta sobre o risco de efeitos cardiovasculares sistêmicos com o uso de tartarato de brimonidina na forma farmacêutica de gel para uso tópico

A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos para a Saúde do Reino Unido (MHRA) publicou em sua página eletrônica na internet, no dia 21 de junho de 2017, um informe² sobre a ocorrência de casos de efeitos cardiovasculares sistêmicos relacionados ao uso de tartarato de brimonidina sob forma de gel para uso tópico.

O documento relata o recebimento de notificações de casos de bradicardia, hipotensão (incluindo hipotensão ortostática)

e tontura, depois da aplicação de tartarato de brimonidina sob a forma de gel. Alguns dos casos necessitaram de atendimento hospitalar ao paciente². Algumas destas notificações estiveram relacionadas ao uso de gel contendo brimonidina após procedimentos onde foi utilizado laser na pele, o que possivelmente aumentou a absorção do medicamento². Os pacientes devem também ser alertados para não utilizar gel contendo brimonidina na pele irritada ou lesionada, inclusive após tratamentos realizados com laser².

Informações sobre efeitos cardiovasculares sistêmicos durante uso do gel contendo brimonidina, no Brasil

Em consulta à página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil, não foi encontrado alerta ou outro tipo de documento referente a notificações de casos de efeitos cardiovasculares sistêmicos após o uso de gel contendo tartarato de brimonidina³.

A bula do medicamento Mirvaso® (tartarato de brimonidina) adverte que o medicamento não deve ser aplicado sobre a pele irritada ou em feridas abertas⁴. A bula menciona, como reação adversa relacionada ao sistema

cardiovascular, apenas a possibilidade de rubor na pele⁴.

Qualquer suspeita de reação adversa a medicamento deve ser notificada à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), na página do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa): <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>.

Referências bibliográficas

1. Freitas MRG de, Filho M, F P, Praxedes H, Hahn MD. Infiltração do sistema nervoso central e das meninges nos linfomas com representação leucêmica. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. dezembro de 1981;39(4):426-33.
2. Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [Acessado em 22 de setembro de 2017] Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
3. McEvoy GK. AHFS: Drug Information 2015. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
4. Souza GB. Manual de Medicamentos Citostáticos. São Paulo: Medfarma, 2014.
5. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 17th edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
6. Blau Farmacêutica S./A. Citarax® - citarabina [Internet]. [Acessado em 22 de setembro de 2017]. Disponível em: http://www.blau.com.br/storage/app/media/bulas/Bula_Citarax.pdf.
7. Laboratórios Pfizer Ltda. Aracytin® - citarabina [Internet]. [Acessado em 22 de setembro de 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10729292013&pIdAnexo=1910274.