

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

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

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



Volume 2, Edição 3, agosto 2025



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

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

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

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online).
DOI: 10.5281/zenodo.16886988.

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)

Solicitações e Retiradas de Mercado

Ácido Obeticólico (OCALIVA): um medicamento para doença hepática que a fda nunca deveria ter aprovado Worst Pills, Best Pills Newsletter, fevereiro de 2025	1
Os medicamentos de terapia avançada não regulamentados representam riscos graves para a saúde EMA, 13 de março de 2025	3
Indignação do mês: a tão esperada proibição pela FDA do corante vermelho nº 3 em alimentos e medicamentos orais Robert Steinbrook	4

Solicitações e Mudanças em Rotulagem/Ficha Técnica

A FDA adiciona uma Advertência em Caixa sobre uma reação alérgica rara, porém grave, chamada anafilaxia, no medicamento para esclerose múltipla acetato de glatirâmero FDA, 22 de janeiro de 2025	5
Revisão sumária de segurança - Inibidores da HMG-CoA redutase (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) - Estatinas - Avaliação do risco potencial de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular Health Canada, 29 de junho de 2025	6
FDA emite alterações na rotulagem de toda a classe de produtos à base de testosterona FDA, 28 de fevereiro de 2025	7
Trimetazidina: agora também síndrome DRESS Prescrire International 2025; 34 (266): 22	8

Reações Adversas

Eventos adversos associados ao uso de métodos contraceptivos orais. Sangale GM, Araújo NF de, Araújo RAR de, Oliveira MAP de, Parizi Fde C, Costa RSL da. (2025).	9
Estudos observacionais confirmam resultados de ensaios clínicos de que antidepressivos duplicam o número de suicídios Peter C. Gøtzsche	9
Amoxicilina: síndrome de enterocolite alérgica Prescrire International 2025; 34 (267): 50	13
Aripiprazol: jogo patológico Prescrire International 2025; 34 (267): 51	13
Inibidores da bomba de prótons: hipomagnesemia com convulsões Prescrire International 2025; 34 (268): 79	14
Inibidores intravítreos do VEGF: efeitos adversos cardiovasculares e renais Prescrire International 2025; 34 (267): 48	14
Macrolídeos: perda auditiva, zumbido Prescrire International 2025; 34 (266): 22	15
Metformina: deficiência de vitamina B12 Prescrire International 2025; 34 (267): 50	16
Neurolépticos em pacientes com demência: efeitos adversos graves Prescrire International 2025; 34 (266): 21	16
Opioides: risco aumentado de quedas graves, inclusive fatais Prescrire International 2025; 34 (268): 78	17
Crianças expostas a progestógenos in utero: excesso de casos de câncer? Prescrire International 2025; 34 (268): 74-75	17

Interações

Etinilestradiol + clormadinona: tromboembolismo venoso

Prescrire International 2025; 34 (267): 49

19

Precauções

Diretriz: Suplementação rotineira de vitamina D é desnecessária para prevenir doenças em adultos saudáveis

Worst Pills, Best Pills. Março de 2025

20

Xanomeline-Trospium [COBENFY]: Um medicamento para esquizofrenia com um novo mecanismo de ação

Worst Pills, Best Pills. Março de 2025.

22

Solicitações e Retiradas de Mercado

Ácido Obeticólico (OCALIVA): um medicamento para doença hepática que a FDA nunca deveria ter aprovado (*Obeticholic Acid (OCALIVA): A Liver Disease Drug the FDA Never Should Have Approved*)

Worst Pills, Best Pills Newsletter, fevereiro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Tags: segurança e eficácia do ácido obeticólico, Ocaliva, interações medicamentosas do ácido obeticólico, redutor da síntese de ácidos biliares, Ocaliva para colangite biliar primária, ácido obeticólico para colangite biliar primária, transplante de fígado, cirrose hepática

Em maio de 2016, a Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) concedeu aprovação acelerada ao ácido obeticólico (OCALIVA), um medicamento oral que reduz a síntese de ácido biliar, como tratamento de segunda linha para adultos com uma doença hepática conhecida como colangite biliar primária [1]. Em setembro de 2024, mais de oito anos depois, um comitê consultivo da FDA votou quase por unanimidade que as evidências pós-comercialização disponíveis não comprovam os benefícios do ácido obeticólico nos desfechos clínicos. O comitê também se mostrou preocupado com questões significativas de segurança associadas a este medicamento caro (com preço aproximado de US\$ 85.000 por ano) [2].

A colangite biliar primária (anteriormente chamada de cirrose biliar primária) é uma doença autoimune crônica rara caracterizada pela destruição gradual dos pequenos ductos biliares [3]. Esses ductos transportam a bile (um líquido amarelo-esverdeado que ajuda a digerir gorduras) do fígado para os intestinos. Os danos aos ductos biliares fazem com que a bile se acumule no fígado, levando à inflamação e cicatrizes. A cicatrização progressiva pode causar cirrose e insuficiência hepática.

Pelo menos 90% dos pacientes com colangite biliar primária são mulheres, e a maioria é diagnosticada entre os 30 e os 60 anos. Quando diagnosticados pela primeira vez, até 60% dos pacientes afetados não apresentam sintomas. Fadiga e coceira (prurido) são os sintomas mais frequentes.

O medicamento de primeira linha para o tratamento da colangite biliar primária é o ácido ursodeoxicólico, comumente conhecido como ursodiol (Actigall, Urso 250, Urso Forte e genéricos), que é geralmente bem tolerado [4].

Histórico regulatório do ácido obeticólico

A FDA aprovou o ácido obeticólico por uma via acelerada com base em um pequeno ensaio clínico randomizado envolvendo 216 indivíduos (143 dos quais receberam pelo menos uma dose do medicamento; os demais receberam um placebo) [5]. O desfecho primário deste ensaio foi um marcador laboratorial composto pelos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina e bilirrubina total, um desfecho substituto considerado “razoavelmente provável” para prever o benefício clínico.

Após 12 meses de acompanhamento, cerca de 47% dos indivíduos tratados com ácido obeticólico alcançaram uma resposta favorável no desfecho substituto, em comparação com 10% dos indivíduos tratados com placebo.

Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao ácido obeticólico foram toxicidade hepática e agravamento do prurido (incluindo prurido grave que levou ao uso de produtos antipruriginosos), diminuição da dosagem ou frequência do medicamento e interrupção ou descontinuação do medicamento. Embora 92% dos indivíduos no ensaio tivessem cirrose biliar primária em estágio inicial, a FDA aprovou o medicamento para todos os pacientes com a doença, independentemente da gravidade.

Em fevereiro de 2018, a FDA adicionou uma advertência em caixa (a advertência mais proeminente que a agência pode exigir) na rotulagem do ácido obeticólico para destacar um risco aumentado de morte e lesão hepática grave em pacientes com colangite biliar primária moderada a grave que receberam doses superiores às recomendadas do medicamento [6]. Esta ação da FDA foi desencadeada por relatos espontâneos de eventos adversos relacionados ao medicamento recebidos pela agência.

Posteriormente, a FDA recebeu mais relatos de lesões hepáticas graves que levaram à descompensação ou falência hepática devido ao uso de doses adequadas de ácido obeticólico em pacientes com cirrose avançada. Isso levou a agência, em 2021, a restringir o uso do ácido obeticólico a adultos com colangite biliar primária sem cirrose hepática avançada ou com cirrose compensada (leve), mas sem hipertensão portal (menos de 50% das pessoas inicialmente elegíveis para o medicamento, doravante referidas como a população indicada atual) [7].

Evidências pós-comercialização

Em setembro de 2024, a FDA convocou uma reunião do comitê de alerta para discutir se as evidências pós-comercialização demonstraram um benefício do ácido obeticólico nos desfechos clínicos na população indicada atual mais restrita [8].

O comitê analisou as evidências de dois estudos: um ensaio clínico pós-comercialização exigido pela FDA e um estudo observacional (não intervencionista) realizado voluntariamente pela Intercept Pharmaceuticals (fabricante do medicamento).

O ensaio clínico pós-comercialização envolveu 334 indivíduos que foram randomizados numa proporção de 1:1 para receber ácido obeticólico ou um placebo [9]. O ensaio não demonstrou um benefício clínico do medicamento no seu desfecho clínico primário (uma combinação de transplante de fígado, morte e descompensação hepática) em todos os indivíduos ou num subgrupo de 149 indivíduos que cumpriam os critérios para a população atualmente indicada. No último grupo, 11 participantes que receberam ácido obeticólico morreram ou foram submetidos a um transplante de fígado, em comparação com apenas dois participantes no grupo placebo. Este resultado indica que os participantes que receberam ácido obeticólico tiveram uma menor probabilidade de sobreviver sem transplante de fígado do que aqueles que receberam placebo.

Além disso, seis dos oito indivíduos que foram tratados com ácido obeticólico e tiveram que receber um transplante de fígado não tinham cirrose hepática antes do estudo e não era esperado que precisassem de um transplante de fígado durante o estudo. Esses resultados levaram os cientistas da FDA a concluir que o ácido obeticólico causa toxicidade hepática semelhante à causada pela progressão da colangite biliar primária.

O estudo observacional combinou dados retrospectivos de solicitações administrativas de seguro saúde e outras fontes para comparar os desfechos clínicos durante o tratamento com ácido obeticólico com os de pacientes não tratados. A FDA determinou que a análise deste estudo era falha por várias razões, incluindo o uso de métodos questionáveis para vincular dados de solicitações com fontes de dados externas e a confiança em códigos de diagnóstico para colangite biliar primária sem confirmar que os pacientes tinham a doença.

Embora o desfecho do estudo tenha incluído dois desfechos objetivos (morte e transplante de fígado), ele também incluiu descompensação hepática, que pode ser codificada incorretamente. De fato, uma análise separada da FDA do estudo observacional que excluiu a descompensação hepática do desfecho primário não mostrou benefício clínico para o ácido obeticólico em pacientes que receberam o medicamento em comparação com pacientes semelhantes que não o receberam.

Portanto, o comitê consultivo da FDA votou por 13 a 1 que as evidências disponíveis não comprovam o benefício do ácido obeticólico nos desfechos clínicos na população indicada [10]. Da mesma forma, o comitê votou por 10 a 1 (com três abstenções) que o ácido obeticólico tinha uma relação benefício-risco desfavorável.

Em novembro de 2024, a Intercept Pharmaceuticals anunciou que a FDA recusou a concessão da aprovação total do ácido obeticólico para o tratamento da colangite biliar primária [11]. Em 12 de dezembro de 2024, a agência emitiu um comunicado de segurança sobre o medicamento para alertar médicos e pacientes sobre o risco de lesão hepática resultando em transplante de fígado em pacientes para os quais o medicamento é indicado [12]. A FDA também instou os médicos a monitorar frequentemente os exames hepáticos em pacientes que tomam ácido obeticólico.

No final de dezembro de 2024, a FDA continuava mantendo o ácido obeticólico no mercado dos EUA, mantendo seu status de aprovação acelerada. Como a FDA nunca deveria ter aprovado o ácido obeticólico com base em dados laboratoriais, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen insta a agência a revogar imediatamente sua aprovação acelerada do ácido obeticólico, como fez a Agência Europeia de Medicamentos em junho de 2024 [13].

O que você pode fazer

Se você tem colangite biliar primária, evite beber álcool; mantenha em dia suas vacinas contra os vírus da hepatite A e B, conforme apropriado; e discuta suas opções de tratamento com seu médico [14]. Se você precisar de terapia medicamentosa, considere o ursodiol e não tome ácido obeticólico. Fique atento

aos sintomas de toxicidade hepática e entre em contato com seu médico imediatamente se apresentar certos sintomas, incluindo

- inchaço abdominal;
- fezes com sangue ou pretas;
- tosse com sangue ou vômito com sangue;
- alterações do estado mental, incluindo confusão, fala arrastada, alterações de humor, alterações de personalidade ou aumento da sonolência ou dificuldade para acordar; e
- olhos ou pele amarelados [15].

Referências

1. Intercept Pharmaceuticals. Label: obeticholic acid (OCALIVA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207999s0081bl.pdf. Accessed November 26, 2024.
2. Wehrwein P. ICER gives NASH drug resmetirom high marks, formulary watch (USA). *Formul Watch*. February 20, 2023.
3. Poupon R. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
4. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
6. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning to highlight correct dosing of Ocaliva (obeticholic acid) for patients with a rare chronic liver disease. February 1, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-highlight-correct-dosing-ocaliva-obeticholic-acid-patients-rare-chronic-liver>. Accessed November 26, 2024.
7. Food and Drug Administration. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis Adding and updating warnings. May 26, 2021. <https://www.fda.gov/media/149516/download?attachment>. Accessed November 26, 2024.
8. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
9. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
10. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
11. Intercept Pharmaceuticals. Press release. Intercept receives complete response letter from FDA addressing Ocaliva supplemental new drug application (sNDA). November 12, 2024. <https://www.interceptpharma.com/about-us/news/?id=2979130>. Accessed November 26, 2024.
12. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis.

- December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.
13. European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. June 28, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>. Accessed November 26, 2024.

14. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.

Os medicamentos de terapia avançada não regulamentados representam riscos graves para a saúde
(*Unregulated advanced therapy medicinal products pose serious risks to health*)

EMA, 13 de março de 2025

<https://www.ema.europa.eu/en/news/unregulated-advanced-therapy-medicinal-products-pose-serious-risks-health>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

A EMA e os Chefes das Agências de Medicamentos (HMA) alertam o público para os perigos dos medicamentos de terapia avançada (ATMP) não regulamentados oferecidos aos pacientes na União Europeia.

Os ATMP são medicamentos à base de genes, tecidos ou células. Quando estes medicamentos são regulamentados (ou seja, autorizados pela EMA ou aprovados por uma autoridade nacional), podem oferecer benefícios importantes para os pacientes. A União Europeia estabeleceu diretrizes para garantir que os ATMP cumpram normas rigorosas de segurança e eficácia.

No entanto, vários indivíduos, empresas e clínicas têm comercializado ATMP não regulamentados diretamente aos pacientes, muitas vezes quando existem poucas ou nenhuma prova de que os produtos funcionam ou são seguros. Alguns dos produtos não regulamentados na UE são vendidos como terapias com células dendríticas, que utilizam um tipo de célula imunitária (célula dendrítica) para atacar as células cancerígenas.

As autoridades alertam o público de que os produtos não regulamentados podem colocar os pacientes em risco, causando efeitos colaterais graves, sem oferecer benefícios aos pacientes. Além disso, os ATMP não regulamentados apresentam riscos significativos relacionados à qualidade devido à falta de supervisão rigorosa e conformidade regulatória no processo de fabricação, o que pode levar à contaminação, composição inconsistente do produto e armazenamento inadequado. Os pacientes também podem enfrentar custos financeiros substanciais e sofrimento emocional devido a tratamentos ineficazes ou prejudiciais.

É importante que aos pacientes sejam oferecidos apenas ATMP, incluindo terapias com células dendríticas, que tenham sido autorizados ou aprovados por uma autoridade reguladora.

As autoridades de toda a UE estão trabalhando em conjunto para reprimir os fornecedores de ATMP não regulamentados. O público é solicitado a relatar quaisquer casos suspeitos às [autoridades nacionais competentes](#).

Informações importantes para os pacientes e suas famílias

Os produtos são geralmente vendidos em sites ou redes sociais como última esperança, explorando as preocupações dos pacientes e de suas famílias. As autoridades nacionais estão

tomando medidas para impedir a venda desses produtos e, em alguns casos, estão envolvendo a polícia.

Embora geralmente haja pouca ou nenhuma evidência de que esses produtos sejam eficazes, eles podem apresentar risco de efeitos colaterais graves.

Se você ou um membro da sua família recebeu uma oferta de um ATMP (um medicamento à base de células, tecidos ou genes), consulte fontes oficiais e fiáveis, como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ou a sua autoridade nacional competente (ANC), para confirmar que a sua utilização foi aprovada para a indicação terapêutica pretendida.

Tenha cuidado com os tratamentos anunciados online e nas redes sociais. Discuta sempre os tratamentos potenciais com médicos qualificados. Procure uma segunda opinião sobre qualquer tratamento que esteja considerando.

Contacte a sua autoridade nacional competente ou a EMA se tiver alguma dúvida ou suspeita.

Como são fornecidos legalmente os ATMP na UE?

- Na UE, os ATMP, incluindo os produtos personalizados, só podem ser fornecidos legalmente se:
- forem [autorizados centralmente](#) pela EMA
- forem administrados no âmbito de um [ensaio clínico](#) autorizado por uma autoridade nacional
- uma autoridade nacional tiver concedido uma isenção especial para que sejam utilizados em determinadas condições num hospital.

Os ATMP comercializados que não cumprem nenhum destes critérios colocam os doentes em risco e podem infringir a lei.

Sinais de alerta de que um ATMP pode não estar regulamentado

Eis alguns sinais de alerta de que um ATMP não está regulamentado e pode ser fornecido ilegalmente:

- o fornecedor comercializa o produto como experimental, mas este é utilizado fora de um ensaio clínico autorizado

- o fornecedor não pode confirmar que a utilização do produto foi autorizada pela EMA ou aprovada pela autoridade nacional do local onde o doente se encontra ou reside.
- os benefícios solicitados são superiores aos dos tratamentos atualmente autorizados (se disponíveis) e não estão documentados na literatura médica.

Por que razão os ATMP são regulamentados na UE?

Tal como todos os medicamentos, os ATMP, incluindo os produtos personalizados fabricados em hospitais, são regulamentados na UE para garantir que os doentes beneficiam deles e que a sua segurança foi adequadamente comprovada.

Indignação do mês: a tão esperada proibição pela FDA do corante vermelho nº 3 em alimentos e medicamentos orais (*Outrage of the Month: The FDA's Long-Overdue Ban on Red Dye No. 3 in Food and Oral Drugs*)

Robert Steinbrook, M.D.

Diretor, Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen Health Letter, fevereiro de 2025

<https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-the-fdas-long-overdue-ban-on-red-dye-no-3-in-food-and-oral-drugs/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Se você não está indignado, é porque não está prestando atenção!

Leia o que a Public Citizen tem a dizer sobre os maiores erros e ofensas ultrajantes no mundo da saúde pública, publicado mensalmente na [Health Letter](#).

Em janeiro de 2025, a Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) finalmente [proibiu](#) o uso do corante vermelho nº 3 em alimentos, bebidas, suplementos alimentares e medicamentos orais [1]. O corante alimentar sintético “dá a certos alimentos e bebidas uma cor vermelha brilhante e é encontrado em certos doces, bolos e cupcakes, biscoitos, sobremesas congeladas e coberturas e glacês”, bem como em alguns medicamentos orais, de acordo com a agência. Em 2021, as indústrias de alimentos e medicamentos [usaram](#) mais de 200.000 libras de corante vermelho nº 3 [2].

A proibição, que ocorreu em resposta a uma [petição](#) de outubro de 2022 liderada pelo Centro para a Ciência no Interesse Público (CSPI), é também uma vitória há muito esperada pela Public Citizen e pelo falecido Dr. Sidney M. Wolfe, fundador do Grupo de Pesquisa em Saúde [3]. Em 1977, a Public Citizen [entrou com](#) a primeira de quatro ações judiciais para forçar a agência a retirar o aditivo corante do mercado [4]. Em 1984, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen [solicitou](#) à FDA a proibição “imediata” de 10 corantes amplamente utilizados em alimentos, medicamentos e cosméticos, incluindo o corante vermelho nº 3 [5]. Juntamente com outras 22 organizações e cientistas, a Public Citizen foi co-requerente na [petição da](#) CSPI de 2022 [3].

A proibição do corante vermelho nº 3, também conhecido como FD&C Red No. 3, Red 3 e Red Dye 3, entrará em vigor em 15 de janeiro de 2027 para alimentos e em 18 de janeiro de 2028 para medicamentos orais.

Em 1990, a FDA [proibiu](#) o corante vermelho nº 3 em medicamentos tópicos (como pomadas para alívio da dor) e

A legislação da UE exige que os desenvolvedores de medicamentos realizem ensaios clínicos bem concebidos, capazes de avaliar os benefícios e os riscos de um medicamento.

Quando os desenvolvedores solicitam a autorização de comercialização, os comitês científicos da EMA — incluindo o Comitê de Terapias Avançadas (CAT, na sigla em inglês) — avaliam cuidadosamente os dados de segurança e eficácia dos ensaios para garantir que os benefícios superam os riscos. A EMA também analisa os dados sobre a qualidade do produto para garantir que ele contenha as substâncias corretas, de acordo com suas especificações.

cosméticos (como batom e produtos para a pele) devido a evidências de estudos laboratoriais concluídos na década de 1980 de que causava câncer de tireoide em ratos. Mas a agência nunca cumpriu sua promessa de agir rapidamente contra os usos restantes do corante, que constituem a maior parte de seu uso.

Em 1990, Wolfe [disse a](#) Malcolm Gladwell, autor, jornalista e palestrante canadense que na época era repórter do *Washington Post* cobrindo a história: “Toda essa história tomou muito tempo e desperdiçou muitos recursos da FDA... É realmente muito simples. [O corante vermelho nº 3] causa câncer. Devemos nos livrar dele” [6].

A decisão há muito esperada da FDA de revogar a autorização do corante vermelho nº 3 baseia-se na cláusula Delaney da Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos. Batizada em homenagem ao congressista nova-iorquino James Delaney e promulgada em 1958 como parte da emenda sobre aditivos alimentares da lei, a [cláusula Delaney](#) proíbe a aprovação de um aditivo alimentar ou corante que tenha sido comprovadamente cancerígeno em humanos ou animais [7]. Na década de 1980, [descobriu-se](#) que o corante vermelho nº 3 causava câncer em ratos de laboratório machos expostos a altos níveis do corante, devido a um mecanismo hormonal que ocorre em ratos machos [1]. De acordo com a [FDA \[1\]](#), estudos em outros animais e em seres humanos não mostraram os mesmos efeitos e “não há evidências que comprovem que [o corante vermelho nº 3] cause câncer em seres humanos”. A cláusula Delaney também foi a base para a proibição parcial do corante em 1990.

A ação tardia da FDA de proibir o corante vermelho nº 3 é uma ótima notícia, mas o atraso é inexplicável. É muito preocupante que a proibição entre em vigor em 2027 e 2028, em vez de na década de 1980.

Referências

1. FDA. FD&C Red No. 3, 15 de enero de 2025 <https://www.fda.gov/industry/color-additives/fdc-red-no-3>

2. Center for Science in the Public Interest. FDA moves to eliminate carcinogenic Red 3 from foods, 15 de enero de 2025. <https://www.cspi.org/press-release/fda-moves-eliminate-carcinogenic-red-3-foods>
3. Center for Science in the Public Interest, Breast Cancer Prevention Partners, Center for Environmental Health, Center for Food Safety, Chef Ann Foundation, Children's Advocacy Institute, Consumer Federation of America, Consumer Reports, Defend Our Health, Environmental Defense Fund, Environmental Working Group, Feingold Association of The United States, Food & Water Watch, Healthy Babies Bright Futures, Life Time Foundation, Momsrising, Prevention Institute, Public Citizen, Public Health Institute, Public Interest Research Group, Real Food For Kids, Lisa Y. Lefferts, Linda S. Birnbaum, And Philip J. Landrigan, letter to the FDA, 24 de octubre 2022. [https://www.cspi.org/sites/default/files/2022-10/Red%203%20petition_24%20Oct%202022_FINAL%20\(1\).pdf](https://www.cspi.org/sites/default/files/2022-10/Red%203%20petition_24%20Oct%202022_FINAL%20(1).pdf)
4. Public Citizen. Statement by Public Citizen Concerning the Proposed Ban of Red Dye #3. January 30, 1990. <https://www.citizen.org/article/statement-by-public-citizen-concerning-the-proposed-ban-of-red-dye-3/>
5. Public Citizen. Petition to Food and Drug Administration (FDA) to Ban Ten Widely-used Food, Drug or Cosmetic Dyes, All of which Have Been Shown to Cause Cancer. December 17, 1984 <https://www.citizen.org/article/petition-to-food-and-drug-administration-fda-to-ban-10-widely-used-food-drug-and-cosmetic-dyes-all-of-which-have-been-shown-to-cause-cancer/>
6. Ciring Law, the FDA bans many uses of red dye number 3. The Washington Post, 30 de enero de 1990 <https://www.washingtonpost.com/archive/politics/1990/01/30/citing-law-fda-bans-many-uses-of-red-dye-no-3/269bcec2-22e4-4baf-85d3-de16b73761f9/>
7. Delaney Clause, wikipedia, https://en.wikipedia.org/wiki/Food_Additives_Amendment_of_1958#

Solicitações e Mudanças em Rotulagem/Ficha Técnica

A FDA adiciona uma Advertência em Caixa sobre uma reação alérgica rara, porém grave, chamada anafilaxia, no medicamento para esclerose múltipla acetato de glatirâmero (Copaxone, Glatopa) (FDA adds Boxed Warning about a rare but serious allergic reaction called anaphylaxis with the multiple sclerosis medicine glatiramer acetate - Copaxone, Glatopa) FDA, 22 de janeiro de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-about-rare-serious-allergic-reaction-called-anaphylaxis-multiple-sclerosis>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Trate imediatamente se os sintomas piorarem ou não desaparecerem logo após a injeção

A Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) dos EUA está alertando sobre o risco de uma reação alérgica rara, mas grave, ao medicamento acetato de glatirâmero (Copaxone, Glatopa), usado no tratamento de pacientes com esclerose múltipla (EM). Essa reação alérgica grave, chamada **anafilaxia**, pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, após a primeira dose ou após doses administradas meses ou anos após o início do medicamento. Na maioria dos pacientes que apresentaram anafilaxia com o uso de acetato de glatirâmero, os sintomas apareceram dentro de uma hora após a injeção. Em alguns casos, a anafilaxia resultou em internação hospitalar e morte.

Os sintomas iniciais da anafilaxia podem se sobrepor aos de uma reação comum chamada reação pós-injeção imediata, que é temporária e pode começar logo após a aplicação da injeção. Embora a reação pós-injeção imediata seja comum, a anafilaxia é rara e seus sintomas são normalmente mais graves, pioram com o tempo e requerem tratamento. Os pacientes que apresentarem uma reação após a administração do medicamento devem procurar atendimento médico imediato se os sintomas forem mais do que leves, piorarem com o tempo ou não desaparecerem em um curto período. Estamos adicionando uma nova advertência em caixa sobre esse risco às [informações de prescrição](#) do acetato de glatirâmero e ao [Guia de Medicação](#) do paciente.

O que a FDA está fazendo?

Estamos adicionando o risco de anafilaxia a uma nova advertência em caixa, a advertência mais proeminente da FDA, e à seção Advertências e precauções das [informações de prescrição](#) do acetato de glatirâmero. Essas advertências incluem informações de que a anafilaxia pode ocorrer a qualquer

momento, desde logo após a primeira dose ou após doses administradas anos após o início do medicamento.

Também estamos adicionando novas recomendações para pacientes e profissionais de saúde sobre a importância crítica de reconhecer e tratar rapidamente os sintomas de anafilaxia. As informações de prescrição atualizadas também instruem os pacientes a interromper o uso do medicamento e procurar atendimento médico imediato, indo a um pronto-socorro ou ligando para o 911 (nos EUA) se ocorrerem sintomas de anafilaxia.

O que é acetato de glatiramer (Copaxone, Glatopa) e como ele pode me ajudar?

O acetato de glatiramer é um medicamento aprovado pela FDA para tratar pacientes com formas recorrentes de EM. Ele atua diminuindo o ataque anormal do sistema imunológico aos nervos do cérebro e da medula espinhal. Este medicamento ajuda a diminuir o número de recidivas da EM. O acetato de glatiramer está disponível como medicamento injetável administrado diariamente ou três vezes por semana, dependendo da dosagem, sob a marca Copaxone, nome genérico Glatopa e como outros produtos genéricos de acetato de glatiramer. O primeiro produto de acetato de glatiramer, Copaxone, foi aprovado em 1996.

O que os pacientes e cuidadores devem fazer?

Os pacientes devem interromper o uso do acetato de glatirâmero e procurar atendimento médico imediato, indo a um pronto-socorro ou ligando para o número de emergência se apresentarem sintomas de uma reação anafilática. Os sintomas geralmente aparecem dentro de uma hora após a injeção e incluem chiado no peito ou dificuldade para respirar, inchaço da face, lábios ou garganta e urticária. Esses sintomas podem progredir rapidamente para sintomas mais graves, incluindo erupção cutânea grave ou choque, que é uma condição com risco de vida.

A anafilaxia pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com acetato de glatirâmero, inclusive anos após o início do tratamento. Você não deve reiniciar o tratamento com acetato de glatirâmero se tiver apresentado anafilaxia, a menos que outra causa clara para a anafilaxia seja identificada. Fale com seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida ou preocupação sobre o acetato de glatirâmero.

Os pacientes devem estar cientes de que os sintomas iniciais da anafilaxia podem ser semelhantes a uma reação temporária que às vezes ocorre logo após ou alguns minutos após a injeção do medicamento na pele. Essa reação imediata após a injeção desaparece por conta própria, geralmente dentro de 15 a 30 minutos, sem tratamento específico. Essa reação pode ocorrer com a primeira dose ou após doses administradas meses ou até anos após o início do medicamento. Essa reação imediata após a injeção pode envolver sintomas como rubor, dor no peito, palpitações, ansiedade, falta de ar, erupção cutânea ou urticária. Ligue para o profissional de saúde que prescreveu o medicamento se tiver algum desses sintomas de reação imediata após a injeção. Não continue a tomar mais injeções até que o seu médico lhe diga para fazê-lo. Procure atendimento médico imediato indo a um pronto-socorro ou ligando para o número de emergência se algum desses sintomas piorar ou não desaparecer.

Revisão sumária de segurança - Inibidores da HMG-CoA redutase (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina) - Estatinas - Avaliação do risco potencial de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular

(Summary Safety Review - HMG-CoA Reductase Inhibitors (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin) - Statins - Assessing the Potential Risk of Myasthenia Gravis, Including Ocular Myasthenia)

Health Canada, 29 de junho de 2025

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1732733593751/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Decisão da revisão

Uma revisão sumária de segurança complementa outras informações relacionadas à segurança para ajudar os canadenses a tomar decisões informadas sobre o uso de produtos de saúde. Cada resumo descreve o que foi avaliado na revisão da agência reguladora de medicamentos do Canadá (Health Canada), o que foi encontrado e quais medidas foram tomadas pela Health Canada, se houver.

Produto

Inibidores da HMG-CoA redutase (produtos que contêm atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina), mais comumente conhecidos como estatinas

Possível problema de segurança

Miastenia gravis, incluindo miastenia ocular (uma condição neuromuscular que causa fraqueza dos músculos voluntários do corpo, incluindo aqueles que controlam os olhos e as pálpebras)

Principais mensagens

- A revisão da Health Canada concluiu que existe uma possível ligação entre as estatinas e o risco de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular, e que se trata de um efeito de classe.
- A Health Canada trabalhará com os fabricantes para atualizar as informações de segurança do produto na monografia de produto canadense (CPM, na sigla em inglês) para produtos

O que os profissionais de saúde devem fazer?

Os profissionais de saúde devem estar cientes de que ocorreram casos fatais de anafilaxia com acetato de glatirâmero, inclusive anos após o início do tratamento, e que os sintomas desses eventos anafiláticos raros podem se sobrepor aos das reações imediatas pós-injeção comuns. Sintomas como rubor, dor no peito, palpitações, ansiedade, falta de ar, erupção cutânea ou urticária ocorrem normalmente alguns minutos após a injeção e são geralmente transitórios, autolimitados e desaparecem sem tratamento específico em 30 minutos. Os sintomas associados à anafilaxia são normalmente mais graves, agravam-se ou duram mais tempo, exigindo atenção médica urgente.

Informe os pacientes sobre os sinais e sintomas de anafilaxia e reações imediatas após a injeção. Instrua-os a procurar atendimento médico imediato, indo a um pronto-socorro ou ligando para o 911 (ou o número de emergência local) se apresentarem quaisquer sintomas de anafilaxia, e a entrar em contato com o médico que prescreveu o medicamento se apresentarem uma reação imediata após a injeção. Não reinicie o medicamento em pacientes que apresentarem anafilaxia, a menos que seja identificada uma etiologia alternativa clara.

com estatina que atualmente não estão rotulados com o risco de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular.

Visão geral

A Health Canada analisou o risco potencial de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular, com o uso de estatinas. A revisão de segurança foi desencadeada por uma atualização da rotulagem de todos os produtos com estatinas pela Agência Europeia de Medicamentos.

No momento desta revisão, os fabricantes de dois produtos canadenses à base de estatina, Crestor (rosuvastatina) e Zocor (simvastatina), iniciaram uma atualização da bula para incluir o risco de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular, em suas respectivas CPM. O objetivo desta revisão foi determinar se esse risco está associado a todos os produtos à base de estatina, justificando atualizações da bula em toda a classe de medicamentos.

Descobertas da revisão de segurança

A Health Canada analisou as informações disponíveis fornecidas pelos fabricantes e provenientes de pesquisas na base de dados Canada Vigilance^a, em bases de dados internacionais e na literatura científica.

A Health Canada analisou 31 casos (2 canadenses e 29 internacionais) de miastenia gravis e/ou miastenia ocular em pacientes que tomavam estatinas. Dos 31 casos, 27 (1 canadense)

foram considerados possivelmente associados ao uso de estatinas, 1 foi considerado improvável e 3 (1 canadense) não puderam ser avaliados devido à falta de informações. Dos casos possíveis, 3 apresentaram recorrência dos sintomas de miastenia gravis e/ou miastenia ocular quando tratados com diferentes estatinas, o que sugere um efeito da classe de medicamentos para esse risco.

A Health Canada também analisou quatro estudos publicados na literatura científica [1-4]. Apesar das limitações, os estudos forneceram evidências que apoiam uma ligação entre estatinas e agravamento da miastenia gravis e/ou miastenia ocular. As evidências de uma ligação entre estatinas e a nova ocorrência de miastenia gravis e/ou miastenia ocular em estudos publicados foram limitadas; no entanto, relatos de casos publicados apoiaram uma possível ligação.

Conclusões e ações

A revisão da Health Canada encontrou uma possível ligação entre estatinas e o risco de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular, e que isso é um efeito de classe.

A Health Canada trabalhará com os fabricantes para incluir o risco de miastenia gravis, incluindo miastenia ocular, no CPM para produtos de estatina que atualmente não incluem esse risco.

A Health Canada continuará a monitorar as informações de segurança envolvendo estatinas, como faz com todos os produtos de saúde no mercado canadense, para identificar e avaliar possíveis danos. A Health Canada tomará as medidas adequadas e oportunas se e quando novos riscos à saúde forem identificados.

Informações adicionais

A análise que contribuiu para esta revisão de segurança incluiu literatura científica e médica, informações canadenses e internacionais e o que se sabe sobre o uso de estatinas no Canadá e internacionalmente.

FDA emite alterações na rotulagem de toda a classe de produtos à base de testosterona

(FDA issues class-wide labeling changes for testosterone products)

FDA, 28 de fevereiro de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-class-wide-labeling-changes-testosterone-products>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Hoje, a FDA informou aos patrocinadores de produtos de testosterona sobre novas alterações na rotulagem, após a análise da agência dos resultados do [ensaio clínico TRAVERSE \(Terapia de Reposição de Testosterona para Avaliação de Eventos Vasculares de Longo Prazo e Resposta de Eficácia em Homens Hipogonadais\)](#) [1] e dos resultados dos estudos pós-comercialização obrigatórios de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

Com base nos resultados do estudo TRAVERSE, a FDA está recomendando alterações na linguagem atual da rotulagem, para incluir:

- a adição dos resultados do estudo TRAVERSE a todos os produtos de testosterona;

Para obter informações adicionais, [entre em contato com a Diretoria de Produtos de Saúde Comercializados](#).

Notas de Rodapé

Os relatórios canadenses podem ser acessados pelo [Canadá Vigilance Online Database](#)

Referências

1. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle & Nerve*. 2019;60(4):382-386. Accessed October 23, 2024. <https://doi.org/10.1002/mus.26637>
2. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;38(3):1101-1107. Accessed October 23, 2024. <https://doi.org/10.1002/mus.21074>
3. Virgo J, Wong S, Rantell K, Plant G. Statins Can Cause Myasthenia Gravis: Fact or Fiction? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(11):e2.126-e2. Accessed October 23, 2024. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306573.211>
4. Goldobin V.; Klocheva E.; Alibekov A. Effect of statin use on severity of late onset myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. 2022;29
5. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. Miastenia induzida por estatina: uma análise de desproporcionalidade do banco de dados de farmacovigilância VigiBase da OMS. *Muscle & Nerve*. 2019;60(4):382-386. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://doi.org/10.1002/mus.26637>
6. Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC. As estatinas podem agravar a miastenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;38(3):1101-1107. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://doi.org/10.1002/mus.21074>
7. Virgo J, Wong S, Rantell K, Plant G. As estatinas podem causar miastenia gravis: fato ou ficção? *Periódico de Neurologia, Neurocirurgia e Psiquiatria*. 2013;84(11):e2.126-e2. Acessado em 23 de outubro de 2024. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306573.211>
8. Goldobin V.; Klocheva E.; Alibekov A. Efeito do uso de estatinas na gravidade da miastenia gravis de início tardio. *European Journal of Neurology*. 2022;29

- a manutenção da linguagem “Limitação de uso” para hipogonadismo relacionado à idade; e
- a remoção da linguagem da Advertência em Caixa relacionada ao aumento do risco de desfechos cardiovasculares adversos para todos os produtos de testosterona.

Com base nos resultados dos estudos de MAPA, a FDA também está exigindo alterações na redação atual da bula, para incluir:

- inclusão de informações específicas do produto sobre aumento da pressão arterial para produtos de testosterona com estudos de MAPA concluídos;

- inclusão de uma nova advertência sobre aumento da pressão arterial para produtos de testosterona que atualmente não possuem tal advertência na bula.

A testosterona, um hormônio essencial para o desenvolvimento do crescimento masculino e das características masculinas, é aprovada exclusivamente para uso em homens com níveis baixos ou ausentes de testosterona em conjunto com uma condição médica associada. As formulações de testosterona atualmente aprovadas pela FDA incluem oral, gel tópico, adesivo transdérmico, sistema bucal (aplicado na gengiva superior ou na parte interna da bochecha) e injeção.

A FDA convocou uma Reunião Conjunta do Comitê Consultivo sobre Medicamentos Ósseos, Reprodutivos e Urológicos e do Comitê Consultivo sobre Segurança e Gerenciamento de Riscos de Medicamentos em [setembro de 2014 \[2\]](#), após o aumento de relatos de derrames, ataques cardíacos e mortes em homens que tomavam produtos de testosterona aprovados pela FDA. Essa reunião resultou na recomendação da agência para que fosse realizado um ensaio clínico em toda a indústria para avaliar a segurança do uso em homens com hipogonadismo relacionado à idade (produção insuficiente de hormônios sexuais). Os resultados do ensaio TRVERSE foram apresentados em 2023, concluindo que não houve aumento no risco de desfechos cardiovasculares adversos em homens que usavam testosterona para hipogonadismo.

Além disso, em 2016 e 2017, a FDA recomendou estudos de MAPA como parte do desenvolvimento pré-comercialização de dois produtos diferentes de testosterona, administrados por duas vias diferentes (injeção subcutânea e oral). Resultados consistentes dos estudos de MAPA pré-comercialização dos dois produtos levantaram preocupações de que o uso de produtos de testosterona poderia levar ao aumento da pressão arterial. Em março de 2018, a FDA também emitiu uma exigência pós-comercialização de que estudos individuais de MAPA fossem realizados para todos os produtos de testosterona. Os resultados dos estudos de MAPA concluídos confirmaram um aumento da

pressão arterial com o uso de em toda a classe de produtos da testosterona.

A ação de hoje segue várias ações anteriores da FDA relacionadas à segurança dos produtos de testosterona, incluindo uma [Comunicado sobre Segurança de Medicamentos \(DSC\)](#) de janeiro de 2014 [3] alertando sobre os riscos relatados de acidente vascular cerebral, ataque cardíaco e morte em homens que tomam produtos de testosterona aprovados pela FDA; e um [DSC de março de 2015](#) [4] informando sobre as alterações necessárias na rotulagem e recomendando cautela ao usar produtos de testosterona para baixos níveis de testosterona devido ao envelhecimento.

Referências

1. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, Cunningham GR, Granger CB, Khera M, Thompson IM Jr, Wang Q, Wolski K, Davey D, Kalahasti V, Khan N, Miller MG, Snabes MC, Chan A, Dubcenco E, Li X, Yi T, Huang B, Pencina KM, Travison TG, Nissen SE; TRAVERSE Study Investigators. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):107-117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326322.
2. FDA. Advisory Committee. 2014 Meeting Materials, Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (formerly Advisory Committee for Reproductive Health Drugs [ACRHD]) Diciembre 18 de 2014. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111202239/http://www.fda.gov/AdvisoryCommittee/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/ucm404895.htm>
3. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products 3 de marzo de 2015 <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022203724/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm>
4. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022203711/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm>

Trimetazidina: agora também síndrome DRESS (*Trimetazidine: now DRESS syndrome as well*) *Prescrire International* 2025; 34 (266): 22

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

A *trimetazidina* (Vastarel^o ou outras marcas) é um medicamento com propriedades farmacológicas incertas. Ao longo dos anos, várias ações foram atribuídas a este medicamento, em particular a redução da sobrecarga de cálcio. É comercializado na França desde a década de 1960. Em meados de 2024, ainda é autorizado para uso em certos casos de angina, mas não tem eficácia comprovada além do alívio sintomático modesto. Esta conclusão é apoiada por um ensaio aleatório financiado pela empresa Servier, no qual 6000 pacientes com doença coronariana foram acompanhados durante vários anos após uma intervenção coronária percutânea. Os resultados, publicados em 2020, não demonstraram que a *trimetazidina* tivesse uma eficácia superior à do placebo na prevenção de ataques de angina. Os seus efeitos adversos são desproporcionais e incluem: parkinsonismo, síndrome das pernas inquietas, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica, agranulocitose e pustulose

exantemática generalizada aguda. De facto, a *trimetazidina* figura na lista de medicamentos a evitar da *Prescrire* desde a sua primeira edição em 2013 [1-5].

Em 2024, a avaliação do Comitê Europeu de Farmacovigilância (PRAC) do relatório periódico de atualização de segurança para produtos contendo *trimetazidina* revelou relatos espontâneos de parestesia e síndrome DRESS (da sigla em inglês Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ou reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos) com “*uma estreita relação temporal*” entre o uso de *trimetazidina* e o início do efeito adverso, e um desfecho favorável após a interrupção do medicamento. Foi publicado um relato de caso de DRESS [6,7]. Espera-se que os resumos das características do produto (RCPs) dos produtos em causa sejam alterados para incluir a necessidade de informar os doentes sobre os sinais

precoces de DRESS (em particular, erupção cutânea extensa, febre e linfadenopatia generalizada) e de os aconselhar a interromper imediatamente a toma do medicamento se surgirem sintomas sugestivos [6].

Referências

1. “Trimetazidina: prescription initiale restreinte aux cardiologues” *Rev Prescrire* 2017; 37 (404): 423-424.
2. ANSM “RCP-Vastarel” 9 March 2021 + 5 January 2024.
3. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.
4. Ferrari R et al. “Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial” *Lancet* 2020; 396 (10254): 830-838.
5. “Reversible parkinsonism linked to trimetazidine” *Prescrire Int* 2005; 14 (76): 63.
6. EMA CMDh “Trimetazidine - CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - EMA/263401/2024” 6 June 2024: 7 pages.
7. Singh S et al. “Trimetazidine, a hitherto unreported cause of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome” *Contact Dermatitis* 2021; 84: 208-210.

Reações Adversas

Eventos adversos associados ao uso de métodos contraceptivos orais.

Sangale GM, Araújo NF de, Araujo RAR de, Oliveira MAP de, Parizi Fde C, Costa RSL da. (2025).

Revista Foco, 2025;18(3), e07795.

<https://doi.org/10.54751/revistafoco.v18n3-064>

Resumo

Os anticoncepcionais orais combinados, compostos por estrogênio e progesterona, oferecem opções contraceptivas eficazes para as mulheres, mas desabilitam uma avaliação individualizada devido a potenciais riscos e efeitos adversos. Este estudo tem como objetivo investigar eventos adversos associados ao uso de métodos contraceptivos orais. Trata-se de uma revisão da literatura realizada nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a National Library of Medicine's (PubMed), através de estudos publicados no período compreendido entre 2019 a 2024. Os resultados indicam uma associação significativa entre o uso de contraceptivos orais e efeitos adversos, como náuseas, cefaléia, alterações de humor,

elevação da pressão arterial e redução da libido. Além disso, foi identificado um aumento no risco de condições graves, como trombose venosa profunda (TVP) e acidente vascular encefálico (AVE). Esses achados reforçam a importância de um acompanhamento médico criterioso para a escolha do método contraceptivo mais adequado, considerando as características e a saúde de cada mulher. Torna-se importante então mitigar os riscos do uso por meio de orientações precisas e acesso responsável. A falta de conscientização sobre os benefícios e riscos, aliada ao uso incluído desses medicamentos, pode potencializar efeitos adversos e comprometer a saúde das usuárias.

Estudos observacionais confirmam resultados de ensaios clínicos de que antidepressivos duplicam o número de suicídios (*Observational Studies Confirm Trial Results That Antidepressants Double Suicides*)

Peter C. Gøtzsche

Mad in America, 8 de fevereiro de 2025

<https://www.madinamerica.com/2025/02/observational-studies-confirm-trial-results-that-antidepressants-double-suicides/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em quase todos os casos, deve ser relativamente fácil decidir se uma pessoa cometeu suicídio ou tentou cometer suicídio. Mas, como em tantas outras coisas na psiquiatria, isso pode ser negociado, obscurecido e influenciado por conflitos de interesse comerciais [1].

Ensaio randomizado

Muitos suicídios e tentativas de suicídio foram omitidos dos relatórios publicados dos ensaios aleatórios, e as omissões são tendenciosas, favorecendo os medicamentos em detrimento do placebo.[1-3] As meta-análises de eventos suicidas baseadas em relatórios publicados subestimam, portanto, o risco de suicídio causado por medicamentos para depressão.

Seria de se esperar que o suicídio fosse um desfecho difícil e que pudéssemos acreditar nas análises realizadas pelos órgãos reguladores de medicamentos com base nos relatórios de estudos clínicos que os fabricantes lhes enviam, mas não é assim.

Thomas Laughren foi responsável pela meta-análise da FDA de 2006 de 100.000 pacientes que participaram de ensaios controlados por placebo de medicamentos para depressão. Quatro anos antes, ele publicou um artigo, também usando dados da FDA, em que a taxa de suicídio em pacientes randomizados para medicamentos para depressão era 10 vezes maior do que a que ele relatou quando a FDA foi questionada sobre a questão do suicídio.[4] Em seu artigo de 2001, Laughren não comentou o fato que nos salta aos olhos, que a taxa de suicídio era quatro vezes maior com o medicamento do que com o placebo, o que era uma diferença estatisticamente significativa (P = 0,03, meu cálculo). Quando Laughren deixou a FDA após ter obscurecido a questão do suicídio, ele fundou a Laughren Psychopharm Consulting, com ele mesmo como diretor [1].

A FDA relatou que os medicamentos para depressão aumentavam significativamente o comportamento suicida — preparação para o suicídio ou pior — em pacientes com menos

de 25 anos, com odds ratio de 2,30 ($P = 0,04$) [4]. Para pacientes com mais de 24 anos, não havia essa relação, com odds ratio de 0,87 ($P = 0,48$).

Mas a enorme meta-análise da FDA não é confiável. Embora a FDA soubesse que as empresas haviam trapaceado anteriormente em relação a eventos suicidas,[1] a agência pediu que elas qualificassem os eventos adversos possivelmente relacionados ao suicídio em seus ensaios e os enviassem à FDA. Era muito conveniente para a FDA aceitar que as evidências que obteria provavelmente seriam falhas, pois isso diminuiria o risco de acusações de que a agência havia falhado anteriormente ao aprovar os medicamentos.

Demonstrei que a meta-análise da FDA subestimou grosseiramente o risco de suicídio [1]. Houve apenas cinco suicídios na análise da FDA de 52.960 pacientes em uso de medicamentos para depressão, mas um memorando interno da Lilly de 1990 descreveu nove suicídios em 6.993 pacientes em uso de fluoxetina nos ensaios [6], e em uma meta-análise de 1995, houve cinco suicídios com paroxetina em apenas 2.963 pacientes [7]. E esses foram apenas dois dos [18] medicamentos que a FDA incluiu em sua meta-análise dos ensaios controlados por placebo. Uma razão para essa discrepância é que a FDA incluiu apenas eventos ocorridos durante a fase randomizada dos ensaios.

Há também problemas com os grupos placebo. A GlaxoSmithKline, a Eli Lilly e a Pfizer adicionaram casos de suicídio ou tentativas de suicídio ao braço placebo de seus ensaios, embora eles não tenham ocorrido enquanto os pacientes estavam randomizados para o placebo. Alguns desses eventos ocorreram no período de pré-tratamento, antes dos pacientes serem randomizados, outros ocorreram no grupo do medicamento ativo após o término da fase randomizada. Isso é uma fraude grave.

Uma terceira razão pela qual a FDA subestimou seriamente o risco de suicídio é que as análises incluíram apenas a fase randomizada, e não os períodos de acompanhamento. O efeito disso ficou muito claro para a sertralina, comercializada pela Pfizer. Em uma meta-análise, a Pfizer encontrou uma razão de risco de 0,52 para eventos suicidas em adultos, quando todos os eventos que ocorreram mais de 24 horas após o término da fase randomizada foram omitidos. Quando a Pfizer incluiu eventos ocorridos durante um acompanhamento de 30 dias, houve um aumento nos eventos suicidas, com razão de risco de 1,47.

É importante incluir eventos suicidas que ocorrem após o término da fase randomizada, pois isso reflete o que acontece na vida real, onde os pacientes param de tomar os medicamentos em algum momento, o que aumenta o risco de suicídio devido aos efeitos da abstinência [1].

Em 2019, pesquisadores independentes reanalisaram os dados da FDA e incluíram os danos ocorridos durante o acompanhamento.[10-12] Assim como outros pesquisadores, eles descobriram que os eventos suicidas haviam sido manipulados, por exemplo, eles removeram dois suicídios que haviam sido erroneamente atribuídos ao grupo placebo nos dados da paroxetina.[11] Eles relataram o dobro de suicídios nos grupos ativos do que nos grupos placebo em adultos, com odds ratio de

2,48 (intervalo de confiança de 95% de 1,13 a 5,44, ou seja, o resultado foi estatisticamente significativo). Em nítido contraste, a análise da FDA não encontrou um aumento do risco de suicídio em adultos (ver acima).

Assim, os ensaios randomizados mostram que os medicamentos para depressão aumentam o risco de suicídio tanto em crianças quanto em adultos.

Acompanhamento de longo prazo de ensaios randomizados

O acompanhamento de longo prazo dos ensaios randomizados confirma que os medicamentos para depressão aumentam os suicídios. Baldessarini et al. analisaram [17] ensaios e descobriram que a incidência de ideação suicida por 100 pessoas-ano foi de 3,77 (intervalo de confiança de 95% 3,07 a 4,31) nos grupos que tomaram medicamentos e 1,69 (1,21 a 2,38) nos grupos que tomaram placebo [13]. Quando os intervalos de confiança são tão distantes e não se sobrepõem, a diferença é estatisticamente significativa.

O número de eventos mostra o mesmo. Houve 134 contra 36 eventos em 3086 contra 2372 pacientes. Para tentativas de suicídio ou suicídio, o número de eventos foi de 42 (1,4%) contra 10 (0,4%).

É importante notar que a taxa de suicídio observada foi sete vezes maior do que em amostras clínicas de pacientes com transtorno depressivo maior, e a proporção de tentativas/suicídios de 2,5 foi muito menor do que em amostras clínicas (aproximadamente 5), sugerindo maior letalidade das tentativas nos ensaios. Essa descoberta está de acordo com outras observações. Os suicídios causados por medicamentos para depressão geralmente ocorrem sem aviso prévio e o método é geralmente violento, por exemplo, enforcamento, tiro ou salto na frente de um trem, o que quase garante que a tentativa de suicídio seja bem-sucedida.^{2,14} A abordagem mais comum é tomar uma overdose de comprimidos, o que muitas vezes é um pedido de socorro.

A razão pela qual meios violentos são comuns em suicídios com comprimidos para depressão é que os comprimidos podem causar acatisia. Suicídio, violência e homicídio com comprimidos para depressão e outros medicamentos psiquiátricos estão fortemente associados à acatisia, [15-18] que é um estado de extrema inquietação e turbulência interior. Literalmente significa que você não consegue ficar parado. Você pode ter vontade de bater os dedos, mexer-se, balançar as pernas ou andar sem parar para cima e para baixo. A acatisia não precisa ser visível, mas pode causar tormento interior com ansiedade extrema. Embora a acatisia seja um dos sintomas mais perigosos que existem, os psiquiatras muitas vezes a ignoram ou descartam. Um livro didático chamou os principais sintomas da acatisia de “depressão agitada” [19].

Os estudos revisados por Baldessarini et al. eram tendenciosos contra o placebo. [13] Os pacientes nesses ensaios quase sempre tomam um medicamento para depressão antes de serem randomizados. Isso significa que os pacientes que recebem placebo são expostos a efeitos de abstinência, o que aumenta o risco de acatisia. Portanto, esperaríamos que o risco de suicídio fosse ainda maior do que o relatado pelos autores.

Estudos observacionais

Muitos estudos observacionais sobre o risco de suicídio são altamente enganosos e alguns até beiram a fraude, pois autores com conflitos de interesse têm se empenhado em mostrar que os medicamentos para depressão não aumentam o risco de suicídio [1].

No entanto, como os ensaios randomizados também são falhos e não refletem o que acontece na prática clínica quando os pacientes são menos bem controlados, vale a pena considerar também os estudos observacionais. A meta-análise mais confiável que vi é de 2021 e seus métodos são exemplares. Os autores incluíram estudos de coorte e de caso-controle de medicamentos mais novos para depressão, todas as indicações, com desfechos suicidas, e fizeram várias análises de sensibilidade.

Os autores incluíram 19 estudos sobre depressão e 8 sobre outras indicações, totalizando 1,45 milhão de adultos. Os desfechos dos estudos estavam fortemente relacionados ao fato de os principais autores terem ou não conflitos de interesse financeiro ($P < 0,001$). Estudos sobre depressão sem conflitos de interesse relataram significativamente mais suicídios com medicamentos para depressão, com uma razão de risco de 1,94 (intervalo de confiança de 95%: 1,46 a 2,59). Para suicídio ou tentativa de suicídio, a razão de risco foi de 2,02 (1,66 a 2,46).

Esses autores também publicaram resultados altamente perturbadores sobre o ecossistema de publicação em periódicos psiquiátricos.[21] Com base nos 27 estudos incluídos, eles mostraram que os estudos que relatam resultados desfavoráveis (aumento do risco de suicídio com exposição a antidepressivos) são menos propensos a serem publicados em periódicos psiquiátricos; os autores principais com conflitos de interesse financeiro relatam resultados mais favoráveis; e seus estudos são publicados nos periódicos psiquiátricos mais prestigiados.

A última meta-análise de estudos observacionais antes da deles foi publicada em 2009 por Barbui et al.[22] Ela tem várias deficiências. Incluiu apenas ISRSs e apenas depressão, e todos os estudos incluídos tinham autores principais com conflitos de interesse.20 Esses seis estudos (descritos como oito, mas dois deles parecem ter sido replicados pelos mesmos autores) também foram incluídos na meta-análise de 2021.

Barbui et al. relataram que a exposição aos ISRS aumentou os suicídios entre adolescentes, odds ratio 5,81 (IC 95%: 57 a 21,51) e suicídio ou tentativas de suicídio, odds ratio 1,92 (1,51 a 2,44). Para adultos, essas estimativas foram de 0,66 (0,52 a 0,83) e 0,57 (0,47 a 0,70), respectivamente, ou seja, um efeito protetor dos ISRS.

A meta-análise de Barbui et al. ainda é influente e frequentemente citada em pesquisas contemporâneas, diretrizes clínicas e debates científicos. Uma revisão de 2019 na JAMA Psychiatry de 45 meta-análises de eventos adversos em estudos observacionais concluiu que “o uso de antidepressivos parece ser seguro para o tratamento de transtornos psiquiátricos”, o que é enganoso, pois a meta-análise de Barbui et al. mostrou que os medicamentos aumentam os suicídios em adolescentes. Essa foi a única meta-análise incluída por eles que relatou suicídios. Eles também escreveram que há “evidências altamente sugestivas que

apoiam o papel protetor dos antidepressivos contra a suicidalidade em adultos”, o que também é enganoso.

Quatro dos autores tinham conflitos de interesse financeiro relacionados a 60 laboratórios (alguns foram mencionados por mais de um autor). Isso talvez explique sua especulação sem sentido de que “o aumento da suicidalidade em crianças e adolescentes que usam antidepressivos pode estar associado à redução malsucedida dos sintomas depressivos em indivíduos suicidas, e não a um resultado direto do uso de antidepressivos”. Já sabemos, com base em ensaios controlados por placebo, que os medicamentos para depressão causam suicídio. Os autores tiveram até a audácia de sugerir que “a suicidalidade na juventude... pode ser devida à doença subjacente, e não ao uso de antidepressivos”. Esse é o roteiro padrão dos principais psiquiatras: nunca culpar os medicamentos, sempre culpar os pacientes ou sua doença por quaisquer eventos indesejáveis que ocorram.1,24

Conclusões

Os medicamentos para depressão duplicam o risco de suicídio, tanto em crianças como em adultos. Em contrapartida, a psicoterapia pode reduzir para metade o risco de suicídio em pacientes com maior risco de suicídio, aqueles internados após uma tentativa de suicídio.[25]

Uma meta-análise de ensaios clínicos realizada em 2024 utilizou um desfecho combinado — tentativas de suicídio, suicídio ou outros eventos psiquiátricos adversos graves (ou seja, visita ao pronto-socorro psiquiátrico ou hospitalização psiquiátrica).[26] Ela mostrou que a psicoterapia era superior aos medicamentos para depressão, odds ratio 0,45 (0,30 a 0,67), $P = 0,001$; que o tratamento combinado com medicamentos para depressão era melhor do que o uso de medicamentos isoladamente, odds ratio 0,74 (0,56 a 0,96) $P = 0,03$; e que o tratamento combinado era pior do que o uso de psicoterapia isoladamente, odds ratio 1,96 (1,20 a 3,20), $P = 0,012$.

O efeito dos medicamentos para depressão sobre a depressão é consideravelmente inferior²⁷⁻²⁹ ao menor efeito que pode ser percebido na escala de Hamilton para depressão [30], e 12% mais pacientes abandonam o tratamento com medicamentos do que com placebo ($P < 0,000,01$) por qualquer motivo.[31] Como os pacientes consideram o equilíbrio entre os benefícios e os malefícios dos medicamentos quando decidem permanecer no estudo ou abandoná-lo, isso mostra que o efeito geral do medicamento é negativo.

Os medicamentos para depressão não funcionam para a depressão e aumentam a ocorrência do desfecho mais temido, o suicídio. Não vejo outra conclusão a não ser que os medicamentos não devem ser usados para depressão. Pacientes com depressão devem ser tratados com psicoterapia e outras intervenções psicossociais.

Não é de surpreender que a psicoterapia tenha um efeito duradouro que claramente supera o efeito dos medicamentos para depressão a longo prazo [32-37].

Quando questionadas sobre o que preferem, seis vezes mais pessoas preferem psicoterapia à medicação [38] mas recebem exatamente o oposto. Na Suécia, o Conselho Nacional de Saúde recomenda que todos os adultos com depressão leve a

moderadamente grave recebiam psicoterapia, mas apenas 1% a recebe [39].

Referências

- Gøtzsche PC. *Deadly psychiatry and organised denial*. Copenhagen: People's Press; 2015.
- Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Differences in reporting serious adverse events in industry sponsored clinical trial registries and journal articles on antidepressant and antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005535.
- Gøtzsche PC, Healy D. [Restoring the two pivotal fluoxetine trials in children and adolescents with depression](#). *Int J Risk Saf Med* 2022;33:385-408.
- Laughren TP. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). FDA 2006; Nov 16.
- Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry* 2001;16:418-23.
- Eli Lilly memo. Suicide Report for BGA. Bad Homburg. 1990 Aug 3.
- Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:5-13.
- Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? *BMJ* 2006;333:92-5.
- Vanderburg DG, Bazar E, Fogel I, et al. A pooled analysis of suicidality in double-blind, placebo-controlled studies of sertraline in adults. *J Clin Psychiatry* 2009;70:674-83.
- Hengartner MP, Plöderl M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: a re-analysis of the FDA database. *Psychother Psychosom* 2019;88:247-8.
- Hengartner MP, Plöderl M. Reply to the Letter to the Editor: "Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk: Thoughts on Hengartner and Plöderl's ReAnalysis." *Psychother Psychosom* 2019;88:373-4.
- Plöderl M, Hengartner MP, Bschor T, et al. Commentary to „antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis“. *J Affect Dis* 2020;273:252-3.
- Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, et al. Suicidal risks in reports of long-term controlled trials of antidepressants for major depressive disorder II. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:281-4.
- Breggin PR. *Brain-disabling treatments in psychiatry: drugs, electroshock, and the psychopharmaceutical complex*. New York: Springer; 2008.
- Whitaker R. *Mad in America*. Cambridge: Perseus Books Group; 2002.
- Crowner ML, Douyon R, Convit A, et al. Akathisia and violence. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:115-7.
- Medawar C. The antidepressant web – marketing depression and making medicines work. *Int J Risk & Saf Med* 1997;10:75-126.
- Moncrieff J, Cohen D, Mason JP. The subjective experience of taking antipsychotic medication: a content analysis of Internet data. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:102-11.
- Videbech P, Kjølbye M, Sørensen T, Vestergaard P (red.). *Psykiatri. En lærebog om voksnes psykiske sygdomme*. København: FADL's Forlag; 2018, page 119.
- Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA, et al. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:523-30.
- Plöderl M, Amendola S, Hengartner MP. Observational studies of antidepressant use and suicide risk are selectively published in psychiatric journals. *J Clin Epidemiol* 2023;162:10-8.
- Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180:291-7.
- Dragioti E, Solmi M, Favaro A, et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
- Gøtzsche PC. [Critical psychiatry textbook](#). Copenhagen: Institute for Scientific Freedom; 2022 (freely available).
- Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. *J R Soc Med* 2017;110:404-10.
- Zainal NH. Is combined antidepressant medication (ADM) and psychotherapy better than either monotherapy at preventing suicide attempts and other psychiatric serious adverse events for depressed patients? A rare events meta-analysis. *Psychol Med* 2024;54:457-72.
- Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:58.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
- Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243-8.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, et al. Drop-out rates in placebo-controlled trials of antidepressant drugs: A systematic review and meta-analysis based on clinical study reports. *Int J Risk Saf Med* 2019;30:217-32.
- McPherson S, Hengartner MP. Long-term outcomes of trials in the National Institute for Health and Care Excellence depression guideline. *BJPsych Open* 2019;5:e81.
- Spielmanns GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:142-9.
- Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A, et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013;26:3(4).
- Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol* 2010;65:98-109.
- Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.

37. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2015;351:h6019.

38. Priest RG, Vize C, Roberts A, et al. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ* 1996;313:858-9.

39. Heldmark T. [Alternativ behandling mot depression används för lite](#). Sveriges Radio 2020; Aug 24.

Amoxicilina: síndrome de enterocolite alérgica (*Amoxicillin: allergic enterocolitis syndrome*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 50

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2023, uma equipe francesa publicou um relato de caso de uma menina de 4 anos que, aos 2 anos, desenvolveu erupção cutânea e edema palpebral 7 dias após iniciar o tratamento com *amoxicilina* + *ácido clavulânico*, que desapareceu dentro de 4 horas após a interrupção do antibiótico [1].

Aos 4 anos, foi iniciada uma avaliação alérgica. Um teste intradérmico com a combinação de *amoxicilina* + *ácido clavulânico* foi negativo. A administração de 0,25 mg/kg de *amoxicilina* (ou seja, 1/100 da dose terapêutica) mais *ácido clavulânico* foi seguida, algumas horas depois, por vômitos, que foram atribuídos a gastroenterite. Dois meses depois, a combinação de *amoxicilina* + *ácido clavulânico* foi administrada em doses que foram aumentadas gradualmente em intervalos de uma hora. Duas horas após a administração da dose terapêutica completa, a criança apresentou um episódio de vômito, dor abdominal, palidez intensa e taquicardia, mas sem sintomas respiratórios ou cutâneos, nem hipotensão. Uma injeção de *adrenalina* não foi eficaz. Os transtornos foram resolvidos após injeção intravenosa de *ondansetrona*, um antiemético [1,2].

Para descartar o possível papel do *ácido clavulânico*, a *amoxicilina* foi então administrada sozinha em 1/100 da dose terapêutica. Quatro horas depois, ocorreram dor abdominal e

vômitos incontroláveis. A criança estava prostrada, pálida e letárgica, mas sem hipotensão, nem distúrbios respiratórios ou cutâneos. Como anteriormente, os sintomas desapareceram após a administração de *ondansetrona* [1].

O diagnóstico foi de “síndrome de enterocolite induzida por medicamentos”, uma reação alérgica que não envolve anticorpos imunoglobulina E específicos. Os autores identificaram cerca de 10 relatos de casos publicados de distúrbios semelhantes associados a *amoxicilina*, na maioria das vezes em crianças. *Pantoprazol* (2 casos) e *paracetamol* (1 caso) também foram implicados [1].

NA PRÁTICA. A enterocolite induzida por medicamentos é um tipo raro de reação de hipersensibilidade a medicamentos, mas deve ser considerada quando ocorrem vômitos intensos 1 a 4 horas após a ingestão de um medicamento, sem manifestações respiratórias ou cutâneas além de palidez.

Referências

1. Eyraud C et al. “Drug-induced enterocolitis syndrome: A rare, severe, non-IgE-mediated immediate drug allergy. Case report and literature review” *Arch Pediatr* 2023; 30: 67-70.
2. ANSM “RCP Levmentin” 11 May 2023.

Aripiprazol: jogo patológico (*Aripiprazole: pathological gambling*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 51

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2024, a agência reguladora de medicamentos britânica (MHRA) identificou 69 relatos de jogo patológico tribuídos ao medicamento neuroléptico *aripiprazol*, recebidos entre 2009 e 2023 (incluindo 32 em 2023). A maioria dos pacientes tinha entre 20 e 40 anos. Na maioria dos casos, os pacientes não tinham histórico anterior de jogo patológico. Oito desses relatos descreveram perda de quantias significativas de dinheiro, levando a dívidas consideráveis. Na maioria dos casos, a interrupção do *aripiprazol* foi seguida por uma redução acentuada ou cessação total dos comportamentos de jogo patológico. Vários desses relatos especificam que os pacientes em questão não estavam cientes de que isso poderia ser um efeito adverso do *aripiprazol*. Quatorze relatos também descreveram outros transtornos compulsivos atribuídos a este medicamento [1].

Em 2024, a agência reguladora de medicamentos britânica (MHRA) identificou 69 relatos de jogo patológico. Em 2024, uma revisão sistemática identificou 35 publicações, incluindo 59 casos de transtornos compulsivos atribuídos ao *aripiprazol* entre

2007 e 2022. Havia 42 homens e 17 mulheres, com idades médias de 32 e 39 anos, respectivamente, incluindo 2 adolescentes e 2 crianças de 7 a 12 anos. O comportamento compulsivo mais comum foi o jogo patológico (34 casos), seguido pela hipersexualidade (12 casos), transtorno obsessivo-compulsivo (7 casos), bulimia (3 casos), tricotilomania (um transtorno compulsivo de arrancar os cabelos), compulsão por compras e cleptomania. Na maioria dos casos, os transtornos se desenvolveram dentro de 30 dias após o início do tratamento com *aripiprazol* e foram resolvidos dentro de 30 dias após a interrupção do medicamento ou redução da dose [2].

Outros neurolépticos “atípicos” também foram implicados em tais comportamentos [3].

NA PRÁTICA. É importante informar os pacientes e as pessoas ao seu redor que existe o risco de jogo patológico e outros transtornos compulsivos associados ao uso de *aripiprazol*, para que fiquem atentos a qualquer mudança de comportamento. Conversar regularmente com os pacientes e suas famílias

também é útil para detectar esse tipo de transtorno, que pode ter consequências graves [4].

Referências

1. MHRA “Aripiprazole (Abilify and generic brands): risk of pathological gambling” *Drug Saf Update* December 2023: 2-4.

2. Akbari M et al. “Aripiprazole and its adverse effects in the form of impulsive-compulsive behaviors: A systematic review of case reports” *Psychopharmacology* 2024; 241: 209- 223.
3. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
4. Prescrire Editorial Staff “Aripiprazole: impulse control disorders” *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 271.

Inibidores da bomba de prótons: hipomagnesemia com convulsões

(Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia with seizures)

Prescrire International 2025; 34 (268): 79

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2024, uma equipe portuguesa publicou um relato de caso de hipomagnesemia associada ao uso de um inibidor da bomba de prótons (PPI) [1].

Uma mulher de 78 anos com hérnia hiatal sintomática estava em tratamento prolongado com o PPI *esomeprazol* (Nexium^o ou outras marcas), juntamente com tratamento para hipertensão com um antagonista do receptor da angiotensina II, um bloqueador dos canais de cálcio e uma estatina [1].

Ela havia sido hospitalizada várias vezes nos últimos 5 anos devido a hipomagnesemia com alteração do estado de consciência e convulsões. Em todas as ocasiões, um episódio de diarreia atribuído a gastroenterite viral precedeu os transtornos neurológicos, e os níveis séricos de magnésio voltaram ao normal após suplementação *de magnésio* [1].

Após um novo episódio de convulsões e hipomagnesemia precedido por diarreia, foram realizadas várias investigações, que descartaram tumor neuroendócrino, síndrome de má absorção, doença celíaca, gastrite autoimune, infecção do trato gastrointestinal, doença inflamatória intestinal ou distúrbios endócrinos. A paciente recebeu alta do hospital novamente com níveis normais de magnésio e suplementos *de magnésio* [1].

Três meses depois, observou-se novamente hipomagnesemia, apesar da ausência de sintomas neurológicos ou diarreia. O *esomeprazol* foi descontinuado e substituído por *famotidina*, um antagonista do receptor H2, e o magnésio sérico permaneceu

estável. No entanto, os sintomas de refluxo gastroesofágico voltaram, resultando na reintrodução do *esomeprazol*. Mais uma vez, isso foi seguido pela recorrência da hipomagnesemia, que regrediu após a substituição do PPI por um antiácido [1].

Desde a década de 2000, foram relatados casos de hipomagnesemia grave em pacientes tratados com uma variedade de IBPs por pelo menos 3 meses. O desenvolvimento da hipomagnesemia é lento e muitas vezes passa despercebido, mas, à medida que se agrava, acarreta o risco de transtornos neurológicos, incluindo convulsões, arritmias cardíacas, distúrbios do metabolismo do cálcio e hipocalcemia [1-4].

NA PRÁTICA. Este relato de uma situação clínica que só tardiamente foi associada a um medicamento é um lembrete da importância de considerar, desde o início, o papel potencial de um medicamento como causa de um transtorno. Isso pode ajudar os pacientes a evitar consequências potencialmente graves, bem como investigações desnecessárias.

Referências

1. Relvas R et al. “Thinking outside the box: A case of persistent symptomatic hypomagnesaemia” *Cureus* 2024; 16 (2): online: 7 pages.
2. Lu ASL et al. “Hypomagnesaemia: Clinical manifestations of magnesium depletion” UpToDate. www.uptodate.com accessed 11 July 2024: 10 pages.
3. ANSM “RCP-Mopral” 4 September 2023: 10 pages.
4. Prescrire Rédaction “Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques” *Rev Prescrire* 2010; 30 (323): 672.

Inibidores intravítreos do VEGF: efeitos adversos cardiovasculares e renais

(Intravitreal VEGF inhibitors: cardiovascular and renal adverse effects)

Prescrire International 2025; 34 (267): 48

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

- Uma pesquisa de farmacovigilância realizada pela Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) identificou 130 relatos de efeitos adversos cardiovasculares, principalmente acidentes vasculares cerebrais (AVC), em pacientes tratados com um inibidor intravítreo do factor de crescimento vascular endotelial (VEGF).

- Dois estudos epidemiológicos, um realizado nos EUA e outro em Taiwan, tiveram como objetivo quantificar os efeitos adversos sistêmicos dos inibidores intravítreos do VEGF. O risco de doença cardiovascular ou renal mostrou-se aproximadamente duas vezes maior em pacientes que

receberam um inibidor do VEGF em comparação com aqueles que não receberam tal medicamento.

- Na prática, esses dados devem ser levados em consideração ao considerar esse tipo de tratamento e ao monitorar pacientes que estão recebendo ou receberam um inibidor do VEGF, especialmente na presença de fatores de risco cardiovasculares ou renais.

Os inibidores do VEGF bloqueiam a ação do fator de crescimento endotelial vascular, que desempenha um papel na angiogênese. São utilizados de forma sistêmica para alguns tipos de câncer e por via intravítrea para a degeneração macular

relacionada à idade (DMRI), em particular. Quando administrados de forma sistêmica, apresentam risco de trombose arterial e venosa, hipertensão e danos renais [1]. Qual é a situação com a administração intravítrea?

Relatos de tromboembolismo arterial. Em 2017, com base em alguns estudos e metanálises com resultados heterogêneos, relatamos que a administração intravítrea de inibidores do VEGF parecia aumentar o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 2 vezes, com um efeito provavelmente dependente da dose [2].

Em 2024, os centros regionais de farmacovigilância franceses relataram os resultados de uma pesquisa de farmacovigilância realizada pela Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) sobre os efeitos adversos cardiovasculares de três inibidores do VEGF administrados por via intravítrea: *ranibizumab*, *aflibercept* e *bevacizumab* (o uso intravítrea era off-label para este último medicamento). No período até junho de 2023, este inquérito identificou 130 relatos de efeitos adversos cardiovasculares na base de dados de farmacovigilância francesa. Entre estes relatos, foram analisados 108 eventos tromboembólicos: principalmente acidentes vasculares cerebrais (81,5%), mas também enfartes do miocárdio, embolias pulmonares, oclusões venosas ou arteriais oculares e tromboes venosas profundas [3].

Eventos isquêmicos e doença renal. Em 2023, um estudo epidemiológico utilizando a base de dados de saúde do Departamento de Assuntos dos Veteranos dos EUA incluiu 14.022 pacientes diabéticos que haviam sido tratados com um inibidor intravítrea do VEGF: na maioria das vezes, *aflibercept* ou *bevacizumab*, ou mais raramente *ranibizumab*. Durante um acompanhamento de 5 anos, 37% dos pacientes desenvolveram doença cardiovascular (incluindo infarto do miocárdio) ou doença renal (incluindo glomerulonefrite aguda, síndrome nefrótica ou insuficiência renal), contra 18,4% dos pacientes que não receberam esse tratamento. Após levar em consideração vários fatores de confusão, a razão de chances (OR) foi de 1,8 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,7-1,9). O aumento do risco de infarto do miocárdio ou doença renal permaneceu estatisticamente significativo quando esses dois riscos foram calculados separadamente [4].

Em um estudo epidemiológico publicado em 2024 usando um banco de dados de seguro saúde de Taiwan, 24.136 pacientes que receberam *ranibizumab* intravítrea foram comparados a um número semelhante de controles não tratados. Após ajuste para idade, sexo, comorbidades e tratamentos suscetíveis de prejudicar a função renal, o risco de desenvolver doença renal crônica durante um período de acompanhamento de 10 anos foi cerca de duas vezes maior nos pacientes que receberam *ranibizumab*: razão de risco (HR) 1,9 (IC95% 1,8-2,0) [5].

Em 2024, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) relatou um novo sinal de segurança, “nefropatia tóxica”, após a administração intravítrea de *ranibizumab* ou *aflibercept*, que foi avaliado mais detalhadamente pelo comitê europeu de farmacovigilância (PRAC) [6].

NA PRÁTICA. É cada vez mais provável que a administração intravítrea de inibidores do VEGF acarrete um risco de efeitos adversos sistêmicos, em particular efeitos cardiovasculares e renais. Esses achados devem ser levados em consideração ao se considerar tal tratamento e ao monitorar pacientes que estão recebendo ou receberam um inibidor do VEGF, particularmente quando outros fatores de risco cardiovascular ou renal estão presentes.

Referências selecionadas do levantamento bibliográfico da Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Bévacizumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Editorial Staff “Intravitreal ranibizumab, bevacizumab and aflibercept: thrombosis” *Prescrire Int* 2018; **27** (189): 17-19.
3. Bobet A et al. “Intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and cardiovascular adverse drug reactions: results of the French pharmacovigilance survey” *Fundam Clin Pharmacol* 2024; **38** (suppl. 1): 108 (abstract PS-025).
4. Zafar S et al. “Systemic adverse events among patients with diabetes treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections” *JAMA Ophthalmol* 2023; **141** (7): 658-666.
5. Chen CH et al. “Intravitreal ranibizumab injection is associated with an increased risk of chronic kidney disease: a population-based study in Taiwan” *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2024; **397** (7): 4799-4808.
6. EMA “New signals detected from EU spontaneous reporting systems Aflibercept Eylea, Yesafili; ranibizumab Lucentis - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024” 29 February 2024. www.ema.europa.eu accessed 26 June 2024.

Macrolídeos: perda auditiva, zumbido (*Macrolides: hearing loss, tinnitus*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 22

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2024, uma revisão sistemática com meta-análise de estudos publicados examinou o risco de perda auditiva associado ao uso de antibióticos macrolídeos [1].

Foram incluídos 13 estudos, compreendendo 6 ensaios clínicos randomizados e 8 estudos epidemiológicos, em crianças e adultos [1]. Os antibióticos estudados foram *azitromicina*, *claritromicina*, *eritromicina*, *roxitromicina*, *spiramicina* e *telitromicina* (agora retirada do mercado europeu), além da *fidaxomicina*, um antibiótico macrocíclico estruturalmente semelhante aos macrolídeos [2].

Em comparação com pacientes não expostos a um macrolídeo, mas potencialmente expostos a um antibiótico de outra classe, os pacientes expostos a um macrolídeo apresentaram um risco aumentado de ototoxicidade: odds ratio OR 1,2 (intervalo de confiança de 95% 1,1-1,5) [1].

Até 14 de abril de 2024, a seção acessível ao público da base de dados europeia de farmacovigilância continha 216 relatos de perda auditiva atribuída à *azitromicina*. Entre os 124 casos de perda auditiva com desfecho conhecido, 29

apresentaram regressão total, 28 estavam melhorando e 67 não apresentaram regressão ou apresentaram regressão, mas com sequelas [2]. Além disso, houve 260 relatos de zumbido, 78 dos quais não regrediram [3].

NA PRÁTICA Quando um paciente em uso de macrolídeos se queixa de ter desenvolvido um problema auditivo ou agravamento de um transtorno pré-existente, particularmente perda auditiva ou zumbido, é importante considerar o possível papel do antibiótico e, por precaução, evitar a reintrodução do tratamento com macrolídeos.

Metformina: deficiência de vitamina B12 (*Metformin: vitamin B12 deficiency*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 50

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2023, uma equipe de Cingapura publicou um estudo sobre a deficiência de vitamina B12 em uma coorte de pacientes com diabetes tipo 2 [1].

O estudo incluiu 592 pacientes com diabetes tipo 2 tratados em um ambiente de cuidados primários, dois terços dos quais com idades entre 60 e 79 anos. 164 deles (cerca de 28%) apresentavam deficiência de vitamina B12 documentada por pelo menos um ensaio plasmático. A fim de identificar os fatores de risco subjacentes a esta deficiência, estes 164 pacientes foram comparados com os pacientes que não apresentavam deficiência de vitamina B12 [1].

O principal fator de risco para a deficiência de vitamina B12 era uma dieta vegetariana (odds ratio ajustada 22; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 4-104). As principais fontes alimentares de vitamina B12 são vísceras (principalmente fígado), peixe, ovos, carne e laticínios [2].

Após levar em consideração vários fatores de risco, a deficiência de vitamina B12 também foi mais comum em pacientes que tomavam *metformina*, com um risco que aumentava com doses diárias mais altas desse medicamento. Outro fator de risco era a idade igual ou superior a 80 anos.

Referências

1. Shim SR et al. "Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis" *Sci Rep* 2024; 14 (1): 183: 11 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Fidaxomicin (Dificlir®) and *C. difficile* infections in children and adolescents" *Prescrire Int* 2021; 30 (230): 235- 236.
3. EMA "Suspected adverse drug reaction reports for Substances-azithromycin" updated in April 2024. www.adrreports.eu accessed 14 April 2024.

A *metformina* reduz a absorção intestinal da vitamina B12. Níveis baixos de vitamina B12 podem resultar em anemia megaloblástica e neuropatia periférica [3,4].

Os outros fatores de risco conhecidos para a deficiência de vitamina B12 são doenças gástricas ou intestinais, cirurgia bariátrica e exposição a certos medicamentos, como inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2 e *óxido nítrico* [3].

NA PRÁTICA. A concentração plasmática de vitamina B12 deve ser monitorada em pacientes que tomam *metformina* (por exemplo, anualmente), especialmente se estiverem tomando doses diárias elevadas, para que ajustes na ingestão alimentar possam ser feitos ou suplementos introduzidos, se necessário.

Referências

1. Wee AKH and Sultana R "Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus - A primary-care retrospective cohort study" *BMC Primary care* 2023; 24: 102 (online: 16 pages).
2. Anses "Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux" 23 April 2021: 44 pages.
3. Wexler DJ et al. "Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus" + Means RT et al. "Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies" + Means RT et al. "Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency" UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 July 2024: 86 pages.
4. ANSM "RCP-Glucophage" 27 September 2022.

Neurolépticos em pacientes com demência: efeitos adversos graves

(Neuroleptics in patients with dementia: serious adverse effects)

Prescrire International 2025; 34 (266): 21

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2024, um estudo utilizando um banco de dados de clínicas gerais britânicas, vinculado a dados de hospitalização e mortalidade, investigou vários efeitos adversos conhecidos de neurolépticos em pacientes com demência com 50 anos de idade ou mais [1].

173.910 pacientes com demência, com idade igual ou superior a 50 anos, foram registrados nesse banco de dados entre 1998 e 2018. 35.339 desses pacientes foram expostos a um neuroléptico pela primeira vez. Cada um desses pacientes foi comparado a 15 controles que não receberam neurolépticos [1].

Em comparação com os controles, os pacientes expostos apresentaram um risco aumentado de desenvolver os seguintes transtornos durante os 90 dias após a primeira prescrição de neurolépticos:

- pneumonia: risco aumentado aproximadamente 2 vezes, incidência anual de cerca de 6% no grupo controle;
- lesão renal aguda: risco aumentou 1,7 vezes, incidência anual foi de 2,8% no grupo controle;

- tromboembolismo venoso: risco aumentou 1,6 vezes, incidência anual foi de 1,0% no grupo controle;
- acidente vascular cerebral: risco aumentou 1,6 vezes, incidência anual foi de 3,5% no grupo controle;
- insuficiência cardíaca: risco aumentado 1,3 vezes, incidência anual de 2,7% no grupo controle;
- fraturas: risco aumentado 1,4 vezes, incidência anual de 5,2% no grupo controle [1].

Como a parada cardiorrespiratória e a morte súbita não foram levadas em consideração, não foi possível estabelecer o risco de arritmias ventriculares [1].

NA PRÁTICA. Os neurolépticos expõem os idosos com demência a um risco de vários efeitos adversos graves e relativamente frequentes, incluindo infecções e distúrbios cardiovasculares, renais e ósseos. Esta é uma razão para usá-los o menos possível. Assim mesmo, se for escolhido o tratamento com um neuroléptico, é importante fazer o possível para estabelecer a dose mínima eficaz e reavaliar regularmente o valor do tratamento [2].

Referências

1. Mok PLH et al. “Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study” *BMJ* 2024; 385: 16 pages.
2. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Opioides: risco aumentado de quedas graves, inclusive fatais

(*Opioids: increased risk of serious, even fatal, falls*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 78

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Em 2024, um estudo que utilizou bancos de dados de saúde e seguros de saúde australianos investigou o risco de quedas graves em pacientes que iniciaram tratamento com opioides [1].

Em uma coorte de mais de 3 milhões de adultos que iniciaram tratamento com opioides entre 2005 e 2018, 315.054 pacientes (ou seja, 1 em cada 10) sofreram uma queda grave, definida como resultando em atendimento de emergência, hospitalização ou morte. 5.210 quedas foram fatais. Neste estudo, o contexto em que as quedas ocorreram não foi levado em consideração [1].

Em todas as faixas etárias, a incidência de quedas foi cerca de duas vezes maior naqueles expostos a um opioide naquele momento ou durante a semana anterior, em comparação com a exposição menos recente [1].

Em todas as faixas etárias, o risco de quedas foi cerca de duas vezes maior durante os primeiros 28 dias de exposição a opioides em comparação com períodos posteriores [1].

NA PRÁTICA Os opioides, assim como outras drogas que prejudicam o estado de alerta, aumentam o risco de quedas graves ou mesmo fatais, independentemente da idade. É importante informar os pacientes sobre esse risco de quedas e o risco de sofrer um acidente ao dirigir um veículo.

Referências

1. Hopkins RE et al. “Age-related risk of serious fall events and opioid analgesic use” *JAMA Intern Med* 2024; 184 (4): 394-401 + Suppl. 36 pages.
2. Prescrire Rédaction “Fiche E12i. Chutes médicamenteuses” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Crianças expostas a progestógenos in utero: excesso de casos de câncer?

(*Children exposed to progestogens in utero: excess cancers?*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 74-75

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

- A *hidroxiprogesterona*, um progestógeno derivado da progesterona, é utilizada há várias décadas, em particular para a prevenção do aborto espontâneo e do parto prematuro. Isso apesar da falta de eficácia comprovada nessas situações e da falta de conhecimento sobre os efeitos adversos a longo prazo em crianças expostas.
- Em junho de 2024, o comitê europeu de farmacovigilância (PRAC) recomendou que a autorização de comercialização de produtos contendo *hidroxiprogesterona* fosse suspensa, devido à falta de eficácia comprovada na prevenção do parto prematuro e ao risco de câncer em crianças expostas in utero.
- 234 crianças expostas in utero à *hidroxiprogesterona* na década de 1960 foram acompanhadas por cerca de 50 anos. O risco de desenvolver câncer foi maior nessas crianças do que nos controles não expostos.
- Outros progestógenos, incluindo a *progesterona*, são autorizados para a prevenção do aborto espontâneo no início da gravidez. Nossa pesquisa bibliográfica não identificou nenhum estudo epidemiológico robusto sobre os efeitos a longo prazo da suplementação com *progesterona* durante a gravidez.
- Na prática, é importante continuar aplicando as lições do desastre do *dietilestilbestrol (DES)*. Este estrogênio sintético não esteroide e desregulador endócrino foi usado durante décadas para prevenir o aborto espontâneo. Não teve eficácia comprovada, mas demonstrou ter efeitos nocivos em várias gerações. Não é aceitável continuar expondo mulheres grávidas e seus filhos a medicamentos sem eficácia comprovada que foram autorizados há décadas, ainda mais quando surgem sinais de segurança.

Progesterona é um hormônio natural secretado principalmente pelos ovários e pela placenta. Contribui para a manutenção da gravidez [1,2].

A *hidroxiprogesterona*, um derivado da progesterona, é utilizada desde meados do século XX em vários países europeus, em particular para a prevenção do aborto espontâneo e do parto prematuro. As mulheres grávidas e os seus fetos foram expostos a este medicamento, sem qualquer evidência de eficácia, numa altura em que existiam muito poucos dados relativos aos seus efeitos adversos a longo prazo nas crianças expostas [1,3-8].

Em junho de 2024, o comitê de farmacovigilância da Agência Europeia de Medicamentos (PRAC) recomendou a suspensão da autorização de comercialização na Europa de produtos contendo *hidroxiprogesterona*, devido à falta de dados que comprovem sua eficácia na prevenção do parto prematuro e ao risco de câncer em crianças expostas in utero [9].

Em agosto de 2024, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) anunciou a suspensão da autorização de comercialização do *caproato de hidroxiprogesterona* (o último produto de *hidroxiprogesterona* restante no mercado francês) [10].

De um modo mais geral, quais são os principais dados disponíveis em 2024 sobre o risco de câncer em crianças expostas a um progestógeno in utero?

234 crianças expostas in utero à hidroxiprogesterona, acompanhadas por um período médio de 50 anos. Um estudo de coorte, publicado em 2022, foi realizado utilizando dados de mais de 18.000 “pares” de mães e filhos que receberam cuidados pré-natais entre 1959 e 1966. Os câncros diagnosticados até 2019 nos filhos desta coorte foram identificados no California Cancer Registry, um dos maiores registos de câncros dos EUA [7,8].

234 crianças (meninas e meninos em igual número) foram expostas in utero à *hidroxiprogesterona* e outras 18.517 não foram expostas. As crianças foram acompanhadas por um período médio de 50 anos.

As mães das 234 crianças expostas in utero receberam, em média, 2,4 injeções durante a gravidez; em 70% dos casos, a primeira dose foi injetada durante o primeiro trimestre. Cerca de 40% das injeções de *hidroxiprogesterona* foram realizadas em um contexto de ameaça de aborto espontâneo [7].

Aumento do risco de câncer após exposição durante o primeiro trimestre da gravidez. Foram diagnosticados 23 casos de câncer entre os 234 filhos expostos in utero (todos antes dos 50 anos, incluindo 2 antes dos 18 anos), contra 985 casos de câncer nos 18.517 controles não expostos [7].

Após levar em consideração vários fatores de confusão, como ano de nascimento e índice de massa corporal materna, verificou-se que o risco de câncer era maior nos filhos expostos à *hidroxiprogesterona* durante o primeiro trimestre do que nos filhos não expostos, com uma razão de risco ajustada (aHR) de 2,6 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,6-4,1) [7]. Nenhuma associação desse tipo foi observada após a exposição

durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, mas, dado o número muito pequeno de filhos (69) expostos apenas durante esses períodos, tal risco não pode ser descartado.

O risco de câncer pareceu aumentar com o aumento do número de injeções, atingindo um HR ajustado de 3,1 com 3 ou mais injeções (IC95% 1,3-7,1).

Análises de subgrupos, em números menores de filhos, foram consistentes com um risco aumentado de câncer colorretal, de próstata e cerebral pediátrico após a exposição à *hidroxiprogesterona* durante o primeiro trimestre em comparação com a não exposição.

Um efeito de desregulação endócrina no início da gravidez é uma hipótese apresentada pelos autores para explicar o aumento do risco, que afetou tanto meninas quanto meninos durante esse período. No entanto, o risco de câncer pareceu ser maior em meninos, independentemente do momento da gravidez em que ocorreu a exposição [7].

Nossa pesquisa bibliográfica não identificou nenhum outro estudo robusto relacionado ao risco de câncer várias décadas após a exposição in utero à *hidroxiprogesterona*.

Além disso, a Agência Internacional para a Investigação do Cancro (IARC), uma agência da Organização Mundial da Saúde, classifica os progestógenos como “provavelmente cancerígenos para os seres humanos” ou “possivelmente cancerígenos para os seres humanos” [9].

As agências de saúde demoram a proteger as mulheres grávidas e os seus filhos. A *hidroxiprogesterona* foi autorizada nos EUA na década de 1950 para a prevenção do aborto espontâneo. As dúvidas sobre a sua eficácia e o risco de malformações cardíacas nos bebês expostos começaram a surgir na década de 1970. Após um longo período de debate, a autorização de comercialização foi finalmente retirada nos EUA devido à falta de dados que comprovassem a sua eficácia, e a *hidroxiprogesterona* não é comercializada nesse país desde 2020 [7].

Só em meados de 2024 é que a relação risco-benefício da *hidroxiprogesterona* em mulheres grávidas foi finalmente reconhecida como desfavorável a nível europeu. No âmbito da sua reavaliação, o PRAC tinha anteriormente solicitado às empresas farmacêuticas que fornecessem todos os dados disponíveis relativos, em particular, à genotoxicidade in vivo e in vitro, à carcinogenicidade e à toxicidade para o desenvolvimento e a reprodução [9,11].

As empresas também foram solicitadas a fornecer uma revisão dos dados disponíveis sobre o risco de câncer em crianças expostas in utero à *hidroxiprogesterona* [8,11,12].

E quanto à progesterona? Outros progestógenos estão autorizados para a prevenção do aborto espontâneo no início da gravidez, como a *progesterona* em cápsulas moles para administração oral ou vaginal. No entanto, em consonância com a sua falta de eficácia comprovada nesta situação, foi retirada da lista de medicamentos reembolsáveis pelo sistema de saúde francês em 2017 [13,14].

Até meados de 2024, nossa pesquisa bibliográfica não identificou nenhum estudo epidemiológico robusto que tratasse das consequências a longo prazo da suplementação *de progesterona* em crianças expostas in utero.

Medicamentos hormonais durante a gravidez: lembre-se do desastre do DES. No início de 2025, a avaliação do risco de câncer em crianças expostas in utero à *hidroxiprogesterona* representa evidência de baixo nível, mas uma relação causal é plausível. A questão de um possível risco de câncer também pode ser levantada em relação a crianças expostas in utero à suplementação com *progesterona*.

Essa situação lembra o desastre do *dietilestilbestrol (DES)* e justifica uma abordagem muito cautelosa. O *DES* é um estrogênio sintético não esteroide e um desregulador endócrino. Foi utilizado em mulheres grávidas entre os anos 1950 e 1970 para prevenir o aborto espontâneo, mas não demonstrou eficácia. Milhões de mulheres em todo o mundo tomaram o *DES* durante a gravidez. Seus filhos foram expostos aos seus efeitos nocivos (cânceres, malformações dos órgãos genitais internos, etc.), e seus netos correram o risco de nascimento prematuro, com consequências às vezes graves [15].

Não é aceitável que mulheres grávidas e seus filhos continuem expostos a medicamentos sem eficácia comprovada que foram autorizados há décadas, ainda mais quando surgem sinais de segurança.

Revisão produzida coletivamente pela equipe editorial: sem conflitos de interesse.

Revisão de literatura até 7 de julho de 2024

1. Prescrire Rédaction “Progestatifs” + “Progestatifs (classification)” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

2. Prescrire Rédaction “Le placenta, en bref” *Rev Prescrire* 2023; **43** (481): 830-831.
3. Cngof “Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes)” 2016: 587-608.
4. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation- Progesterone retard Pharlon^o solution injectable à 500 mg” *Rev Prescrire* 2023; **43** (478): 586.
5. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation- Progesterone retard Pharlon^o solution injectable à 250 mg” *Rev Prescrire* 2010; **30** (325): 823.
6. Prescrire Editorial Staff “Progestogens and prevention of preterm birth in women at risk. Evaluation results too heterogeneous to justify exposing women and children to these drugs” *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 185-188.
7. Murphy CC et al. “In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring” *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226** (1): 132.e1-132.e14.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for hydroxyprogesterone caproate EMEA/H/A-31/1528” 31 May 2024: 23 pages + “Annex I”: 2 pages.
9. IARC monographs “Progestogens” 5 July 2024. [monographs.iarc.who.int/ list-of-classifications](http://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications) accessed 9 July 2024: 1 page.
10. ANSM “L’ autorisation de mise sur le marché du médicament Progesterone Retard Pharlon (caproate d’hydroxyprogesterone) est suspendue”. Published online at www.ansm.sante.fr 21 August 2024: 4 pages.
11. EMA “Hydroxyprogesterone caproate medicines to be suspended from the EU market” 28 June 2024: 3 pages.
12. EMA “PRAC List of questions” 12 May 2023: 4 pages.
13. ANSM “RCP-Utrogestan 100 mg” 26 April 2024.
14. Prescrire Rédaction “Progesterone vaginale: déremboursée en prévention d’avortements jusqu’à la 12e semaine de grossesse” *Rev Prescrire* 2018; **38** (415): 342.
15. Prescrire Editorial Staff “Prenatal DES exposure: long-term somatic effects” *Prescrire Int* 2011; **20** (121): 265.

Interações

Etinilestradiol + clormadinona: tromboembolismo venoso
(*Ethinylestradiol + chlormadinone: venous thromboembolism*)
Prescrire International 2025; 34 (267): 49

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(3)

Uma combinação estrogênio-progestógeno contendo 30 microgramas de *etinilestradiol* mais 2 mg de *clormadinona* é autorizada como anticoncepcional oral monofásico em vários países europeus sob a marca Belara^o [1,2]. Durante muito tempo, o risco associado ao uso da *clormadinona* para esta finalidade permaneceu mal caracterizado [1].

Em março de 2024, as agências reguladoras de medicamentos italianas e alemãs publicaram os resultados de uma meta-análise de quatro estudos epidemiológicos que avaliaram esse risco em um total de 12.710 mulheres expostas a essa combinação, em comparação com 18.669 mulheres expostas a outro anticoncepcional combinado (*etinilestradiol* 30 microg + *levonorgestrel* 0,15 mg) [2,3].

As mulheres expostas à combinação de *etinilestradiol* + *clormadinona* apresentaram um risco mais elevado de tromboembolismo venoso, com uma razão de risco (HR) de 1,3 (intervalo de confiança de 95% 0,7-2,1). Este resultado não é estatisticamente significativo, mas, dado o amplo intervalo de confiança, não se pode excluir um risco relativo consideravelmente superior a 1,0 [2,3].

Em 16 de abril de 2024, o resumo francês das características do produto (SmPC) para Belara^o mencionava que “*ainda não se sabe como o risco [de tromboembolismo venoso] se compara ao das combinações contendo levonorgestrel*” [4].

Em 2024, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) avaliou o risco de tromboembolismo venoso em 10.000 mulheres

expostas a um anticoncepcional combinado de estrogênio e progestógeno durante um ano como aproximadamente:

- 5 a 7 casos com *etinilestradiol* combinado com um progestógeno como *levonorgestrel*, *norgestimato* ou *noretisterona*, e um risco “talvez na mesma ordem de grandeza” com *nomegestrol*;
- 6 a 9 casos com *etinilestradiol* combinado com *clormadinona*;
- 8 a 11 casos com *etinilestradiol* combinado com *dienogest*;
- 9 a 12 casos com *etinilestradiol* combinado com *gestodeno*, *desogestrel* ou *drospirenona*;
- 6 a 12 casos com *etinilestradiol* combinado com *etonogestrel* ou *norelgestromina* [2,3].

O risco é de 2 casos por 10.000 mulheres por ano para aquelas que não tomam um anticoncepcional combinado.

NA PRÁTICA. O padrão de tratamento para a contracepção oral combinada é uma combinação de *etinilestradiol* (20 a 40 microgramas) com um progestógeno com um equilíbrio bem estabelecido entre riscos e benefícios, como o *levonorgestrel* [5].

Referências

1. Prescrire Rédaction “Contraceptifs oraux estroprogestatifs. Contraceptifs oraux progestatifs, en prise continue (commercialisés en France au 2 avril 2024)” *Rev Prescrire* 2024; 44 (487): 352.
2. Agenzia Italiana del Farmaco “Combined hormonal contraceptive (CHC) – chlormadinone acetate/ethinylestradiol. Slightly increased risk of venous thromboembolism in women using chlormadinone acetate and ethinylestradiol containing combined hormonal contraceptives” 22 March 2024: 3 pages.
3. Bfarm “Kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol: leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten” 2024: 6 pages.
4. ANSM “RCP- Belara” 16 February 2023.
5. Prescrire Rédaction “Contraception” *Premiers Choix Prescrire*, updated March 2024: 8 pages.

Precauções

Diretriz: Suplementação rotineira de vitamina D é desnecessária para prevenir doenças em adultos saudáveis

(Guideline: Routine Vitamin D Supplementation Unnecessary for the Prevention of Disease in Healthy Adults)

Worst Pills, Best Pills. Março de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

De 1999 a 2014, a ingestão diária de suplementos contendo vitamina D entre adultos nos EUA aumentou de 0,3% para 18%. [1] Os benefícios desse aumento, especialmente em pessoas que não têm deficiência de vitamina D e não apresentam fatores de risco relacionados, são questionáveis.

Uma nova diretriz, financiada pela Endocrine Society, desaconselha a suplementação empírica de vitamina D para prevenir doenças em adultos saudáveis com menos de 75 anos, embora sugira que tal suplementação possa ser útil em outras populações, incluindo indivíduos com 75 anos ou mais [2].

A diretriz definiu a suplementação empírica de vitamina D como a ingestão adicional de vitamina D *acima* da dose diária recomendada, sem testar os níveis sanguíneos de vitamina D. De acordo com a diretriz, a ingestão adicional de vitamina D se limita ao consumo de alimentos fortificados com vitamina D ou à ingestão de um suplemento de vitamina D ou formulações vitamínicas que contenham vitamina D, geralmente na forma de comprimidos ou gotas.

Publicada em julho de 2024 no *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, a diretriz foi desenvolvida por um painel diversificado de 14 especialistas, dos quais apenas um relatou conflitos de interesse relevantes. Várias organizações americanas e internacionais, incluindo a American Association of Clinical Endocrinology e a European Society of Endocrinology, copatrocinaram a diretriz.

Sobre a vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que promove a absorção de cálcio no intestino e mantém níveis adequados de cálcio e fosfato no sangue, necessários para a mineralização óssea normal. [3] Ela também desempenha outras funções no organismo, incluindo a redução da inflamação e a regulação do crescimento celular.

A vitamina D é encontrada naturalmente em peixes gordos (incluindo truta e salmão) e óleos de fígado de peixe (veja a [tabela](#) abaixo para exemplos). Fígado bovino, queijo e gema de ovo contêm pequenas quantidades de vitamina D. Alimentos fortificados (incluindo leite e cereais matinais) são uma importante fonte de vitamina D na dieta dos americanos.

É importante ressaltar que a vitamina D pode ser produzida naturalmente na pele durante a exposição direta à luz solar. Alguns especialistas sugerem que 5 a 30 minutos de exposição ao sol (principalmente entre 10h e 16h) sem protetor solar, pelo menos duas vezes por semana, nos braços, rosto, mãos e pernas, produzem vitamina D suficiente.

As diretrizes nutricionais recomendam que bebês saudáveis consumam 400 unidades internacionais (UI) de vitamina D por dia e indivíduos saudáveis de 1 a 70 anos consumam 600 UI de vitamina D por dia. Após os 70 anos, a dose diária recomendada aumenta para 800 UI.

Existem duas formas principais de vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2). A maioria dos multivitamínicos contém cerca de 800 a 1.000 UI de vitamina D.

Tabela: Exemplos de fontes alimentares de vitamina D e seu teor de vitamina D [4,5]

Alimento (porção padrão)	Vitamina D (unidades internacionais)
Óleo de fígado de bacalhau (1 colher de sopa)	1.360
Truta arco-íris, água doce (85 g)	645
Salmão, vários (85 g)	383-570
Atum light, enlatado (85 g)	231
Arenque (85 g)	182
Sardinha enlatada (85 g)	164
Tilápia (85 g)	127
Leite de soja sem açúcar (1 xícara)	119
Pescada (85 g)	118
Leite desnatado (1 xícara)	117
Iogurte natural, desnatado (227 g)	116
Leite de amêndoa, sem açúcar, fortificado (1 xícara)	107
Suco de laranja, 100%, fortificado (1 xícara)	100
Queijo americano, baixo em gordura ou sem gordura, fortificado (42 g)	85

Novas recomendações das diretrizes

As recomendações da diretriz da Endocrine Society [6] são baseadas em uma revisão sistemática de evidências, principalmente de ensaios clínicos randomizados, que se concentraram no uso de vitamina D na população em geral sem indicações estabelecidas para tratamento ou teste de vitamina D [7].

A diretriz não incluiu bebês porque as recomendações existentes apoiam a suplementação empírica rotineira de vitamina D em bebês saudáveis para prevenir o raquitismo (ossos enfraquecidos em crianças causados pela deficiência de vitamina D).

Com base em evidências de baixa certeza, a diretriz sugere a suplementação empírica diária de vitamina D em crianças e adolescentes saudáveis (de 1 a 18 anos) para prevenir o raquitismo nutricional e potencialmente reduzir o risco de infecções do trato respiratório.

Em contrapartida, para adultos saudáveis não grávidas (de 19 a 74 anos), a diretriz não recomenda a suplementação empírica rotineira de vitamina D. Em vez disso, sugere que os adultos nessa ampla faixa etária devem apenas manter o consumo da dose diária recomendada de vitamina D. Essa recomendação foi baseada na falta de evidências conclusivas que comprovem o benefício da suplementação para reduzir os riscos de fraturas, quedas, infecções ou outros desfechos nessa faixa etária. A diretriz sugere a suplementação empírica rotineira de vitamina D em apenas duas categorias de pessoas saudáveis nessa faixa etária: aquelas com alto risco de desenvolver diabetes e mulheres grávidas.

Em adultos saudáveis com 75 anos ou mais, a diretriz sugere a suplementação empírica rotineira de vitamina D, pois evidências de certeza moderada sugerem que a suplementação pode reduzir potencialmente a mortalidade.

Quando se considera a suplementação empírica de vitamina D na dieta, a diretriz sugere doses diárias baixas em vez de doses altas administradas de forma intermitente (como semanal ou mensalmente), pois as evidências mostram que doses altas podem causar efeitos adversos (como níveis elevados de cálcio no sangue e cálculos renais).

Devido à falta de evidências que apoiem certas metas de níveis sanguíneos de vitamina D para prevenir doenças, a diretriz não recomenda testes de rotina para orientar a dosagem de vitamina D em indivíduos saudáveis.

A diretriz não sugere dosagens empíricas específicas de vitamina D para prevenir doenças, pois há uma ampla variação de doses de suplementação em ensaios clínicos.

É importante ressaltar que a diretriz não se aplica a indivíduos com condições clínicas que afetam a fisiologia da vitamina D (incluindo aqueles com cirurgia de bypass intestinal, doença inflamatória intestinal ou má absorção) ou aqueles com sintomas ósseos que podem ser causados por osteomalácia (ossos enfraquecidos em adultos causados por deficiência de vitamina D). Nesses indivíduos, doses mais altas de suplementação de vitamina D e testes de vitamina D de rotina podem ser essenciais. [8]

O que você pode fazer

Em geral, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen recomenda obter vitamina D suficiente a partir de fontes alimentares e da exposição direta ao sol, em vez de suplementos. Adultos com risco de deficiência de vitamina D, osteoporose ou osteomalácia, ou outras condições, devem discutir a suplementação de vitamina D com seus médicos. Adultos saudáveis com mais de 75 anos e pais ou responsáveis por crianças e adolescentes podem discutir as novas recomendações com seus médicos, tendo em mente que as evidências para a suplementação empírica nessas faixas etárias não são fortes.

Para obter informações detalhadas sobre temas importantes de nutrição e saúde para cada fase da vida, consulte as Diretrizes Alimentares para Americanos, 2020-2025, dos Departamentos de Agricultura e Saúde e Serviços Humanos (disponíveis em bit.ly/3Q8hmug).

Referências

1. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448-2450.
2. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
3. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
4. Department of Agriculture. Food sources of vitamin D. August 2024. <https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2024->

- [08/Food-Sources-Vitamin-D-Standard-508C.pdf](#). Accessed December 31, 2024.
5. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
6. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-1947.
7. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1961-1974.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.

Xanomeline-Trospium [COBENFY]: Um medicamento para esquizofrenia com um novo mecanismo de ação

(Xanomeline-Trospium [COBENFY]: A Schizophrenia Drug With a Novel Mechanism of Action)

Worst Pills, Best Pills. Março de 2025.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(3)*

Em setembro de 2024, a Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprovou a xanomelina-trospium (COBENFY), um medicamento pioneiro para o tratamento da esquizofrenia em adultos [1]. O produto de combinação em dose fixa (uma proporção pré-definida de cada princípio ativo) é formulado em cápsulas e tomado por via oral duas vezes ao dia. Ao contrário dos antipsicóticos anteriores, que bloqueiam os receptores de dopamina no sistema nervoso, a xanomelina-trospium atua nos receptores muscarínicos [2].

A xanomelina-trospium é contraindicada em pessoas com retenção urinária e insuficiência hepática moderada ou grave, entre outras contraindicações, e pode causar retenção urinária e diminuição da motilidade gastrointestinal, entre outros efeitos adversos.

Os dados de ensaios clínicos de boa qualidade sobre a xanomelina-trospium limitam-se ao estudo de pacientes com esquizofrenia ativa. Esses ensaios foram de curta duração (cinco semanas) e os estudos não compararam a xanomelina-trospium com medicamentos antipsicóticos de segunda geração, como olanzapina (Zyprexa e genéricos), quetiapina (Seroquel e genéricos) e risperidona (Risperdal e genéricos). Por esses motivos, e porque a xanomelina-trospium tem contraindicações, advertências e precauções importantes, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen classificou-a como

Não Usar por Sete Anos.

Sobre esquizofrenia e medicamentos antipsicóticos

A esquizofrenia é uma doença mental grave e crônica que afeta a maneira como uma pessoa pensa, sente e se comporta [3]. A condição é caracterizada por distorções substanciais na cognição, emoção e outros comportamentos que prejudicam as funções sociais e de autocuidado e a capacidade de trabalhar. Os sintomas incluem alucinações (percepções sensoriais falsas), delírios (crenças falsas persistentes), pensamento desorganizado, diminuição da expressão verbal e emocional e apatia (falta de motivação habitual). Como a esquizofrenia é difícil de diagnosticar e não há testes biológicos para confirmar sua presença, tenha em mente que o diagnóstico de esquizofrenia não é apropriado se os sintomas predominantes forem depressão, mania ou ambos (bipolar).

Aproximadamente 1% da população tem esquizofrenia. A cada ano, surgem novos casos em 1,5 de cada 10.000 pessoas [4]. A condição geralmente é diagnosticada pela primeira vez em

adolescentes ou adultos jovens e normalmente requer muitos anos de tratamento [5]. As causas e a fisiopatologia da esquizofrenia são em grande parte desconhecidas.

Juntamente com tratamentos psicossociais individualizados (por exemplo, gerenciamento de casos, apoio familiar e profissional e psicoterapia), os medicamentos antipsicóticos são o tratamento de primeira linha recomendado para a esquizofrenia [6].

Os antipsicóticos de primeira geração, como a clorpromazina (apenas genérico), são menos usados do que os medicamentos de segunda geração, como a olanzapina, porque o uso prolongado dos medicamentos de primeira geração aumenta muito o risco de uma pessoa desenvolver transtornos motores debilitantes. Esses transtornos incluem acatisia (inquietação, sensação de nervosismo), parkinsonismo (lentidão, rigidez, tremores), distonia (espasmos, movimentos involuntários) e discinesia tardia (movimentos involuntários múltiplos e crônicos do rosto, braços e pernas) [7].

Os antipsicóticos de segunda geração aumentam o risco de ganho de peso e doenças metabólicas, como diabetes e colesterol alto (hiperlipidemia). Embora benéficos para muitas pessoas com esquizofrenia, os antipsicóticos de segunda geração podem ter efeitos adversos graves, semelhantes aos dos medicamentos de primeira geração, ou não aliviar alguns sintomas psicóticos, especialmente o comprometimento cognitivo e a apatia [8].

O novo medicamento antipsicótico

A xanomelina-trospium foi desenvolvida como uma alternativa aos medicamentos dopaminérgicos que há muito tempo são a base do tratamento da esquizofrenia. A xanomelina é um agonista do receptor muscarínico, o que significa que ativa os interruptores da membrana celular controlados pela acetilcolina (um neurotransmissor diferente da dopamina) [9]. O trospium é um antagonista do receptor muscarínico, o que significa que bloqueia a atividade da acetilcolina. Embora a FDA não tenha aprovado anteriormente a xanomelina, o trospium sozinho (apenas genérico) foi aprovado em 2004 como tratamento para a bexiga hiperativa [10].

A xanomelina foi anteriormente desenvolvida pela Eli Lilly como um tratamento potencial para a doença de Alzheimer. O desenvolvimento do medicamento foi abandonado devido aos efeitos adversos intoleráveis que causava quando usado sozinho. A Bristol Myers Squibb, desenvolvedora da xanomelina-trospium para esquizofrenia, adicionou trospium para limitar os

efeitos adversos da xanomelina nos tecidos periféricos, ou seja, nas células nervosas fora do cérebro e da medula espinhal.

Ensaio clínico

A FDA aprovou a xanomelina-trospium para o tratamento da esquizofrenia em adultos [11] com base nos resultados de três ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, dos quais apenas dois são destacados nas informações de prescrição [12]. Como parte da aprovação, a FDA também exigiu que o fabricante realizasse estudos pós-comercialização para avaliar os efeitos do uso de xanomelina-trospium na gravidez e lactação e em pessoas com 18 anos ou menos. Também exigiu estudos para esclarecer preocupações sobre os efeitos adversos que o medicamento pode causar aos rins, fígado e pâncreas [13].

Os três ensaios clínicos compararam a xanomelina-trospium com um placebo e tiveram desenhos quase idênticos [14]. Todos foram ensaios duplo-cegos, com duração de cinco semanas, nos quais as dosagens de xanomelina-trospium foram ajustadas para um máximo de 125 miligramas (mg) de xanomelina e 30 mg de trospium duas vezes ao dia. Cada ensaio incluiu adultos com idades entre 18 e 65 anos que apresentavam um episódio agudo de esquizofrenia que resultou em internação hospitalar. Adultos com transtorno por uso de álcool, depressão grave, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo foram excluídos.

Nos três ensaios, 610 indivíduos foram randomizados igualmente para receber xanomelina-trospium ou um placebo.

O menor ensaio incluiu 182 indivíduos, e o maior, 252. Todos os ensaios foram realizados em vários locais e concentrados nos Estados Unidos, embora um estudo tenha incluído muitos locais na Ucrânia. Notavelmente, os participantes do ensaio eram em sua maioria negros (mais de 58%) e do sexo masculino (mais de 69%).

O desfecho primário pré-especificado para os ensaios clínicos pivotais foi a mudança em relação à linha de base na Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), uma pontuação padronizada composta por 30 perguntas breves que avaliam a gravidade (de 1 = ausente a 7 = extrema) dos sintomas psicopatológicos positivos (por exemplo, alucinações), negativos (por exemplo, retraimento social) e gerais (por exemplo, ansiedade ou depressão) que caracterizam a esquizofrenia. A pontuação PANSS pode variar de 30 a 210, com pontuações mais altas indicando sintomas mais graves de esquizofrenia.

Todos os três ensaios mostraram que, após cinco semanas, os participantes dos grupos xanomelina-trospium e placebo apresentaram melhorias significativas nas pontuações PANSS. No entanto, os participantes que receberam o medicamento tiveram uma melhora maior, embora pequena, dos sintomas em relação à linha de base (em média, cerca de 8 a 12 pontos a mais do que aqueles no grupo placebo). É importante ressaltar que doses máximas mais baixas (100 mg de xanomelina e 20 mg de trospium) se mostraram igualmente eficazes que doses mais altas.

Para avaliar a segurança, a FDA analisou dados de cerca de 1.600 indivíduos que foram expostos a pelo menos uma dose de xanomelina-trospium; 340 desses indivíduos participaram dos

ensaio clínicos randomizados pivotais. De todos os indivíduos nas avaliações de segurança, apenas 145 foram expostos ao medicamento por 12 meses ou mais. Quatro óbitos foram observados, todos em indivíduos do grupo xanomelina-trospium. Dois óbitos estavam relacionados ao uso de metanfetamina e dois foram inexplicáveis; a FDA determinou que esses óbitos eram “improváveis” de estar relacionados à exposição aguda à xanomelina-trospium.

Os eventos adversos significativamente mais comuns no grupo xanomelina-trospium foram náuseas, vômitos, constipação, hipertensão e boca seca. Cada um desses efeitos adversos ocorreu em 5% a 19% dos pacientes que receberam xanomelina-trospium e em 0,6% dos que receberam placebo. As doenças metabólicas (por exemplo, ganho de peso ou colesterol alto) não diferiram significativamente entre os indivíduos nos grupos xanomelina-trospium e placebo. Retenção urinária, que em casos raros foi grave, foi observada em quase 4% de todos os indivíduos expostos à xanomelina-trospium.

O que você pode fazer

Se você sofre de sintomas graves de esquizofrenia ou está envolvido no cuidado ou apoio a um adulto com esquizofrenia, a xanomelina-trospium é um tratamento novo que você deve conhecer. Não inicie, interrompa ou altere seu regime de medicamentos antipsicóticos sem o envolvimento direto de um profissional de saúde mental qualificado.

Os ensaios clínicos com xanomelina-trospium duraram apenas cinco semanas e não compararam o medicamento com antipsicóticos de segunda geração. Por esses motivos e porque o medicamento tem contraindicações importantes e preocupações de segurança, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen classificou a xanomelina-trospium como Não Usar por Sete Anos.

Referências

1. Food and Drug Administration. News release: FDA approves drug with new mechanism of action for treatment of schizophrenia. September 26, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia?os=wtmb&ref=app>. Accessed January 6, 2025.
2. Xanomeline-trospium (Cobenfy) for schizophrenia. *The Medical Letter*. 2024;66(1715):177-8.
3. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. July 5, 2023.
4. *Ibid*.
5. Stroup TS, Marder S. Schizophrenia in adults: maintenance therapy and side effect management. *UpToDate*. June 27, 2024.
6. *Ibid*.
7. Vasani S, Padhy RK. Tardive Dyskinesia. *StatPearls*. April 24, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK448207/>. Accessed January 6, 2025.
8. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium chloride (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025. December 12, 2024.
9. *Ibid*.
10. Actavis Pharma. Label: trospium. August 2014. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8b8d434c-daa2-4bf2-bde6-3e59f81bd88b&type=display>. Accessed January 7, 2025.

11. Bristol Myers Squibb. Label: xanomeline-trospium chloride (COBENFY). September 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216158s000lbl.pdf. Accessed January 6, 2025.
12. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and traspium (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.
13. Food and Drug Administration. Approval letter for Cobenfy (NDA 216158). September 26, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2024/216158Orig1s000ltr.pdf. Accessed January 8, 2025.
14. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and traspium (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.