

Artigos

03

- Fazendo escolhas racionais sobre o tratamento medicamentoso durante a lactação

O que há de novo

10

- Estrogênios conjugados/bazedoxifeno: nova opção terapêutica para o tratamento dos sintomas de deficiência de estrogênios em mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas

Segurança de Medicamentos

14

- Risco potencial de defeitos congênitos do tubo neural com dolutegravir

Dia a dia

17

- Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Novas Publicações

19

- Boletín de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile

EXPEDIENTE:

Conselho Federal de Farmácia

Diretoria:

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Moraes Meira (Tesoureiro)

Conselheiros Federais:

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC), José Gildo da Silva (AL), Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM), Carlos André Oeiras Sena (AP), Altamiro José dos Santos (BA), Luís Cláudio Mapurunga da Frota (CE), Forland Oliveira Silva (DF), Gedayaz Medeiros Pedro (ES), Suezta Abadia de Souza Oliveira (GO), Luís Marcelo Vieira Rosa (MA), Gerson Antônio Pianetti (MG), Mârcia Regina Gutierrez Saldanha (MS), José Ricardo Arnaut Amadio (MT), Walter da Silva Jorge João (PA), João Samuel de Moraes Meira (PB), Bráulio César de Sousa (PE), Elena Lúcia Sales Souza (PI), Valmir de Santi (PR), Alex Sandro Rodrigues Baiense (RJ), Lenira da Silva Costa (RN), Lérica Maria dos Santos Vieira (RO), Erlandson Uchôa Lacerda (RR), Josué Schostack (RS), Paulo Roberto Boff (SC), Vanilda Oliveira Aguiar (SE), Margarete Akemi Kishi (SP), Amilson Álvares (TO).

Coordenador Técnico-Científico CFF:

José Luis Miranda Maldonado

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos

Tarcísio José Palhano (Coordenador Técnico-Científico)

Farmacêuticos:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Letícia Nogueira Leite
Pamela Alejandra Escalante Saavedra

Secretária:

Ilana Socolik

Conselho Editorial:

Carolina Maria Xaubet Olivera
Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino Silva
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editora-Chefe:

Carolina Maria Xaubet Olivera

Editores Associados:

Jardel Corrêa de Oliveira
Letícia Nogueira Leite
Marcus Tolentino
Rogério Hoefler
Rosângela Caetano

Editores de Revisão:

Airton Stein, Arnaldo Zubioli, Carla Penido Serra, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Elizoneith Campos Delorto Sessa, Elaine Lazzaroni Moraes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Guacira Corrêa de Matos, Inês Ribeiro Vaz, Joice Zuckermann, José Augusto Cabral de Barros, José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, José Ueleres Braga, Luciane Cruz Lopes, Maely Peçanha Fâvero Retto, Maria Eline Matheus, Marta Maria de França Fonteles, Mirian Parente Monteiro, Noemia Liege Maria da Cunha Bernardo Rosa Maria Araújo Martins, Selma Rodrigues de Castilho, Sheila Silva Monteiro Lodder Lisboa, Silvio Barberato Filho, Tais Freire Galvão, Tarcísio José Palhano, Teófilo Fernando Mazon Cardoso, Teresa Leonardo Alves, Vera Lúcia Edais Pepe.

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos,
do Conselho Federal de Farmácia
SHIS QI 15 Lote L – Lago Sul
Brasília – DF – Brasil
CEP: 71635-615
Fone: +55 (61) 3878-8779/3878-8770
E-mail: boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br
Home page: <http://www.cff.org.br>

Editorial

Estimados leitores, neste número apresentamos a terceira edição do boletim Farmacoterapêutica. Nela, abordamos alguns princípios que devem ser considerados em relação ao tratamento de doenças de nutrízes, sem negar o acesso de forma segura aos medicamentos necessários para o lactente. Assim, o “*Artigo Principal*”, aborda escolhas racionais sobre o tratamento medicamentoso durante a lactação.

Na seção “*O que há de novo?*”, comentamos sobre o novo medicamento biológico aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em junho de 2018. Duavive® (estrogênios conjugados/bazedoxifeno) é indicado para o tratamento de sintomas causados por níveis sanguíneos reduzidos do estrogênio, em mulheres pós-menopáusicas.

A agência norte-americana, Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), publicou recentemente um alerta de segurança sobre casos de defeitos do tubo neural, que foram relatados em bebês de mulheres com HIV em tratamento com dolutegravir no momento da concepção e durante a gravidez precoce. Saiba mais na seção “*Segurança de Medicamentos*”.

Como é de praxe, na seção “*Dia a dia*”, apresentamos algumas respostas às perguntas recebidas pelo Cebrim, nesse caso relacionadas ao uso de medicamentos durante a gestação, entre elas: “*Qual é a classe de anti-hipertensivo indicada para gestantes? Por que esta é a melhor opção? Quais os riscos envolvidos no uso?*”

Por último, recomendamos a leitura do boletim de Farmacovigilância do Instituto de Saúde Pública do Chile, o qual inclui uma seleção de casos clínicos, retirados das notificações recebidas naquele centro, a fim de apresentar situações particulares produzidas pelo uso de medicamentos.

Boa leitura!

Dra. Carolina Maria Xaubet Olivera
Editora-chefe do boletim Farmacoterapêutica

Agradecimentos: Christophe Kopp, Jardel Corrêa de Oliveira, José Luis Miranda Maldonado, Letícia Nogueira Leite, Luciane Cruz Lopes, Luiz Carlos Costa, Pamela Alejandra Saavedra e Tarcísio José Palhano.

Prezado leitor,

Com o intuito de melhorar a comunicação com você, haverá recepção de mensagens dirigidas ao Conselho Editorial. Por limitação de espaço, entretanto, em cada edição do boletim Farmacoterapêutica, uma carta específica poderá ser divulgada com comentários do Conselho Editorial. Contudo, todas as correspondências enviadas serão respondidas. As mensagens devem ser enviadas para boletimfarmacoterapeutica@cff.org.br.



Artigo principal

Escolhas racionais sobre o tratamento medicamentoso durante a lactação

Texto traduzido por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D. da Revista Prescrire International, December 2017, volume 26, nº 188, p. 302-6, sob autorização dos editores.

Resumo

- Do ponto de vista da saúde das crianças, a amamentação exclusiva durante os primeiros seis meses de vida é geralmente preferível à lactação com substitutos do leite materno.
- Como tomar a decisão de tratar ou não a nutriz? Caso se opte pelo tratamento, como fazê-lo? Negar o acesso aos medicamentos necessários ou prejudicar o lactente?
- A maioria dos medicamentos usados pelas nutrizes está presente em seu leite e os lactentes são expostos aos efeitos adversos. Geralmente, existe avaliação insuficiente em relação à dose a qual as crianças são expostas por meio da lactação e aos efeitos clínicos dessa exposição, ambos influenciados por diversos fatores.
- O primeiro passo é evitar expor a criança aos medicamentos desnecessários, estabelecendo a importância do tratamento e a relação risco-benefício para a mãe.
- O segundo passo é considerar os efeitos dos medicamentos durante a lactação. As informações a respeito das características do produto, muitas vezes, são insuficientes em relação à sua utilização durante o período da lactação. Alguns livros e sítios de referência fornecem relatos de avaliação sobre a transferência de medicamentos do plasma para o leite materno, seus efeitos conhecidos e efeitos adversos previsíveis nas crianças, de acordo com a idade e o estado de saúde.

Rev Prescrire July 2017; 37(405): 533-537

O leite materno fornece proteção contra as afecções mais comuns da infância, como diarreia, infecções do trato respiratório e alergias. Como resultado, os lactentes apresentam menor mortalidade devido à diarreia e às infecções respiratórias em países de baixa renda e menores taxas de hospitalização

por infecções respiratórias em países de alta renda¹. Na população em geral, o aleitamento materno exclusivo até no mínimo seis meses de vida é preferível à alimentação com produtos substitutos do leite, do ponto de vista da saúde das crianças. No plano individual, outros fatores, como estilo de vida, circuns-

tâncias profissionais, acesso à rede de apoio, dificuldade e desejo de amamentar, influenciam a decisão da mãe.

Quando uma nutriz utiliza um medicamento, este geralmente está presente em seu leite e a quantidade pode variar em função de muitos fatores. Ao considerar a decisão de iniciar ou continuar o tratamento medicamentoso em uma mulher no período de amamentação, é importante ter em mente também a exposição do bebê aos efeitos adversos ao medicamento, por meio do leite materno.

Como tomar a decisão de tratar ou não a nutriz? Caso se opte pelo tratamento, como fazê-lo? Negar o acesso aos medicamentos necessários ou prejudicar o lactente? Este artigo fornece alguns pontos para subsidiar as discussões entre os profissionais da saúde, os pacientes e seus familiares. Baseia-se em fontes confiáveis de informação, na experiência da equipe editorial do periódico científico "Prescrire" e da reflexão em grupo. Não aborda a questão dos medicamentos raros conhecidos por diminuir a produção de leite.

Avalie os riscos e os benefícios da terapêutica medicamentosa na mãe

A relação risco-benefício da amamentação torna-se desfavorável quando a mãe está utilizando certos medicamentos. Por outro lado, o equilíbrio risco-benefício de um medicamento pode se tornar desfavorável, quando a mulher está amamentando. *O primeiro passo* é considerar apenas medicamentos que tenham um equilíbrio favorável de risco-benefício (no alívio da doença da mãe ou que previnam consequências danosas à sua saúde), se ela não estivesse amamentando².

Escolha racional dos medicamentos

O equilíbrio risco-benefício do medicamento em questão e a natureza dos benefícios esperados para a mãe devem ser avaliados

cuidadosamente. Essa avaliação depende de respostas às perguntas: qual é a história natural do distúrbio na ausência de tratamento? Alguma medida não farmacológica documentada adequadamente forneceria uma alternativa satisfatória? Quais medicamentos apresentam eficácia comprovada no tratamento desse distúrbio? Quais são seus efeitos adversos conhecidos ou previsíveis? Existem medicamentos igualmente eficazes com efeitos adversos menos graves? Em outras palavras, quais são os medicamentos que apresentam uma relação positiva de risco-benefício para a mãe, tendo em vista o seu problema de saúde?

O raciocínio é semelhante, quando a mãe já utilizava um medicamento antes de começar a amamentar. É, portanto, útil considerar a relação risco-benefício da interrupção ou alteração do tratamento.

Considere fatores específicos de cada caso

Muitos fatores específicos de cada caso afetam a relação risco-benefício de um medicamento, como o histórico do paciente, problemas de saúde atuais e tratamentos existentes, o risco de interações farmacológicas e os objetivos do tratamento. É essencial levar em conta as prioridades da mulher, a importância que ela atribui aos benefícios esperados e potenciais danos, suas escolhas e valores pessoais, e seu estilo de vida. Finalmente, a percepção dos benefícios e malefícios varia de maneiras complexas entre os indivíduos e durante a vida de um determinado indivíduo².

Adquira informações sobre os efeitos da exposição ao medicamento por meio do leite materno

O segundo passo é levar em conta as consequências do uso de medicamentos durante a lactação.

Correlação entre a dose materna e a quantidade do medicamento no leite materno

Com a maioria dos medicamentos, quando a concentração plasmática materna aumenta, a concentração no leite materno também aumenta³. A concentração plasmática materna depende de como o medicamento é administrado (via de administração, forma farmacêutica) e dos parâmetros farmacocinéticos, tais como biodisponibilidade, volume de distribuição e depuração plasmática, esta influenciada por características maternas, como a capacidade de metabolizar e excretar o medicamento³⁻⁶.

Os efeitos no lactente podem ser relevantes. Por exemplo, os metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6, que apresentam níveis de atividade acima da média dessa isoenzima do citocromo P450, convertem a codeína em morfina rapidamente, resultando em altas concentrações sanguíneas de morfina quando doses repetidas de codeína são utilizadas⁵⁻⁷. Essa situação conduziu a uma overdose fatal de morfina no lactente, cuja mãe estava utilizando doses usuais de codeína⁷. É mais seguro, para a criança, visar à dose mínima eficaz, determinando o regime mais adequado (quantidade do medicamento por dose, doses diárias e duração do tratamento).

Conheça a farmacologia do medicamento em neonatos e bebês

Os efeitos de um fármaco em crianças, às vezes diferem daqueles observados em adultos. Quando o medicamento em questão é autorizado para uso em recém-nascidos, lactentes ou crianças, o resumo das características do produto deve conter informações úteis sobre as doses utilizadas e os efeitos adversos em pacientes jovens³.

Efeitos clínicos da exposição ao medicamento via leite materno

É importante descobrir os efeitos clínicos decorrentes da exposição ao fármaco via leite

materno, porém, essa informação nem sempre está disponível. Poucos estudos têm sido conduzidos, sendo de curta duração e incluíram um número reduzido de pacientes. Pouco se sabe sobre os efeitos em longo prazo dessa exposição^{4,8}.

Ainda que seja reduzido o número de relatos detalhados de casos sobre efeitos adversos em lactentes, constitui um sinal de segurança, apesar da escassez de estudos acerca do assunto.

O fato de o medicamento estar em uso há muito tempo e da série de crianças terem sido expostas a ele via leite materno sem efeitos adversos detectáveis, mesmo após uma observação mais cuidadosa, representa uma segurança modesta no que se refere à ausência de evidências mais robustas^{1,3}.

Características do lactente

Certos lactentes apresentam maior risco de desencadear efeitos adversos a medicamentos utilizados por suas mães, em particular bebês prematuros ou gravemente doentes, e aqueles com baixo peso ao nascer ou certos traços genéticos, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)³⁻⁶.

A concentração do medicamento no sangue do lactente depende de vários fatores, como por exemplo, pela concentração no leite materno e no volume de leite ingerido. Em seguida, a quantidade do fármaco absorvido do trato digestivo da criança (biodisponibilidade) é influenciada em particular pelas características gastrointestinais, incluindo a produção de enzimas no trato gastrointestinal, as quais amadurecem com a idade. A capacidade do lactente para metabolizar e eliminar medicamentos também melhora com a idade, sendo limitada em recém-nascidos e, mais ainda, em neonatos prematuros, determinando as meias-vidas de eliminação do medicamento mais longas e o risco de acúmulo do fármaco^{3,6}.

A maioria dos medicamentos é transferida do plasma para o leite materno

O leite é sintetizado pelas células epiteliais da mama e secretado continuamente nos alvéolos, onde é armazenado antes de ser ejetado para os ductos lactíferos e para o mamilo. A ejeção ativa do leite, sob regulação hormonal, é desencadeada principalmente pela estimulação da aréola quando o lactente mama^{9,10}. A mama não é um reservatório onde as substâncias se acumulam por muito tempo; a glândula mamária só sintetiza leite se ele for ejetado⁶.

A maioria dos medicamentos presentes no sangue da mãe (assim como o álcool, a nicotina e a cafeína) atravessa as membranas biológicas e entra nos alvéolos, onde o leite é armazenado temporariamente^{3,5}. Nesses casos, o lactente é exposto aos efeitos dos medicamentos usados pela mãe por meio do leite. A quantidade de medicamento excretado no leite materno depende de vários fatores e varia entre os medicamentos. Existem algumas exceções: substâncias com alto peso molecular, como imunoglobulinas, insulina ou heparinas, não se difundem no leite. Além disso, grandes moléculas, muitas vezes proteínas, são degradadas no trato gastrointestinal do lactente³.

Os fármacos atravessam as membranas principalmente por processo passivo

Os medicamentos atravessam as membranas que separam o sangue da mãe do leite principalmente por difusão passiva, dependendo da concentração no plasma materno. Portanto, a concentração de fármaco no leite materno tende a estar próxima da concentração plasmática materna.

Os fármacos que são bases fracas são transferidos mais facilmente para o leite materno (considerando que o pH do leite materno é ligeiramente mais ácido do que o plasma),

apresentam baixo peso molecular, são lipossolúveis e exibem baixa ligação às proteínas plasmáticas maternas^{3,4}. As substâncias permanecem por mais tempo no leite materno se elas, ou seus metabólitos ativos, tiverem uma extensa meia-vida de eliminação³⁻⁶.

O conteúdo lipídico do leite muda ao longo de cada alimentação, a cada dia e nas duas primeiras semanas após o parto, alterando a concentração de substâncias altamente lipossolúveis no leite^{3,4,10}.

Ocasionalmente por transporte ativo

Algumas substâncias são ativamente transportadas por meio das membranas para o leite materno. Nesses casos, sua concentração no leite é maior do que no plasma materno^{3,6}.

Decidindo se usa o medicamento e amamenta

Podem ser diferenciados três níveis de risco para lactentes, dependendo da quantidade de informação disponível sobre os efeitos do medicamento nesse cenário.

Risco elevado ou incerto de prejudicar a criança

Com base nos dados disponíveis, o risco de efeitos adversos graves na criança é classificado como estabelecido, provável ou incerto. O risco pode ser classificado como provável se a criança ingerir uma grande quantidade da substância através do leite materno ou se ela é altamente tóxica. Dependendo da importância do medicamento para a mãe, diante do risco de dano grave possível ou estabelecido para a criança, é prudente evitar o uso do medicamento ou interromper a amamentação.

Se apenas um curto período de tratamento for necessário, é possível suspender a amamentação temporariamente e manter a lactação, extraíndo o leite manualmente ou com uma bomba de leite, e descartando-o^{1,3,4,6}.

Nesse caso, a criança recebe o produto substituto do leite e sofrerá pouco dano, desde que haja acesso à água potável. Se o curso do tratamento for muito longo, não há razão para manter a lactação¹.

Risco moderado de prejudicar a criança

Às vezes, o risco de efeitos adversos para o lactente é conhecido e moderado. Nesse caso, a decisão depende do equilíbrio geral entre riscos e benefícios, tanto para a mãe quanto para a criança. Se a mãe for tratada, a criança deve ser monitorada.

Evidência robusta de baixo risco para a criança

Raramente, dados robustos estão disponíveis mostrando que a quantidade do medicamento ingerido através da amamentação está abaixo da dose pediátrica e que o fármaco apresenta um perfil de efeito adverso aceitável em crianças. Nesses casos, o risco para o lactente é considerado baixo, embora exista a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos.

Medidas de precaução para reduzir a exposição da criança

Quando for tomada a decisão de usar um medicamento e manter a amamentação, os pais e outros cuidadores devem ser informados dos regimes de monitoramento para o lactente e de quaisquer efeitos adversos potenciais⁸.

É prudente estabelecer a meta de atingir a menor quantidade possível de medicamento presente no leite. Certas propriedades do medicamento reduzem a exposição da criança: não há conversão a metabólitos ativos, baixa biodisponibilidade oral, alto peso molecular, alta ligação às proteínas plasmáticas e meia-vida de eliminação curta. Se o medicamento tiver uma meia-vida de eliminação curta, a mãe deve utilizá-lo preferencialmen-

te logo após a mamada, idealmente após a última mamada da noite, evitando amamentar enquanto os níveis plasmáticos estiverem no pico³⁻⁶. Essa medida é menos eficaz para medicamentos com meia-vida longa.

Finalmente, se a criança também estiver utilizando medicamentos, o risco potencial de interação entre eles deve ser considerado³.

Na prática

Quando o tratamento medicamentoso oferece benefícios tangíveis à mãe, as respostas às três questões principais que seguem são úteis para tomar uma decisão compartilhada de iniciar ou continuar a amamentação. O quanto favorável é a relação risco-benefício para a mãe? Quais informações estão disponíveis sobre o uso desses medicamentos durante a amamentação? Qual é o risco de efeitos adversos para o lactente? O objetivo é orientar uma conduta que não banalize o uso de medicamentos durante a amamentação, mas que permita que a mãe tenha acesso aos tratamentos medicamentosos benéficos, sem negar desnecessariamente à criança os benefícios da lactação prolongada.

Revisão produzida coletivamente pela equipe editorial: não há conflitos de interesse
© Prescrire

Pesquisa bibliográfica da Prescrire até 24 de fevereiro de 2017

1. Prescrire Editorial Staff "Promoting breast-feeding. Very few contraindications to breast-feeding" *Prescrire Int.* 2009; 18(102): 178.
2. Prescrire Editorial Staff "Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient" *Prescrire Int.* 2014; 23(154): 274-7.
3. Gremmo-Féger G et al. "Allaitement maternel et médicaments" *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003; 32(5): 466-75.

4. Prescrire Editorial Staff “Drugs and breast-feeding” *Prescrire Int.* 1992; 1(4): 187.
5. Hotham N et al. “Drugs in breastfeeding” *Aust Prescr.* 2015; 38(5): 156-60.
6. Nordeng H et al. “Drug use and breastfeeding” *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132(9): 1089-93.
7. Prescrire Rédaction “Éviter la codéine en cas d’allaitement?” *Rev Prescrire.* 2015; 35(375): 76-7.
8. Prescrire Rédaction “Penser aux médicaments présents dans le lait maternel” *Rev Prescrire.* 2001; 21(220): 598-9.
9. Schanler RJ et al. “Physiology of lactation” *UpToDate.* www.uptodate.com accessed 2 May 2017: 13 p.
10. Gremmo-Féger G et al. “Lactation humaine: nouvelles données anatomophysiologiques et implications cliniques” *Médecine et Enfance.* November 2006: 503-9.

Aleitamento materno e medicamentos: fontes de informação

O sumário das características do produto (SPCs), para medicamentos, geralmente oferece informação insuficiente sobre o seu uso durante a lactação^{1,2}. Uma equipe portuguesa examinou 534 SPCs disponíveis no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em abril de 2011, e descobriu que 61% dos SPCs não especificaram se o medicamento foi encontrado no leite materno, 17% continham recomendações ambíguas sobre amamentação, e 90% restringiram o uso do medicamento durante a lactação sem fornecer evidências de apoio³. Com base dessas deficiências, é preferível consultar várias fontes confiáveis de informações, ao analisar o risco que o tratamento materno representa para o lactente¹. Ao revisar os dados sobre o transporte de medicamentos do plasma para o leite mater-

no e os riscos para os lactentes, deve-se priorizar referências que forneçam regularmente análises atualizadas das informações disponíveis, evitando o uso de fontes destinadas principalmente a aconselhar as mulheres sobre amamentação.

Principais livros de referência

Podem ser citados dois livros de referência específicos sobre a exposição de neonatos a medicamentos através da amamentação que atendem aos padrões de qualidade exigidos: eles fazem referência clara às fontes dos dados fornecidos; são atualizados regularmente; levam em conta os relatos sobre exposição neonatal a medicamentos através da lactação, a partir de relatos de casos, séries de casos, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, além de fornecerem informações sobre as concentrações de substâncias no leite materno e seus possíveis efeitos adversos em criança. São eles:

- “Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation” resume relatos, afirmando claramente a força da evidência. Abrange também a exposição aos medicamentos durante a gestação, e a edição impressa é atualizada a cada três anos. Esse recurso não é de livre acesso⁴;
- “Medications and Mothers Milk” é uma coleção de monografias sobre produtos farmacêuticos, radiofarmacêuticos e herbáceos. Categoriza o risco durante a amamentação, em uma escala de compatível à perigosa (risco significativo e documentado), e sugere tratamentos alternativos. O livro é atualizado a cada dois anos e a versão *on-line*, com acesso por assinatura, é atualizada mensalmente⁵;
- “Martindale The Complete Drug Reference” é um livro de referência de farmacologia clínica. Embora não seja específico para gravidez e lactação, inclui informa-

ções importantes sobre a farmacocinética de cada fármaco, as concentrações encontradas no leite materno, no plasma da criança, e quaisquer efeitos adversos relatados. Uma versão *on-line*, disponível por assinatura, é atualizada regularmente várias vezes ao ano⁴.

Bases de dados específicas

“Reprotox” é um banco de dados dos EUA, desenvolvido pelo Centro de Reprodução Toxicológica. Revisa os dados sobre a exposição a vários medicamentos e a vários produtos químicos presentes no ambiente, declarando claramente a força da evidência. Cada resumo segue uma estrutura padrão, incluindo os níveis excretados no leite, os níveis ingeridos pela criança e quaisquer efeitos adversos relatados. Esse banco de dados *on-line*, somente para assinantes, é geralmente atualizado a cada ano⁴.

A base de dados de Lactação e Medicamentos (LactMed) é um banco de dados do recurso TOXNET, gerenciado pelo Programa de Informações sobre Toxicologia e Saúde Ambiental (TEHIP) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (NLM), especializado em informações sobre a toxicidade de medicamentos ou agentes de origem química, física ou biológica. O LactMed contém informações sobre medicamentos e outros produtos químicos aos quais as nutrizes podem ser expostas, incluindo informações detalhadas sobre as concentrações dessas substâncias no leite materno, no sangue da criança, e possíveis efeitos adversos em lactentes. Os efeitos diretos das substâncias são descritos na lactação e no leite materno, e são

sugeridos tratamentos alternativos. Os relatos são atualizados regularmente, de livre acesso, informando a data da última revisão^{6,7}.

Referências francesas

O Centro de Referência Francesa sobre Agentes Terapêuticos (CRAT) produz fichas informativas *on-line* de medicamentos, de acesso livre, atualizadas regularmente, indicando a data da última revisão. Essas fichas contêm os níveis de medicamentos no leite materno, quaisquer casos de efeitos adversos, e orientações sobre seu uso durante a lactação. Os relatos e análises não são referenciados individualmente. Existe um *link* para cada ficha de relatos, para uma estratégia de busca no Medline via PubMed, outro serviço da NLM⁴.

© Prescrire

Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Promoting breast-feeding. Very few contra – indications to breast-feeding” *Prescrire Int.* 2009; 18(102): 178.
2. Gremmo-Féger G et al. “Allaitement maternel et médicaments” *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003; 32(5): 466-75.
3. Arguello B et al. “Assessing the information in the summaries of product characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation” *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(3): 537-44.
4. Prescrire Rédaction “Femmes enceintes et médicaments: les sources documentaires” *Rev Prescrire.* 2013; 33(358): 591-2.
5. Hale TW and Rowe HE “Medications and Mothers’ Milk” 16th ed. Hale Publishing LP, United States of America 2017: 1045p.
6. “LactMed aTOXNET database” [Toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm](http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm), accessed 2 December 2016.
7. “TEHIP Toxicology and Environmental Health Information Program” (website) presented in *Rev Prescrire.* 2003; 23(236): 149-50.

O que há de novo?

Estrogênios conjugados/bazedoxifeno: nova opção terapêutica para o tratamento dos sintomas de deficiência de estrogênios em mulheres pós – menopáusicas não hysterectomizadas

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em 4 junho de 2018, o registro de novo medicamento biológico, Duavive® (estrogênios conjugados, EC/bazedoxifeno, BZA), produzido pela Pfizer Limited, indicado para o tratamento de sintomas causados por níveis sanguíneos reduzidos de estrogênio em mulheres na pós-menopausa¹.

Ambas as substâncias ativas que compõem o Duavive® estão disponíveis na União Europeia há vários anos. Os estrógenos conjugados estão disponíveis há muitos anos como terapia de reposição hormonal, enquanto o BZA foi autorizado, em 2009, para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. O Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) decidiu que os benefícios de Duavive® são superiores aos seus riscos, e recomendou sua aprovação para utilização na União Europeia em 2014².

Menopausa

A menopausa natural pode ser definida como a interrupção da menstruação, como consequência do término da produção de hormônios femininos e do fim da ovulação. Ocorre na idade média de 51 anos, podendo variar com a raça e a região geográfica, quando a mulher fica em amenorreia por 12 meses, não justificada por causa patológica³.

Os sintomas associados à menopausa são fogachos, que ocorrem em 75-80% das mulheres, atrofia vaginal, alterações do sono e

sintomas depressivos. As consequências em longo prazo do déficit de estrogênios incluem o declínio da densidade mineral óssea, com aumento do risco de fraturas osteoporóticas, aumento do risco cardiovascular devido às alterações do perfil lipídico, alteração da composição corporal, com prevalência da massa gorda, redução da massa magra e alterações da pele com diminuição do colágeno³.

A Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) recomenda a terapia hormonal como o tratamento mais efetivo para sintomas vasomotores e suas consequências, incluindo irritabilidade, dificuldade de concentração e decréscimo da qualidade de vida⁴. No entanto, tal terapia tem sido reservada para mulheres com sintomatologia mais grave ou que não melhoram com outras medidas dietéticas e de atividade física, pois pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, como tromboembolismo, e de câncer de mama^{3,5}.

O medicamento contendo EC combinados com o modulador seletivo do receptor de estrogênio, BZA, é uma nova opção de terapia hormonal, além do uso de estrógenos com progestágenos, para aliviar os sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa não hysterectomizadas, pois também evita a hiperplasia endometrial^{3,6}.

Estrogênios conjugados/bazedoxifeno

BZA, terceira geração de moduladores seletivos do receptor de estrogênio, é conjugado

com o EC equino para formar um complexo tecidual estrogênio seletivo, para o tratamento de sintomas causados por níveis sanguíneos reduzidos de estrogênio associados à menopausa⁶. Os sintomas são vasomotores, como fogachos e outros decorrentes da atrofia vulvovaginal. Essa opção terapêutica é utilizada em mulheres que ainda têm útero e que não podem ser tratadas com medicamentos contendo progestágeno⁷.

Segundo informação da Agência Europeia de Medicamentos, a terapia com EC/BZA só pode ser obtida mediante receita médica e está disponível na forma de comprimido revestido de liberação modificada (contendo 0,45 mg de EC e 20 mg de BZA) que liberam o BZA imediatamente e os ECs durante um período prolongado. A dose recomendada desse medicamento é de um comprimido diário, durante ou após as refeições. O tratamento deve ser pelo menor tempo possível, desde que os benefícios superem os riscos².

Mecanismo de ação

Os estrogênios conjugados são um medicamento que pertence a uma classe conhecida como terapêutica hormonal de substituição. Eles substituem os estrogênios não mais produzidos naturalmente em mulheres na pós-menopausa, aliviando assim sintomas como fogachos. No entanto, os estrogênios utilizados isoladamente podem causar hiperplasia do endométrio, o que poderia levar ao desenvolvimento do câncer. Por conseguinte, a sua associação com a substância ativa BZA, antagonista do tecido endometrial e do tecido mamário⁸, atua bloqueando os efeitos dos estrogênios no útero, reduzindo o risco de hiperplasia e câncer do endométrio^{2,6}. Dessa forma, a administração concomitante com progestágeno não é necessária⁶.

Interações farmacológicas

Os inibidores do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem diminuir o metabo-

lismo dos estrogênios conjugados e aumentar o risco de reações adversas, incluindo hiperplasia endometrial. Os indutores de CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, rifampina) podem aumentar a taxa de metabolismo e reduzir o efeito terapêutico dos estrogênios e causar sangramento uterino anormal. O bazedoxifeno é metabolizado pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT) intestinal e hepática. Os indutores da UGT (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) podem aumentar o metabolismo do bazedoxifeno, aumentando assim o risco de hiperplasia endometrial⁹.

Eficácia

A eficácia e a segurança da associação EC/BZA são apresentadas nos ensaios clínicos (SMART). Estes estudos (SMART1, SMART2, SMART3, SMART4, SMART5), foram conduzidos com a finalidade de verificar a segurança e a eficácia do EC/BZA, como também o seu impacto na qualidade de vida dos usuários. Os ensaios clínicos SMART de fase III foram randomizados, duplos-cegos, multicêntricos e placebo-controlados^{10, 11, 12, 13, 14}.

A duração máxima dos estudos foi de 24 meses e os desfechos primários avaliados foram os sintomas vasomotores, a atrofia vaginal e a hiperplasia endometrial. A maioria dos participantes era de origem caucasiana (>80%), com idade média de 54-56 anos. Os critérios de exclusão, por sua vez, incluíram mulheres com história de câncer dependente de estrogênio, disfunção hepática e renal, tromboembolismo, acidente vascular cerebral ou doença isquêmica cardíaca^{9, 10, 11, 12, 13}.

O estudo SMART-1 avaliou a incidência de hiperplasia endometrial em mulheres na pós-menopausa após um ano de tratamento. Entretanto, este estudo não cumpriu as normas de Boas Práticas Clínicas, em particular no que concerne à segurança endometrial^{3,11} devido ao manejo inadequado de biópsias da informação relativa às biópsias endo-

metriais, cujos resultados durante o estudo eram conhecidos pelo laboratório titular³.

A atrofia vaginal foi avaliada no SMART-1 e SMART – 3^{12,15}. Este desfecho foi analisado por meio de esfregaço vaginal para caracterizar a maturação do epitélio vaginal. No SMART-1, 0,45 mg ou 0,625 mg de EC/10 mg e 20 mg de BZA resultaram em melhorias significativas na maturação do epitélio vaginal versus placebo no 24º mês ($p < 0,001$)¹⁵.

Os desfechos relacionados com o sono foram avaliados nos estudos SMART-2 e SMART-5, utilizando a escala de sono do Medical Outcomes Study (MOS)^{16,17,18}. No SMART-5, o decréscimo do tempo médio para iniciar o sono foi observado no grupo tratado com a dose de 0,45 mg de EC/20 mg de BZA, em comparação com o placebo, em 3 meses ($p < 0,05$)¹⁷.

A qualidade de vida foi avaliada nos estudos SMART-2, SMART-3 e SMART-5, utilizando o Questionário de Qualidade de Vida Específico para Menopausa (MENQOL). No SMART-2, houve redução dos escores do MENQOL, indicando melhoria da qualidade de vida das pacientes tratadas com a dose de 0,45 de EC/20 mg de BZA, quando comparadas ao placebo na 12ª semana de tratamento ($p < 0,01$)¹⁶.

A utilização de EC/BZA também reduziu de maneira significativa o número médio de fogachos moderados e graves¹⁸. Um estudo analisou os efeitos de EC/BZA na osteoporose. Como não houve benefício desse medicamento em relação aos princípios ativos isolados, a empresa retirou sua indicação para o tratamento da osteoporose².

Segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência relacionadas ao medicamento com EC/BZA (que pode afetar mais de uma em 10 pessoas) são espasmos musculares, náuseas, diarreia, dispepsia, dor abdominal, dor orofaríngea, vertigens, dores no pescoço, náusea, desconforto estomacal e diarreia^{2,9}.

Algumas mulheres incluindo as que tiveram problemas de tromboembolismo venoso, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia da retina, ou correm maior risco de tais problemas não devem utilizar EC/BZA. Esta associação está contraindicada em mulheres que sofreram acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Também não deve ser utilizada em mulheres que apresentam ou tiveram neoplasia de mama ou outros tipos de neoplasias dependentes de estrogênio. A associação EC/BZA destina-se apenas a mulheres na pós-menopausa, e, portanto, não deve ser utilizada em mulheres que possam engravidar².

Na prática

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos, o CHMP concluiu que os benefícios do EC/BZA são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na União Europeia². O EC/BZA demonstrou melhorar os sintomas causados pela falta de estrogênios em mulheres na pós-menopausa em comparação com o placebo. Uma vez que os efeitos obtidos com esse tratamento são inferiores aos observados com tratamentos alternativos (associação de estrogênios com progestágenos), o uso do medicamento contendo EC/BZA deve ser considerado como opção terapêutica em mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas, as quais a terapia com EC/progestágenos esteja contraindicada, devido à intolerância aos seus efeitos adversos^{2,3,20,21}. O CHMP recomenda a realização de estudos adicionais, já que o risco de hiperplasia endometrial no longo prazo com o uso de EC/BZA não foi totalmente investigado. Referiu ainda que a utilização prolongada do EC/BZA está associada a um risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo venoso semelhante àquele observado com EC e BZA, utilizados individualmente. Assim, quando considerado na prática clínica, o uso deste medicamento deve ser feito pelo menor tempo possível e com avaliações periódicas.

Os benefícios do tratamento são desconhecidos em mulheres com condições clínicas graves, como em doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, doenças no fígado, rim ou vesícula biliar, com neoplasia atual ou anterior, que haviam sofrido trombose venosa profunda anteriormente, que apresentem níveis sanguíneos elevados de triglicérides, e com idade acima de 65 anos, porque não foram incluídas nos estudos clínicos.

Referências

1. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.362, de 30 maio de 2018. Diário Oficial da União 4 jun 2018.
2. European Medicines Agency. Duavive conjugated oestrogens/bazedoxifene. [acesso em 2018 ago 21]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002314/WC500181565.pdf
3. España, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de estrógenos em mujeres postmenopáusicas com útero para las que no resulte apropiada uma terapia com progestágenos. 2017. [acesso em 2018 ago 23]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-estrogenos-conjugados-bazedoxifeno-Duavive-menopausia.pdf>
4. Position Statement. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19: 257-71.
5. Duncan, B.B. et al. Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
6. Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A Combination Product for the Management of Vasomotor Symptoms and Osteoporosis Prevention Associated with Menopause. *Pharmacotherapy*. 2016 May; 36(5): 548-61.
7. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Duavive (conjugated oestrogens / bazedoxifene). [acesso em 2018b ago 21]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002314/WC500176258.pdf
8. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1437-52.
9. Duavee [package insert] Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2013.
10. Pickar JH, Yeh I, Bachmann GA, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/ conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*. 2009; 92(3): 1018-24.
11. Pinkerton JV, Utian WH Constantne GD. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov-Dec; 16(6): 1116-24.
12. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo – and active-controlled trial of bazedoxifene/ conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/ vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17(2): 281-9.
13. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013; 16(3): 338-64.
14. Pinkerton JV, Pan K, Abraham L, et al. Sleep parameters and health-related quality of life with bazedoxifene/ conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause*. 2014; 21(3): 252-9.
15. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009;92(3): 1025-38
16. Utian WH, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Oliver S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009; 63(4): 329-35.
17. Pinkerton, JV, Pan, K, Abraham, L, Racketta, J, Ryan, KA, Chines, AA, et al. Sleep parameters and health – related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause*. 2014; 21(3): 251-9.
18. Hays RD, Martin AS, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med*. 2005; 6(1): 41-4.
19. Pinkerton JV, Utian WH Constantne GD. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov-Dec; 16(6): 1116-24.
20. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, et al. Treatment of symptoms of the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov; 100: 3975-4011.
21. Kalantaridou SN, Davis SR, Calis KA. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. Chapter 85: Hormone Therapy in women*. 7. ed., 2008.

Segurança de Medicamentos

Risco potencial de defeitos congênitos do tubo neural com dolutegravir

Tradução e adaptação do alerta de segurança da agência reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

A agência norte-americana, Administração de Alimentos e Medicamentos, dos Estados Unidos da América (FDA), está informando o público que casos graves de má-formações congênitas no tubo neural envolvendo o cérebro, a coluna e a medula espinhal foram relatados em bebês nascidos de mulheres tratadas com dolutegravir para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Os resultados preliminares de um estudo observacional (estudo Tsepamo) de terapia antirretroviral à base de dolutegravir (ART) em mulheres grávidas, que foram expostas a esse medicamento no momento da concepção ou no início do primeiro trimestre, apresentam maior risco para a ocorrência desses defeitos².

Os defeitos do tubo neural são de origem congênita e podem ocorrer no início da gravidez, quando a medula espinhal, o cérebro e as estruturas relacionadas não se formam adequadamente. Até o momento, nesse estudo observacional, não há casos relatados de recém-nascidos com defeitos do tubo neural cujas mães iniciaram o uso de dolutegravir tardiamente na gravidez. Existem investigações em curso sobre esse novo problema de segurança a fim de atualizar o público¹.

Dolutegravir

Medicamento antirretroviral, aprovado pela FDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), utilizado em combinação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV, o vírus que pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O dolutegravir atua bloqueando a integrase, uma enzima do HIV, para evitar a multiplicação do vírus e reduzir a sua quantidade no organismo. A interrupção do uso desse medicamento sem consultar o médico pode causar um agravamento da infecção pelo HIV¹. No Brasil, o dolutegravir foi aprovado para comercialização em 2014, e está disponível sob o nome comercial de Tivicay (dolutegravir 50 mg) ou Triumeq (dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudina 300 mg)^{3,4}.

Os doentes não devem deixar de utilizar dolutegravir sem informar ao profissional da saúde, porque a interrupção do tratamento farmacológico pode causar o agravamento da infecção pelo HIV. Além do mais, se houver a interrupção do regime terapêutico contendo dolutegravir durante a gravidez, sem a substituição por medicamentos alternativos para o HIV, pode resultar na multiplicação do vírus e o alastramento do mesmo no

bebê. Se for utilizado um esquema terapêutico contendo dolutegravir no momento da concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez, existe o risco de o bebê desenvolver defeitos do tubo neural. Esses ocorrem no início da gestação, antes que muitas mulheres saibam que estão grávidas. Por essa razão, mulheres em idade fértil devem consultar o profissional da saúde para conhecer outras opções terapêuticas e informá-lo sobre a gravidez ou sobre o planejamento de engravidar, antes de iniciar o regime farmacológico contendo dolutegravir¹.

Prevenção de defeitos congênitos do tubo neural com dolutegravir

As mulheres em idade fértil que decidam por um regime farmacológico contendo dolutegravir devem fazer o controle da natalidade (contracepção) durante o tratamento da infecção pelo HIV. Elas devem conversar com seus profissionais da saúde sobre um método eficaz de controle de natalidade, a ser utilizado durante o uso de um esquema terapêutico contendo dolutegravir¹.

Antes de iniciar o regime farmacológico contendo esse fármaco, é necessário fazer um teste de gravidez para identificar uma possível gestação. Os profissionais da saúde devem informar as mulheres, em idade fértil, sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural, quando um esquema contendo dolutegravir for usado no momento da concepção e no início da gravidez. Os profissionais da saúde devem avaliar a relação risco-benefício do dolutegravir, ao prescrever medicamentos antirretrovirais para mulheres em idade fértil. Medicamentos antirretrovirais alternativos devem ser considerados. A avaliação da relação risco-benefício relativo de terapias antirretrovirais alternativas apropriadas deve ser discutida¹.

Se for tomada a decisão de usar o dolutegravir em mulheres em idade fértil, os profissionais da saúde devem reforçar a relevância do controle eficaz da natalidade.

Profilaxia pós-exposição

A profilaxia pós-exposição (PEP) consiste na administração da terapia antirretroviral a pessoas com os resultados dos testes virológicos negativos para o HIV, que possam ter tido contato com o vírus após exposição ocupacional ou sexual. Uma vez expostas ao HIV, pode haver um breve período antes que a infecção seja estabelecida, durante o qual a administração de terapia antirretroviral pode impedir a replicação viral^{5, 6}. A PEP deve ser feita o mais rapidamente possível. Após a exposição recomenda-se a continuidade do tratamento por 28 dias^{7,8}.

Os prestadores de cuidados de saúde que prescrevem o regime de PEP devem evitar o uso de dolutegravir por mulheres não grávidas com potencial para engravidar, sexualmente ativas ou que tenham sido vítimas de violência sexual, que não estão usando um método eficaz de controle de natalidade e mulheres grávidas no início da gravidez devido ao risco de o feto desenvolver um defeito do tubo neural durante os primeiros 28 dias⁹. O regime de PEP preferido para as mulheres em idade fértil é o raltegravir, tenofovir e emtricitabina^{10, 11}. No entanto, circunstâncias individuais podem ditar a consideração de alternativas (por exemplo, o raltegravir é indisponível).

No Brasil

O medicamento dolutegravir também está sob investigação da Anvisa, por suspeita de ocorrência de defeitos do tubo neural em mulheres que foram expostas ao produto no momento da concepção. O

trabalho é conduzido pela gerência de farmacovigilância. A investigação ocorre em paralelo à divulgação da Organização Mundial da Saúde de uma carta de alerta sobre o produto, publicada em 18 de maio de 2018¹².

Referências

1. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). 2018. [acesso em 2018 ago 06]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608168.htm>
2. Zash R, Jacobson D, Mayondi G, et al. Dolutegravir / tenofovir / emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz /tenofovir / emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana. In: Program and abstracts of the 9th IAS Conference on HIV Science; July 23-26, 2017.
3. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Agência investiga risco de antirretroviral dolutegravir. [acesso em 2018 jul 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/anvisa-investiga-risco-de-antirretroviral-dolutegravir/219201?inheritRedirect=false
4. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 681, de 24 de fevereiro de 2014. Diário Oficial da União 19 mar 2018; seção 1.
5. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996; 183: 215-25.
6. Pinto LA, Landay AL, Berzofsky JA, Kessler HA, Shearer GM. Immune response to human immunodeficiency virus (HIV) in healthcare workers occupationally exposed to HIV-contaminated blood. *Am J Med*. 1997; 102:21-4.
7. Cresswell F, Waters L, Briggs E, Fox J, Harbottle J, Hawkins D et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (PEPSE). 2015. *INT J STD AIDS*. 2016; 27(9): 713-38.
8. New York State Department of Health AIDS Institute (NYSDOH Aids Institute). PEP for occupational exposure to HIV guideline. May 2018. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: <https://www.hivguidelines.org/pep-for-hiv-prevention/occupational/>
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Interim statement regarding potential fetal harm from exposure to dolutegravir—implications for HIV post-exposure prophylaxis (PEP). 2018. [acesso em 2018 ago 06]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/basics/cdc-hiv-dolutegravir-alert.pdf>
10. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated US. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34: 875-92.
11. Dominguez, KL, Smith DK, Thomas V, Crepez N, Lang KS, et al. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposures to HIV—United States, 2016; 1-91. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856>
12. World Health Organization (WHO). Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of Conception. 2018. [acesso em 2018 jul 27]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1

Dia a dia

Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais da saúde de todo o Brasil

Solicitação Nº 11285/2018

Pergunta

Qual é a classe de anti-hipertensivo indicada para gestantes? Por que esta é a melhor opção? Quais os riscos envolvidos no uso?

Resposta

A hipertensão gestacional constitui a maior causa de morbimortalidade materna, fetal e neonatal. Na mãe, pode induzir a complicações como placenta prévia, eventos cerebrovasculares, disfunção orgânica e coagulação intravascular disseminada. No feto, pode causar retardo de crescimento intrauterino, morte intrauterina e prematuridade¹.

Existem objetivos terapêuticos específicos para o tratamento de hipertensão arterial nesse contexto, incluindo sobrevida e bem-estar materno, fetal e prevenção de eclâmpsia¹.

Inúmeros ensaios clínicos com diferentes fármacos e objetivos foram feitos em gestantes hipertensas. Em revisão Cochrane de 41 ensaios clínicos, comparativos com placebo ou com não tratamento, houve tendência à redução de mortalidade fetal. Reduziu-se em 50% a incidência de hipertensão grave. Não se identificou tendência de prevenção de eclâmpsia e de mortalidade materna. Na comparação entre fármacos, antagonistas

do cálcio e betabloqueadores mostraram-se superiores à metildopa na redução da incidência de hipertensão grave, proteinúria e pré-eclâmpsia¹.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) estão contraindicados em gestantes, por serem teratogênicos. Os diuréticos, geralmente, não são empregados, devido a antigos relatos de efeitos indesejáveis na pré-eclâmpsia e ao raciocínio fisiopatológico (diminuiriam a volemia, já reduzida nestas pacientes), limitações incorporadas à prática assistencial. Aceita-se que mulheres que utilizam diuréticos, no decorrer da concepção, possam mantê-los durante a gestação¹.

Para a hipertensão gestacional, a abordagem recomendada durante a gravidez é a não farmacológica, com monitoramento de sinais de pré-eclâmpsia¹.

Para a pré-eclâmpsia, o parto é curativo para a mãe, mas pode ser deletério para fetos ainda não desenvolvidos. O tratamento anti-hipertensivo está indicado em níveis elevados de pressão arterial; no entanto, não há consenso sobre quais sejam os medicamentos¹.

A metanálise Cochrane de 35 estudos clínicos (3.573 gestantes), cujo desfecho era o controle de hipertensão grave, apontou equivalência entre hidralazina, labetalol e nimodipino.

Outra revisão sistemática adicionou nifedipino e metildopa às possibilidades terapêuticas¹. Não há consenso sobre a melhor opção para o tratamento de hipertensão arterial em gestantes.

Referências

1. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica e Terapêutica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

Solicitação nº 11491/2018

Pergunta

Bom dia! Tenho dúvida sobre quais são os medicamentos que podem ser utilizados por uma gestante. Existe uma lista de medicamentos que ela possa utilizar?

Resposta

O Formulário Terapêutico Nacional 2010, se propõe a ser uma fonte de busca útil para prescritores e outros profissionais da saúde escolherem e pesquisarem pela opção terapêutica para seus pacientes. No Apêndice A – Fármacos e Gravidez, há uma tabela que inclui os fármacos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais que podem apresentar risco na gravidez, incluindo o trimestre em que provoca maior dano. Contudo, a ausência de um fármaco, nesta lista, não implica segurança absoluta; fontes especializadas devem ser consultadas.

Segue o link para consulta do Formulário Terapêutico Nacional 2010:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf

Novas Publicações

Boletín de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile

O Instituto de Saúde Pública do Ministério da Saúde do Chile publicou a edição nº 12 do boletim de Farmacovigilância em agosto de 2018. O conteúdo dessa edição inclui estatísticas gerais do Centro Nacional de Farmacovigilância e um recorte da lipodistrofia associada à terapia antirretroviral (TARV). Outro tema abordado inclui informações sobre o polisorbato 80, usado como excipiente, e a sua relação com a hepatotoxicidade induzida por amiodarona intravenosa.

Destacamos a seção “Casos Clínicos,” na qual são apresentados três casos de reações adversas a medicamentos (RAM). O primeiro descreve gastrite aguda medicamentosa e obstrução brônquica, associadas ao uso de cetorolaco; o segundo relata um caso sobre hepatite aguda, devida a possível interação entre carbamazepina e claritromicina, e o terceiro diz respeito à leucoencefalopatia induzida por metrotexato.

O 1º caso relatado se refere a uma paciente de 60 anos com história de asma alérgica, além de cesariana e hemorroidas, e alergia a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). A paciente é hospitalizada, com diagnóstico de gastrite aguda medicamentosa, sinusite aguda em tratamento, polipose nassossinusal e asma brônquica. Inicia uso de 60 mg de cetorolaco, para o alívio de dor não específica. Imediatamente a paciente apresenta dificuldade respiratória e recebe oxigênio e hidrocortisona, sem melhora. Em seguida

é transferida para tratamento em alta complexidade. A análise de causalidade apontou a associação *Possível* para a RAM gastrite aguda, causada por amoxicilina/clavulanato, e a associação *Definida* para obstrução brônquica causada pelo uso de cetorolaco. Essa reação adversa ao medicamento foi incorporada à base de dados com a terminologia obstrução brônquica e diminuição de saturação de O₂.

No segundo, é abordado um caso de hepatite aguda, devida à possível interação entre carbamazepina e claritromicina. A paciente do sexo feminino, 54 anos, com antecedentes de resistência à insulina, tratada com metformina, e hipertensão arterial, com valsartana/anlodipino/hidroclorotiazida, cujas administrações continuam até após a data de notificação da RAM. A paciente também apresenta dor neuropática e está sob tratamento com carbamazepina, a qual foi interrompida com o início da RAM. Além disso, apresenta paralisia facial e alergia à amoxicilina, necessitando de manejo com corticosteroides e clorfeniramina. A paciente apresenta icterícia, urina escura e perda de apetite, o que motiva a interrupção de tratamento de *Helicobacter pylori* (claritromicina, amoxicilina e esomeprazol). A paciente é hospitalizada por icterícia e apresenta enzimas hepáticas elevadas. A análise de causalidade apontou associação *Possível* para hepatite aguda (confirmada por biópsia) e uso concomitante

de carbamazepina e claritromicina.

E para concluir, no terceiro caso clínico é apresentada uma leucoencefalopatia induzida por metotrexato. Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 14 anos de idade, com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, em tratamento com metotrexato intratecal. Logo após administração do terceiro ciclo de metotrexato, a paciente apresenta sensação de peso no braço esquerdo. No dia seguinte, relata disartria, e, no exame físico, foram confirmadas hemiparesia esquerda e disartria, sem comprometimento da consciência. O diagnóstico foi de encefalopatia subaguda secundária ao metotrexato. A equipe de neurologia afirma não haver contraindica-

ção para a continuação do tratamento com metotrexato. A paciente apresentou melhora clínica do quadro neurológico. A análise da causalidade apontou a associação entre a RAM leucoencefalopatia aguda e o uso de metotrexato como *Definida*.

O boletim está disponível no idioma espanhol gratuitamente para download e pode ser acessado por meio do link: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/12/boletin12.html>



FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia

SHIS QI 15, Lote L, Lago Sul

CEP: 71635-200 – Brasília – DF

Fone: +55 (61) 3878-8785 / 3878-8750

E-mail: cebrim@cff.org.br

Home page: <http://www.cff.org.br>

