

## Perfil de segurança de uma associação de metoclopramida, dimeticona e pepsina: dados de mundo real

### Safety profile of a combination of metoclopramide, dimethicone and pepsin: real-world data

DOI:10.34119/bjhrv6n1-285

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 15/02/2023

#### **Ariane Delfino Oliveira**

Bacharel em Farmácia-Bioquímica

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: ariane.oliveira@ache.com.br

#### **Karen Sacomam Barbosa**

Bacharel em Farmácia-Bioquímica

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: karen.barbosa@ache.com.br

#### **Daniela Bontempi Partar Saab**

Bacharel em Farmácia

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: daniela.partar@ache.com.br

#### **Isabela Torga Mazzei**

Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: isabela.mazzei@ache.com.br

#### **Antonio Carlos Amedeo Vattimo**

Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: antonio.vattimo@ache.com.br

**Stevin Zung**

Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo

Instituição: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

Endereço: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, S/N, Porto da Igreja, Guarulhos – SP, CEP: 07034-904

E-mail: stevin.zung@ache.com.br

**RESUMO**

**Introdução:** A dispepsia funcional é uma desordem gastrointestinal crônica caracterizada pela presença de um ou mais sintomas como dor epigástrica, sensação de estufamento, queimação e saciedade precoce, atingido cerca de 20% da população, sendo mais prevalente em mulheres. O tratamento consiste no controle dos sintomas e a associação de metoclopramida, dimeticona e pepsina é bastante utilizada nessa condição. **Objetivo:** Analisar os dados internos de farmacovigilância do produto Digeplus (metoclopramida + dimeticona + pepsina; Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.), nos últimos 10 anos de comercialização, a fim de monitorar os relatos de eventos adversos reportados e realizar uma análise pós-comercialização do perfil de segurança da associação. **Método:** Relatos de eventos adversos relacionados ao produto Digeplus a partir do banco de dados da Farmacovigilância no período de 01 de junho de 2012 a 30 de junho de 2022 foram obtidos e agrupados de acordo com o sexo e faixa etária. Foi realizado também o agrupamento dos eventos adversos por seriedade (graves e não graves) ocorridos no período do estudo. **Resultado:** No período do estudo foram reportados 614 eventos adversos totais, sendo aqueles de maior incidência eventos não graves. Os eventos adversos considerados graves representaram 2% (13 eventos) do total de eventos relatados. A maior incidência dos eventos totais deu-se em pacientes do sexo feminino e no público adulto e idoso. Dentro do total estimado de 4.604.917 pacientes expostos com base no número de unidades vendidas no período do estudo, apenas 0,004% destes pacientes relataram eventos adversos. Assim, a incidência total de eventos reportados foi de 0,01%, índice classificado como raro. **Conclusão:** A partir dos dados do presente estudo, pode-se concluir que a associação de metoclopramida, dimeticona e pepsina é uma opção segura no manejo da dispepsia funcional, apresentando baixa incidência de eventos adversos e, quando presentes, são em sua maioria eventos de natureza leve.

**Palavras-chave:** dispepsia funcional, metoclopramida, dimeticona, pepsina, segurança, farmacovigilância, pós-comercialização, dados de mundo real.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Functional dyspepsia is a chronic gastrointestinal disorder characterized by one or more symptoms such as epigastric pain, feeling of fullness, burning and early satiety, which affects about 20% of the population, being more prevalent in women. Treatment consists of controlling symptoms and the association of metoclopramide, dimethicone and pepsin is widely used in this condition. **Objective:** Analyze the internal pharmacovigilance data of Digeplus (metoclopramide + dimethicone + pepsin; Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.), in the last 10 years of marketing, in order to monitor the reported adverse events and perform a post marketing analysis of the safety profile of the association. **Method:** Obtained reports of adverse events related to Digeplus from the pharmacovigilance database from June 1, 2012 to June 2022 were grouped according to gender and age group. Adverse events were also grouped by seriousness (serious and non-serious) that occurred during the study period. **Results:** During the study period, 614 total adverse events were reported, with the highest incidence being non-serious events. Adverse events considered serious accounted for 2% (13 events) of the total reported events. The highest incidence of total events occurred in female patients and in the

adult and elderly population. Of the estimated total of 4,604,917 exposed patients based on the number of units sold during the study period, only 0.004% of these patients reported adverse events. Thus, the total incidence of reported events was 0.01%, an index classified as rare. Conclusion: The data from this analysis allows to suppose that the association of metoclopramide, dimethicone and pepsin is a safe option in the management of functional dyspepsia, with a low incidence of adverse events and, when present, they are mostly mild in severity.

**Keywords:** functional dyspepsia, metoclopramide, dimethicone, pepsin, safety, pharmacovigilance, post-marketing, real world data.

## 1 INTRODUÇÃO

A dispepsia funcional é uma desordem gastrointestinal crônica caracterizada pela presença de um ou mais sintomas como dor epigástrica, sensação de estufamento, queimação e saciedade precoce, que atinge cerca de 20% da população, sendo mais prevalente em mulheres. Além do sexo feminino, outros fatores de risco podem ser considerados, como comorbidades psicológicas, gastroenterite aguda, tabagismo, uso de medicamentos anti-inflamatórios e infecção por *Helicobacter pylori*. Aproximadamente 80% dos indivíduos com dispepsia não apresentam nenhuma evidência de alteração estrutural (mesmo na endoscopia digestiva alta) que justifique os sintomas, e então são diagnosticados com dispepsia funcional. A fisiopatologia dessa condição ainda não foi completamente elucidada e por este motivo, o tratamento consiste especialmente no controle dos sintomas (FORD, 2020; TALLEY, 2017; FRANCIS, 2022; DROSSMAN, 2016; QUILICI, 2007).

Em torno de 39% dos pacientes com dispepsia funcional apresentam retardo no esvaziamento gástrico e se beneficiam com o uso de fármacos pró-cinéticos, como a metoclopramida, uma vez que melhoram a motilidade e conseqüentemente, o tempo de esvaziamento gástrico (CAMILLERI, 2021; FORD, 2020; QUILICI, 2007; YANG, 2017, Bula).

Outro fármaco importante no manejo dos sintomas da dispepsia funcional é a dimeticona, que é um antifisético e atua diminuindo a tensão superficial dos líquidos. A pepsina também é utilizada nessa condição, sendo efetiva na lise e digestão de diferentes compostos proteicos, melhorando sintomas como empachamento pós-prandial e na sensação de má-digestão (QUILICI, 2007; Bula).

Quilici e cols avaliaram a eficácia e segurança da associação fixa de metoclopramida, dimeticona e pepsina em estudo clínico randomizado, comparando com os efeitos da metoclopramida isolada e demonstraram em seus resultados a superioridade da associação na melhora dos sintomas da dispepsia funcional e qualidade de vida quando comparado ao grupo

de metoclopramida isolada. No que diz respeito à segurança, ambos os grupos do estudo apresentaram um número semelhante de eventos adversos, sendo a maioria de natureza leve (Quilici, 2007). Após este estudo, novos dados de segurança da associação fixa de metoclopramida, dimeticona e pepsina não foram publicados.

Através dos relatos recebidos por profissionais de saúde, entidades hospitalares, programas de suporte ao paciente, centros de intoxicação e consumidores, a farmacovigilância exerce um papel fundamental na identificação precoce de reações adversas desconhecidas, monitoramento da frequência das reações adversas já conhecidas, identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos relacionados às reações, avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos comercializados e, como consequência disto, a divulgação de informações importantes para uma prescrição médica e uso racional e seguro dos medicamentos presentes no mercado (CVS).

O produto Digeplus, registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., apresentando em sua composição uma associação de cloridrato de metoclopramida monoidratado, dimeticona e pepsina e está indicado em patologias dispépticas funcionais, manifestadas como eructações, flatulência, empachamento pós-prandial, distensão abdominal epigástrica e dor abdominal, além de melhorar a qualidade de vida em pacientes dispépticos funcionais (Bula).

O objetivo deste trabalho foi analisar os dados internos de farmacovigilância do produto Digeplus nos últimos 10 anos de comercialização, a fim de monitorar os relatos de eventos adversos reportados e realizar uma análise de mundo real do perfil de segurança do uso associado de metoclopramida + dimeticona + pepsina, corroborando com as informações de segurança atualmente disponíveis em literatura.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada a análise do perfil de segurança da associação de cloridrato de metoclopramida monoidratado + dimeticona + pepsina com base em dados obtidos de relatos reportados de forma espontânea por profissionais de saúde, entidades hospitalares, programas de suporte ao paciente, centros de intoxicação e consumidores envolvendo eventos adversos do medicamento Digeplus (cloridrato de metoclopramida monoidratado + dimeticona + pepsina), na apresentação cápsulas, ocorridos em território brasileiro e recebidos pelo setor de Farmacovigilância do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. no período dos últimos 10 anos de comercialização do produto (01 de junho de 2012 a 30 de junho de 2022). Os relatos de eventos adversos recebidos foram inseridos no banco de dados de Farmacovigilância, sendo

avaliados e revisados pela equipe de farmacêuticos e pela equipe médica interna do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, sediado em Guarulhos, São Paulo, Brasil.

A codificação e agrupamento dos eventos adversos foi realizada segundo o dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 25.0 e a categorização desses eventos seguiu em conformidade com a legislação local (RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020). Segundo disposição da norma, as categorias englobam:

- Suspeita de reações adversas a medicamentos: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas;
- Eventos adversos por desvio de qualidade;
- Uso *off-label* do medicamento: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição médica. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração. No estudo, esta categoria abrangeu os erros de usos não aprovados em bula (englobando erros de indicação de uso, população de uso, dose, taxa de administração e frequência posológica), uso em pacientes com contraindicações e superdosagem;
- Interações medicamentosas: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. A confirmação da possibilidade de existência de interação medicamentosa foi realizada através da plataforma Micromedex;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Erros de medicação: qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inadequado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esta categoria abrangeu os erros de exposição acidental a produto (ingestão do medicamento de forma acidental), medicamento sob prescrição médica utilizado sem prescrição, problema relacionado à omissão de dose do produto (esquecimento de tomada de dose programada), técnica incorreta no processo de utilização de produto (modo de uso incorreto), confusão com a embalagem do produto (confusão do medicamento com outro produto), dose adicional administrada (situação onde paciente, pelos mais diversos motivos, utiliza dose do medicamento de forma repetida, fazendo uso de uma dose extra);

- Exposição a medicamento durante lactação: compreende a exposição durante a amamentação.

Foi realizado também o agrupamento dos eventos adversos por seriedade (graves e não graves) ocorridos no período do estudo. A análise de seriedade considera os critérios previstos em legislação local, divididos em graves e não graves. Uma reação adversa grave, conforme legislação local, é “qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo (qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita)” (RDC) Nº 406, de 22 de julho de 2020.). Por outro lado, um evento adverso não grave são todos os eventos apresentados por paciente que não se enquadrem no critério de evento adverso grave por não apresentar risco ao paciente.

O volume de unidades de Digeplus apresentação cápsulas, comercializadas no período do estudo foi utilizado no cálculo para estimativa de pacientes expostos no mesmo período e consequente incidência de eventos adversos em conformidade com a legislação local (RDC) Nº 47, de 08 de setembro de 2009.). Como não existe uma dose diária definida (DDD) específica para a associação presente em Digeplus, foi utilizada a dose máxima diária de quatro cápsulas de Digeplus, de acordo com a bula do medicamento. Como a duração do tratamento pode variar dependendo da gravidade da doença até melhora dos sintomas, podendo ser de 7 a 15 dias para tratamentos sintomáticos agudos e de meses ou anos para casos crônicos, conforme prática clínica, considerou-se 30 dias como duração média de tratamento.

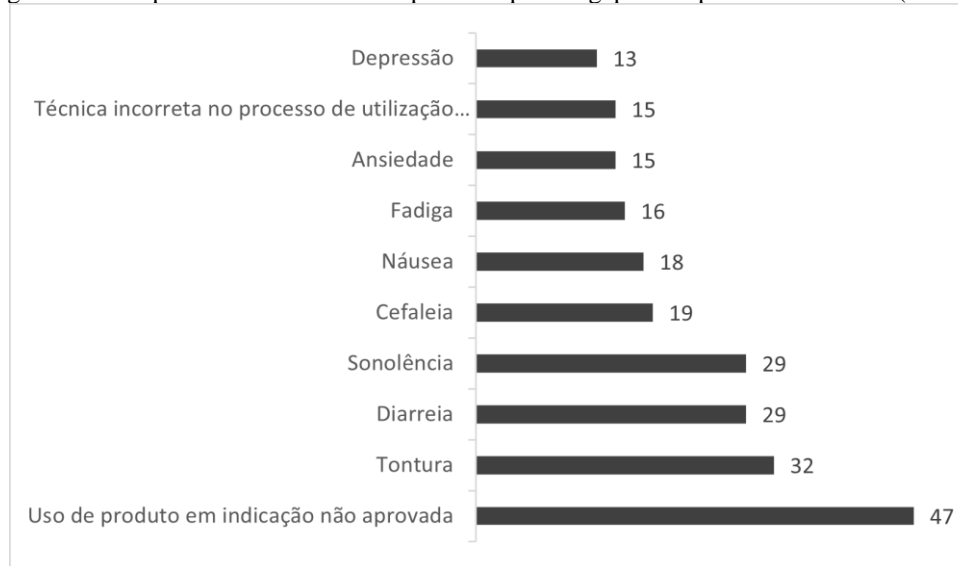
### 3 RESULTADOS

No período analisado de 10 anos, foram reportados 614 eventos adversos totais ocorridos em 214 pacientes anonimizados e não identificáveis entre 10 meses e 88 anos de idade após uso do produto Digeplus, na apresentação cápsulas. Eventos como tontura (32 relatos), diarreia (29 relatos) e sonolência (29 relatos) foram identificados (Figura 1).

Os eventos adversos reportados com maior frequência incluem também relatos de uso incorreto do medicamento, seja por uso do medicamento para indicação não preconizada (47 relatos) ou por técnica incorreta no processo de utilização de produto (15 relatos), onde o paciente utilizou o medicamento de forma diferente da indicada na bula do Digeplus.

Verificou-se que no período do estudo foram comercializadas 18.419.513 unidades totais de Digeplus, na apresentação cápsulas. Considerando-se que um paciente utilize 4 cápsulas do medicamento ao dia, e que a média de tratamento seja 30 dias, estima-se que 4.604.917 pacientes foram expostos durante o período do estudo. Dentro do total estimado de pacientes expostos, apenas 0,004% deles (214 pacientes) relataram eventos adversos. Assim, a incidência total de eventos reportados (614) foi de 0,01%, índice classificado como raro segundo a legislação local (RDC) N° 47, de 08 de setembro de 2009.

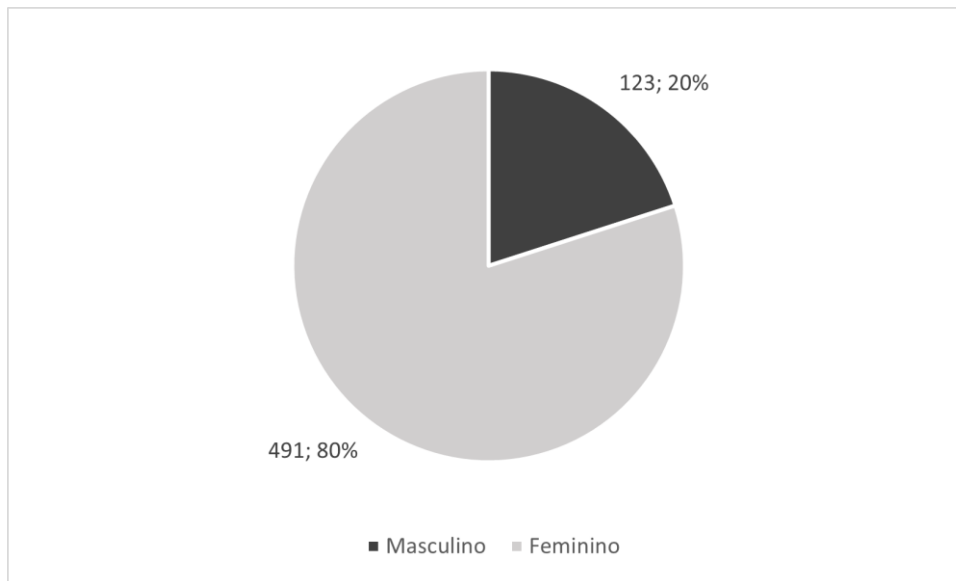
Figura 1: Principais eventos adversos reportados para Digeplus no período do estudo (N total).



Na distribuição dos eventos adversos relatados por gênero, observou-se maior incidência no público feminino, representando 80% dos eventos em 161 pacientes mulheres, conforme é demonstrado na figura 2.

Figura 2: Eventos adversos reportados segundo gênero para Digeplus no período do estudo (N total e %).





No período do estudo, os eventos adversos reportados para mulheres englobam, em sua maioria, tontura (28 relatos), sonolência (26 relatos) e diarreia (21 relatos), contendo também relatos de uso do produto em indicação não aprovada (39) e dose subterapêutica (11), assim como observado para a população geral do estudo.

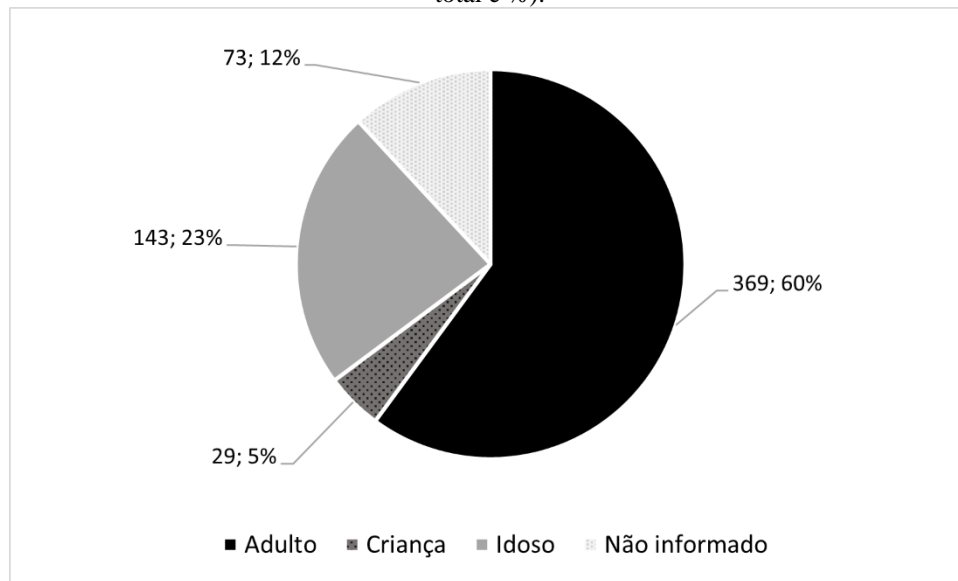
Na análise dos eventos adversos reportados para 53 pacientes homens, observou-se diarreia (8 relatos), cefaleia (5 relatos) e fadiga (4 relatos), contendo também relatos de uso de produto em indicação não aprovada (8 relatos) e técnica incorreta no processo de utilização de produto (5 relatos), assim como observado para a população geral do estudo.

Nota-se em ambos os sexos uma grande utilização do medicamento para indicações diferentes das aprovadas em bula (47), nestes em sua maioria o medicamento foi utilizado para o tratamento de gastrite, esofagite, refluxo gastresofágico, e em alguns casos para o tratamento de sintomas como vômito, náusea e constipação.

Quando os eventos adversos reportados foram analisados segundo a faixa etária do paciente, observou-se maior incidência no público adulto (124 pacientes com idade entre 18-65 anos) que representam 60% do total de eventos adversos, seguido pelo público idoso (52 pacientes maiores de 65 anos) com 23% dos eventos. Em 12% dos eventos adversos não foi informada a idade do paciente, sendo que o público infantil (9 pacientes menores de 18 anos) é aquele com menor contribuição nos eventos adversos reportados (5% dos relatos), uma vez que não se espera o uso nesta faixa etária, já que o medicamento possui sua indicação apenas para uso adulto (figura 3).



Figura 3. Eventos adversos reportados segundo faixa etária do paciente para Digeplus no período do estudo (N total e %).



Os eventos adversos de maior incidência reportados para adultos foram sonolência (23 relatos), diarreia (18 relatos), tontura (18) e cefaleia (13 relatos), além de relatos de uso de produto em indicação não aprovada (35 relatos). Também foi observado dose subterapêutica do medicamento (7 relatos) para esta população.

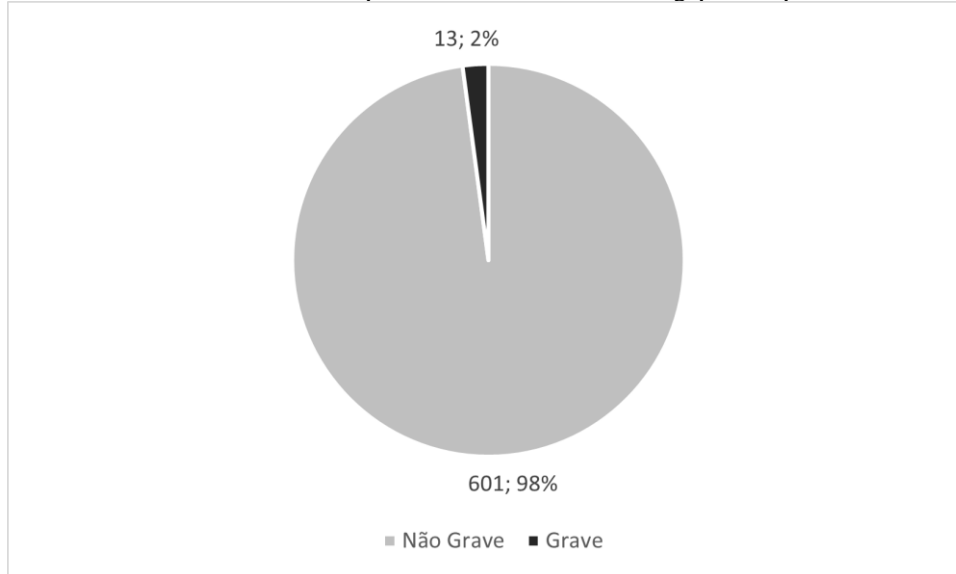
Os relatos de eventos adversos para o público idoso englobaram, em sua maioria, relatos de tontura (10 relatos), uso de produto em indicação não aprovada (9 relatos), diarreia (8 relatos), cefaleia (5), fadiga (5) e técnica incorreta no processo de utilização de produto (5 relatos) vieram em seguida de acordo com a frequência de ocorrência.

Para o público infantil, o relato de maior incidência no período do estudo foi de produto administrado a paciente de idade inadequada (6 relatos), uma vez que Digeplus possui indicação em bula somente para uso adulto. O segundo evento mais relatado nessa faixa etária foi desconforto na cabeça (2 relatos). Todos os eventos adversos nesta faixa etária ocorreram de forma isolada, sem reincidência em sua ocorrência. A avaliação de farmacovigilância verificou que todos os eventos foram de natureza leve, e em sua maioria a causalidade não foi confirmada.

Do total de eventos adversos reportados no período do estudo, apenas 13 eventos foram considerados graves de acordo com a avaliação individual de cada relato, representando 2% do total de eventos reportados (Figura 4). Os seguintes eventos adversos reportados foram considerados graves: acatisia (1), dispneia (1), dor torácica (1), esteatose hepática (1), fezes descoradas (1), hematoquezia (1), ideação homicida (1), ideação suicida (1), poliúria (1), pressão arterial aumentada (1), síncope (1), tentativa de suicídio (1) e urticária (1).

Quando os eventos adversos considerados graves são observados de acordo com a faixa etária do paciente, vê-se que todos os eventos ocorreram no público adulto e idoso, com 9 e 4 eventos adversos considerados graves reportados, respectivamente. Os eventos adversos apresentados por pacientes adultos e suas respectivas incidências são: acatisia (1), esteatose hepática (1), fezes descoloradas (1), Hematoquezia (1), ideação homicida (1), ideação suicida (1), síncope (1), tentativa de suicídio (1) e urticária (1). Já eventos adversos graves apresentados por pacientes idosos e suas respectivas incidências são: dispneia (1), dor torácica (1), poliúria (1) e pressão arterial aumentada (1). Estes eventos ocorreram de forma isolada, e não houve uma confirmação clara de que os mesmos ocorreram em razão do tratamento com Digeplus.

Figura 4: Seriedade dos eventos adversos reportados durante o uso de Digeplus no período do estudo (N total).



#### 4 DISCUSSÃO

Uma análise de dados de farmacovigilância pode contribuir com a avaliação do perfil de segurança do uso associado de metoclopramida, dimeticona e pepsina através de dados de mundo real obtidos pelo monitoramento de eventos adversos pós-comercialização reportados espontaneamente. O medicamento Digeplus está no mercado há mais de 15 anos tendo em média 1.900.253 unidades vendidas anualmente. Desta forma, a base de dados de farmacovigilância referente a este medicamento para compor as informações de segurança da metoclopramida, dimeticona e pepsina é relevante.

De modo geral, a incidência de eventos adversos observada no período do estudo para o uso de Digeplus foi significativamente baixa (0,01%), de forma que tal parâmetro contribuiu para maior confiabilidade na segurança do medicamento. Além da baixa incidência, os eventos adversos majoritariamente observados foram a ocorrência de tontura, diarreia e sonolência, o que se mostra ainda mais seguro por tratar-se de eventos adversos não graves.

Dados epidemiológicos apontam que a dispepsia funcional possui maior prevalência no público feminino (TALLEY, 2017; FORD; 2020) e, neste estudo, observou-se que 80% dos eventos adversos relatados ocorreram em mulheres. Assim, a maior incidência de eventos adversos no sexo feminino pode estar relacionada à maior prescrição e consequente exposição deste público quando comparado ao público masculino, não necessariamente tendo relação com qualquer tipo de fator de risco associado a gênero. Ainda assim, a maioria dos eventos adversos reportados em mulheres foram não graves, assim como o observado para a população geral do estudo.

A análise de seriedade considera os critérios previstos em legislação local, divididos em graves e não graves. Uma reação adversa grave, conforme legislação local, é “qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo (qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita)” (RDC) Nº 406, de 22 de julho de 2020). Por outro lado, um evento adverso não grave são todos os eventos apresentados por paciente que não se enquadrem no critério de evento adverso grave por não apresentar risco ao paciente.

Neste contexto, dentro do total de eventos adversos reportados, apenas 2% foram considerados graves. Esses eventos adversos foram apresentados em casos isolados, e não foi possível realizar a confirmação da causalidade, já que não existe dados claros de que os eventos ocorreram em razão do tratamento ou da doença/condição de base e uso de outros medicamentos.

Com relação à severidade e a faixa etária do paciente, observou-se que a incidência de eventos adversos graves ocorreu no público adulto e idoso, possivelmente devido à maior exposição dessa faixa etária em decorrência da população de uso aprovada em bula.

A acatisia foi um dos eventos adversos graves observados, ainda que sem confirmação de causalidade, e foi relatado por apenas 1 paciente dentre 4.604.917 pacientes expostos durante o período do estudo, representando uma incidência muito baixa de 0,00002%. A acatisia é caracterizada como um sintoma extrapiramidal possivelmente ocasionada pela metoclopramida.

A metoclopramida possui ação no tubo gastrointestinal e no sistema nervoso central. No tubo gastrintestinal, age liberando acetilcolina dos plexos mioentéricos, o que resulta em contração da musculatura lisa e nas seguintes ações: aumento do tônus de relaxamento do esfíncter esofageano; aumento do tônus e da peristalse gástrica e duodenal além do relaxamento do esfíncter pilórico. Essas ações diminuem o tempo de esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito através do duodeno, jejuno e íleo. Já no sistema nervoso central, age como antagonista dopaminérgico, o que explica sua ação antiemética central e, em parte, suas reações adversas centrais (Bula).

Entretanto, sabe-se que os efeitos extrapiramidais ocasionados pelo uso de metoclopramida são incomuns, com incidência geral de 0,2% a 1% e acontecem em maior

frequência quando é utilizada em doses acima da recomendada ou em administração intravenosa. Assim, sua utilização é recomendada no tratamento da dispepsia funcional (Micromedex, 2022; YANG, 2017; QUILICI, 2007).

Desta forma, os resultados demonstrados neste estudo corroboram com as informações de literatura já disponíveis e reforçam ainda mais a segurança da metoclopramida, que é bem estabelecida.

#### 4.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Vale ressaltar que os relatos de eventos adversos recebidos são espontâneos. A notificação de eventos adversos ao setor de Farmacovigilância não é compulsória e, assim, representa uma limitação do estudo, de forma que o número de eventos adversos ocorridos no período avaliado pode estar subestimado devido à subnotificação

Ainda assim, considerando a escassez de informações de mundo real quanto ao uso associado de metoclopramida, dimeticona e pepsina, o presente estudo contribui grandemente com os dados de segurança disponíveis para a associação. Os resultados obtidos no estudo demonstram que o uso de Digeplus de modo geral está relacionado a um perfil de segurança favorável e que o uso combinado de metoclopramida, dimeticona e pepsina é seguro.

#### 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados do presente estudo, pode-se concluir que a associação de metoclopramida, dimeticona e pepsina é uma opção segura no manejo da dispepsia funcional, apresentando baixa incidência de eventos adversos e, quando presentes, são em sua maioria eventos de natureza leve.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Este trabalho foi patrocinado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Os autores são colaboradores do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

## REFERÊNCIAS

Centro de Vigilância Sanitária (CVS). Farmacovigilância. Disponível em: <[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te\\_codigo=22](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=22)>. Acesso em: Ago. 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.

FORD, A.C. et al. Functional dyspepsia. *The Lancet*, v. 396, 2020.

TALLEY, N.J; GOODSALL, T; POTTER, M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr*, v. 40(6):209-213, 2017.

FRANCIS, P; ZAVALA, S.R. Functional dyspepsia. *StatPearls* [Internet]. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554563/>>. Acesso em: Set. 2022.

DROSSMAN, D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016.

QUILICI, F.A. et al. Dispepsia funcional: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, comparativo entre metoclopramida + dimeticona + pepsina com a metoclopramida isolada. *RBM*, v. 64, n.3, 2007.

CAMILLERI, M; ATIEH, J. New developments in prokinetic therapy for gastric motility disorders. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, n.71, 2021.

YANG, Y.J. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, v. 17, n. 83, 2017.

Bula do produto Digeplus. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Micromedex® Healthcare Series: Metoclopramide®. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em: Set. 2022.