

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

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

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



Volume 3, Edição 2, Agosto 2026



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: fevereiro, maio, agosto e novembro.

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

AlbínChaves, Costa Rica

Rogelio A. Fernández Argüelles, México

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América

Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Carolina Maria Xaubet Olivera

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica

José Humberto Duque, Colombia

Carlos Durán, Ecuador

Juan Erviti, España

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

Ricardo Martínez, Argentina

Peter Maybarduk, Estados Unidos

Luis Carlos Saíz, España

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Kenia

Claudia Vaca, Colombia

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:

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(3)

Novidades sobre a Covid-19

Coadministração de vacina de mRNA contra a COVID-19 e vacina contra a influenza: nenhum sinal de segurança relevante <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 22.	1
Gravidez e vacinas de mRNA contra a COVID-19 autorizadas na União Europeia (continuação) <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 50.	1

Solicitações e Recolhimento do Mercado

Relatório da RACIM: atualização sobre medicamentos recolhidos por motivos de segurança em outros países e a sua permanência na Argentina Brizuela, M. Caffaratti, M. Cañas, D.E. Domosbian, E. Giraudo, A.M. González, A. Lorenzo, C. Manassero et al.	2
Levamisol. Recolhimento de medicamentos que contêm levamisol <i>Agência Europeia de Medicamentos</i> , 26 de março de 2026	3

Solicitações e Alterações na Rotulagem/Ficha Técnica

Ácido valpróico. Depakene®: tribunal de recurso decide sobre a responsabilidade do Estado francês <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 307	4
Analgésicos opioides. FDA: revisão da rotulagem de medicamentos opioides para a dor, com vista a reforçar os alertas sobre os riscos de superdosagem e dependência. <i>Worst Pills Best Pills</i> , janeiro de 2026	5
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS): a Public Citizen solicita ao FDA a atualização das advertências sobre o uso de antidepressivos durante a gravidez. <i>Worst Pills, Best Pills</i> , fevereiro de 2026	7
Metotrexato semanal: avaliação de medidas de minimização de risco solicitadas pela Agência Europeia de Medicamentos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 305-307	9
Solução oral de risperidona em crianças: superdosagens causadas por seringas orais inadequadas <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 17-18	11
Terapia hormonal. A idade da paciente e o momento do tratamento podem afetar os riscos cardiovasculares da terapia hormonal da menopausa <i>Worst Pills, Best Pills</i> , março de 2026	12

Reações Adversas

Anticorpos monoclonais na asma: anafilaxia fatal <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 304	14
Antipsicóticos. Fármacos que podem causar parkinsonismo <i>Worst Pills, Best Pills</i> , fevereiro de 2026	15
Cabergolina: distúrbios fibróticos e doença valvular cardíaca <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 23	16
Carbonato de cálcio na gravidez: hipercalcemia grave <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 302	17
Esteróides anabolizantes androgênicos: eventos cardíacos e tromboembolismo venoso <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 52	18
Fluoroquinolonas: aneurisma e dissecção da aorta (continuação) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 303	18
Lítio: insuficiência renal <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 53	19
Nirsevimabe. Efeitos adversos do nirsevimabe: dados limitados após uma temporada de uso em lactantes <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 20-22	20

Paracetamol em pacientes com 65 anos ou mais: efeitos adversos semelhantes aos dos AINEs <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 24	22
Vacinas contra o vírus sincicial respiratório (VSR): síndrome de Guillain-Barré <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 24	22
Precauções	
Lecanemabe. Recomenda monitoramento por ressonância magnética mais precoce para pacientes com Alzheimer que usam lecanemabe (Leqembi®) <i>Worst Pills, Best Pills</i> , fevereiro de 2026	23
Vacina RSVPreF em mulheres grávidas: riscos significativos <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 21.	24
Outros temas relacionados com a Farmacovigilância	
Alerta epidemiológico: Uso indevido de medicamentos agonistas do receptor GLP-1 e suas considerações para a Região das Américas <i>Organización Panamericana de la Salud</i> , 27 de fevereiro de 2026	24
Rumo a melhores cuidados ao paciente: medicamentos a evitar em 2026 <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 54 (1)- 54 (12)	25

Novidades sobre a Covid-19

*

Coadministração de vacina de mRNA contra a COVID-19 e vacina contra a influenza: nenhum sinal de segurança relevante (*Co-administration of an mRNA COVID-19 vaccine and an influenza vaccine: no notable safety signal*)

Prescrire International 2026; 35 (277): 22.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2022, com base em evidências provenientes de um estudo epidemiológico dos Estados Unidos da América (EUA), a administração simultânea de vacina de mRNA contra a COVID-19 e vacina contra a influenza pareceu aumentar ligeiramente o risco de efeitos adversos locais e sistêmicos na semana seguinte, em comparação com a administração isolada da vacina contra a COVID-19.

No entanto, em 2021, num ensaio clínico randomizado britânico, não foi demonstrada qualquer diferença na incidência de reações sistêmicas nos 7 dias seguintes entre os participantes que receberam a vacina contra a influenza ou placebo em coadministração com a vacina contra a COVID-19 [1].

Em 2024, os resultados de outro ensaio comparativo randomizado foram consistentes com o estudo epidemiológico.

Este ensaio foi realizado nos EUA entre 2021 e 2023, com 335 adultos e crianças com 5 anos ou mais.

Após a randomização, os participantes receberam, em simultâneo com *tozinameran* ou *elasmeran* (ou adaptações posteriores), uma dose da vacina contra a influenza (seguida, 8 a 15 dias depois, por uma dose de solução salina), ou uma dose de solução salina (seguida, 8 a 15 dias depois, por uma dose da vacina contra a influenza).

A equipe que realizou as administrações tinha conhecimento de qual substância estava sendo injetada — vacina ou placebo.

As injeções intramusculares foram administradas num braço para a vacina de mRNA contra a COVID-19 e no outro para a vacina contra a influenza ou a solução salina utilizada como placebo.

Durante a semana seguinte às injeções, reações locais no local da injeção e reações sistêmicas (febre, calafrios, mialgia, artralgia, dor de cabeça, fadiga, náusea, vômito, diarreia) pareceram ser ligeiramente mais frequentes com a coadministração, sem que se verificasse, no entanto, um aumento das reações graves [2].

Nem foi identificado nenhum sinal de segurança digno de nota após a administração simultânea de uma vacina de mRNA contra a COVID-19 associada à vacina contra a gripe, com base em dados de dois bancos de dados de monitoramento epidemiológico dos Estados Unidos da América - EUA (Vaccine Adverse Event Reporting System e Vaccine Safety Datalink) [2].

©Prescrire Traduzido de Rev Prescrire outubro de 2025
Volume 45 N° 504 • Página 754.

Referências

1. Prescrire Rédaction “Administrer en même temps un vaccin covid-19 à ARN messenger et un vaccin gripe: quels effets indésirables?” *Rev Prescrire* 2022; 32 (470): 911-912.
2. Walter EB et al. “Safety of simultaneous vs sequential mRNA COVID-19 and inactivated influenza vaccines: A randomized clinical trial” *JAMA Netw Open* 2024; 7(11): e2443166.

Gravidez e vacinas de mRNA contra a COVID-19 autorizadas na União Europeia (continuação)

(*Pregnancy and mRNA COVID-19 vaccines authorised in the European Union [continued]*)

Prescrire International 2026; 35 (278): 50

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Ao longo de 2021, observou-se que a infecção pelo Sars-CoV-2 em gestantes levou a um excesso de COVID-19 grave e a complicações maternas e neonatais por vezes fatais. Em meados de 2022, com base em dados epidemiológicos de dezenas de milhares de gestantes e centenas de relatos, considerou-se útil vacinar as gestantes com *tozinameran*, sobre o qual havia mais informações disponíveis do que sobre o *elasmeran*. Nenhum sinal de segurança havia sido observado após tal exposição durante a gravidez [1,2].

Qual é a situação em meados de 2025? Os principais dados adicionais identificados pela nossa pesquisa bibliográfica atualizada são apresentados a seguir.

Dados epidemiológicos: menos casos de COVID-19 grave e menos hospitalizações em gestantes vacinadas. Em 2024, uma revisão sistemática com meta-análise incluiu 177 estudos em um total de quase 639.000 gestantes que haviam recebido uma vacina contra a COVID-19, na maioria dos casos (154 estudos), uma vacina de RNA mensageiro (mRNA). Em comparação com gestantes não vacinadas, a vacinação contra a COVID-19 levou a uma redução estatisticamente significativa

nas mortes intrauterinas durante o primeiro ou segundo trimestre de gravidez (risco relativo [RR] 0,2; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,1-0,4) e no terceiro trimestre (RR 0,3; IC95% 0,1-0,8). Também reduziu a incidência de infecção grave pelo Sars-CoV-2, hospitalização e novas infecções tanto nas mães quanto nas crianças [3].

Relatos de efeitos adversos na França: nenhum sinal de segurança. Na França, o 13.º relatório do inquérito nacional de farmacovigilância para as vacinas contra a COVID-19 (tipos não especificados), cobrindo o período de janeiro de 2023 a fevereiro de 2024, registou 17 relatos de efeitos adversos em gestantes vacinadas, ou seja, um total de 862 relatos desde o início do inquérito em meados de 2021. Nenhum sinal de segurança digno de nota foi detectado. O comité de farmacovigilância da Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) foi favorável ao encerramento do inquérito para essas vacinas, mas com "a necessidade de continuar a monitorização de casos notáveis utilizando a metodologia padrão de seguimento de farmacovigilância" (tradução nossa) [4,5]. Este relatório não mencionou nenhum novo caso de síndrome de

Hellp (uma das complicações da pré-eclâmpsia), efeito adverso que estava sujeito a monitorização [2].

Dados epidemiológicos: nenhum sinal de segurança digno de nota, independentemente do trimestre de administração.

Nenhum sinal digno de nota foi detectado entre os dados epidemiológicos publicados, muito extensos, sobre milhares de gestantes, vacinadas com vacinas de mRNA contra a COVID-19 na maioria dos casos.

Durante o primeiro trimestre, os dados abrangem cerca de 119.000 gestantes expostas e não demonstram nenhum aumento do risco global de malformações ou aborto espontâneo em comparação com o das gestantes não vacinadas. Além disso, os dados abrangendo vários milhares de mulheres vacinadas durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez não demonstraram nenhum sinal digno de nota de morte intrauterina, parto prematuro, baixo peso ao nascer, índice de Apgar inferior a 7 aos 5 minutos, admissão de recém-nascidos em unidade de cuidados intensivos, dificuldade respiratória ou morte perinatal [1-3, 8, 9].

NA PRÁTICA. Nenhum sinal de segurança digno de nota.

Em meados de 2025, os dados muito extensos ainda não demonstram nenhum sinal de segurança digno de nota em crianças expostas in útero a vacinas de mRNA contra a COVID-19.

©Prescrire Traduzido de Rev Prescrire outubro de 2025, volume 45, n.º 504 • Página 755.

Pesquisa Bibliográfica até 10 de maio de 2025

1. Prescrire Rédaction "Grossesse et vaccins COVID-19 à ARN messenger tozinameran (Comirnaty®) et élasoméran (Spikevax®): suite" Rev Prescrire 2022; 42 (467): 666-668.
2. Prescrire Editorial Staff "Messenger RNA COVID-19 vaccines tozinameran (Comirnaty®) and elasomeran (Spikevax®) during pregnancy" Prescrire Int 2022; 31 (238): 157-159.
3. Ciapponi A et al. "Safety and effectiveness of COVID-19 vaccines during pregnancy: A living systematic review and meta-analysis" Drug Saf 2024; 47 (10): 991-1010.
4. ANSM "Comité scientifique permanent reproduction grossesse allaitement - séance du 4 juin 2024 - Enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID-19 utilisés pendant la grossesse et l'allaitement". [acesso em 2024 ago 8]. 7 p.
5. CRPV Lyon - CRPV Toulouse "Enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes et allaitantes" Relatório n.º 13, 24 de fevereiro de 2023 a 23 de fevereiro de 2024: 6 p.
6. Woestenbergh PJ et al. "Maternal first trimester COVID-19 vaccination and risk of major non-genetic congenital anomalies" Birth Defects Res 2023; 115 (18): 1746-1757 + apêndice: 4 p.
7. Bernard C et al. "Exposition in utero aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 durant le 1er trimestre de la grossesse et risque de malformation congénitale: une étude de cohorte nationale" J Epidemiol Popul Health 2025; 73 (suppl. 1): 25-26 (resumo 121).
8. "Sinovac Coronavac, Sinopharm COVID-19 vaccine". In: "Reprotox". reprotox.org [acesso em 2024 dez 3]. 14 p.
9. Berghella V et al. "COVID-19: Overview of pregnancy issues" UpToDate. www.uptodate.com. [acesso em 2025 jun 3]: 42 p.

Solicitações e Recolhimento do Mercado

Relatório da RACIM: atualização sobre medicamentos recolhidos por motivos de segurança em outros países e a sua permanência na Argentina (*Informe RACIM: Actualización sobre medicamentos retirados por motivos de seguridad en otros países y su permanencia en Argentina*).

A. Brizuela, M. Caffaratti, M. Cañás, D.E. Domosbian, E. Giraudo, A.M. González, A. Lorenzo, C. Manassero et al. Rede Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM), março de 2026.

http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2026/03/Informe-RACIM-2026-Medic_retirados_permanencia_Arg.pdf

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(3)

Introdução. A partir da RACIM, solicitou-se à ANMAT a revisão de fármacos com problemas de segurança e que foram retirados da comercialização noutros países. A solicitação da RACIM surgiu da publicação em 2022 do artigo de Buschiazzi e colaboradores, de um relatório da Rede de dezembro de 2022 e, em abril de 2023, foi enviada uma nota dirigida à Direção de Avaliação e Registo de Medicamentos da ANMAT.

Finalmente, a solicitação foi formalizada em agosto do mesmo ano por meio do processo: EX-2023-95571036-APN-DGA#ANMAT. Paralelamente, foi publicado um artigo com uma atualização de medicamentos retirados noutros países até ao ano de 2023 inclusive. Até a data do presente relatório, a ANMAT não comunicou oficialmente os resultados das avaliações dos fármacos questionados à RACIM, nem tomou ações regulatórias a esse respeito.

Dados atualizados em fevereiro de 2026. Em fevereiro de 2026, são 19 os princípios ativos encontrados em 58 especialidades medicinais comercializadas na Argentina que aguardam uma revisão da Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT). Trata-se de medicamentos que foram retirados do mercado noutros países devido aos seus efeitos adversos graves, de acordo com a bibliografia citada.

Alguns exemplos da permanência no mercado argentino dos princípios ativos desde a sua retirada em algum dos países referenciados incluem a *di-hidroestreptomicina* com 55 anos de permanência, ou o *ácido gadopentético* intravenoso com 7 anos (Figura 1).

Os princípios ativos que permanecem no mercado argentino, tais como a *benzocaína*, *clofibrato*, *cumarina* e *domperidona injetável* (Tabela 1). Por outro lado, as especialidades medicinais cujos princípios ativos já não são comercializados na Argentina, como a *acetanilida*, *caproato de hidroxiprogesterona* e *hidroxietilamido* (Tabela 2).

No caso da *fenazona*, *fenoltaleína*, *nitrofurazona* e *pectina*, alguns laboratórios cancelaram os certificados e outros não, pelo que continuam a existir outras especialidades medicinais no mercado argentino. Isto evidencia a necessidade de ações regulatórias tomadas em tempo útil.

A RACIM é integrada por diversos centros de informação de medicamentos de universidades e colégios profissionais da Argentina, como o CIME-FFyB-UBA e o CIME-FCQ-UNC. A informação fornecida tem como fim promover o uso racional do medicamento e destina-se a profissionais da saúde e ao público. **Você pode continuar a leitura no link do cabeçalho.**

Levamisol. Recolhimento de medicamentos que contêm levamisol

(Levamisole-containing medicinal products – referral)

Agência Europeia de Medicamentos, 26 de março de 2026.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/levamisole-containing-medicinal-products>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(3)

- **A Agência Europeia de Medicamentos recomenda a retirada das autorizações de introdução no mercado para medicamentos que contêm levamisol**
- **Leucoencefalopatia confirmada como efeito secundário grave do levamisol**

Em 26 de março de 2026, o CMDh¹ aprovou a recomendação do Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) no sentido de retirar do mercado da União Europeia (UE) os medicamentos que contêm *levamisol*. Esta decisão surge na sequência de uma revisão à escala da UE que concluiu que os benefícios destes medicamentos já não são superiores aos seus riscos no tratamento das infeções por parasitas em adultos e crianças.

A revisão confirmou que a leucoencefalopatia é um efeito secundário raro, mas grave, do *levamisol*. A leucoencefalopatia danifica a matéria branca do cérebro, constituída por fibras nervosas cobertas de mielina, uma camada protetora que permite comunicação eficiente entre as diferentes partes do cérebro. Esta patologia pode ser debilitante e potencialmente fatal se não for tratada, e o seu diagnóstico é complexo.

As informações revistas pelo PRAC mostraram que a leucoencefalopatia pode ocorrer após uma dose única de *levamisol* e que os sintomas podem desenvolver-se até vários meses após o tratamento. A revisão não identificou quaisquer medidas para reduzir o risco nem qualquer grupo de pessoas que possa estar em maior ou menor risco. Além disso, estão autorizados outros medicamentos na UE para o tratamento de infeções por parasitas. Dado que os medicamentos com *levamisol* são utilizados no tratamento de infeções rápidas por parasitas e que a leucoencefalopatia induzida pelo *levamisol* é uma condição grave com início imprevisível, o PRAC concluiu que os benefícios dos medicamentos com *levamisol* já não são superiores aos riscos e recomendou a retirada das respetivas autorizações de introdução no mercado na UE.

A recomendação do PRAC baseia-se na avaliação de novos dados recolhidos por meio da monitorização contínua da segurança dos medicamentos autorizados na UE. Estes incluíram notificações de casos graves de leucoencefalopatia e desmielinização do sistema nervoso central (perda de mielina no cérebro e na medula espinal) após a utilização de *levamisol*, bem como uma revisão da literatura científica publicada. O PRAC também teve em consideração os contributos de um painel de peritos independentes em doenças infecciosas e neurologistas, bem como da Organização Mundial da Saúde (OMS).

¹ O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Liechtenstein e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE.

A EMA monitoriza continuamente a segurança dos medicamentos autorizados na UE. Quando novas evidências demonstram que os riscos de um medicamento podem ser

superiores aos seus benefícios, a Agência atua para proteger a saúde pública. A recomendação de retirar os medicamentos que contêm *levamisol* reflete o compromisso da EMA de assegurar que os medicamentos disponíveis na UE cumprem normas sólidas de segurança, eficácia e qualidade.

Informações para os doentes

- A EMA recomendou que os medicamentos que contêm *levamisol* sejam retirados do mercado da UE. Em alguns países da UE, estes medicamentos estão autorizados para o tratamento de infeções por parasitas.
- Uma revisão efetuada pelo PRAC da EMA confirmou que os medicamentos que contêm *levamisol* podem causar leucoencefalopatia, um efeito secundário grave que danifica partes do cérebro.
- Estão disponíveis outros medicamentos na UE para o tratamento de infeções por parasitas.
- As pessoas que tenham sido tratadas com medicamentos que contêm *levamisol* devem procurar imediatamente aconselhamento médico se desenvolverem fraqueza muscular, dificuldade em falar, confusão ou dificuldade em controlar os movimentos.
- Estes sintomas podem ocorrer após uma dose única de *levamisol* e podem desenvolver-se até vários meses após o tratamento com um medicamento com *levamisol*.
- Se tiver perguntas sobre o seu tratamento ou sobre o tratamento prévio ou atual do seu filho com um medicamento que contenha *levamisol*, contacte o seu médico.

Informações para os profissionais da saúde

- A EMA recomendou que os medicamentos que contêm *levamisol* sejam retirados do mercado da UE. Em alguns países da UE, estes medicamentos estão autorizados como anti-helmínticos.
- Uma revisão efetuada pelo PRAC da EMA confirmou que o *levamisol* pode causar leucoencefalopatia, uma reação adversa grave com início imprevisível.
- Os sintomas de leucoencefalopatia podem ocorrer após uma dose única de *levamisol* e podem desenvolver-se até vários meses após o tratamento.
- Em doentes com leucoencefalopatia associada ao *levamisol*, os sintomas neurológicos variam em função da localização das lesões e podem incluir fraqueza muscular, insuficiência linguística, disfunção cognitiva, ataxia e dores.
- Outros tratamentos anti-helmínticos estão autorizados na UE.
- A recomendação da EMA baseia-se numa análise à escala da UE das notificações espontâneas de leucoencefalopatia e desmielinização do sistema nervoso central na sequência da utilização de *levamisol*, quer na sua indicação autorizada,

quer no contexto da utilização não contemplada na rotulagem, da utilização indevida ou da exposição acidental, numa revisão da literatura científica e no contributo de um painel de peritos independentes em doenças infecciosas e neurologia.

- Será enviada uma comunicação dirigida aos profissionais da saúde (CDPS) para os profissionais da saúde relevantes e publicada numa [página](#) no sítio web da EMA.

Informações adicionais sobre o medicamento

O *levamisol* é um anti-helmíntico, um medicamento utilizado em adultos e crianças para tratar infeções causadas pelos seguintes parasitas: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* e *Trichostrongylus colubriformis*. O *levamisol* funciona principalmente por meio da estimulação dos receptores nicotínicos da acetilcolina, proteínas presentes na superfície das células nervosas dos parasitas. Isto conduz à paralisia rápida dos músculos do parasita, impedindo o movimento e permitindo a sua expulsão do intestino da pessoa infetada. Os medicamentos para uso humano que contêm *levamisol* estão disponíveis na forma de comprimidos a tomar por via oral, geralmente como uma dose única. Estão autorizados na

Hungria, na Lituânia, na Letônia e na Romênia sob os nomes comerciais Decaris e Levamisol Arena.

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm *levamisol* foi iniciada a pedido da agência de medicamentos romena (NAMMDR), nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#). A revisão foi realizada pelo PRAC, o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou uma recomendação. Uma vez que todos os medicamentos que contêm *levamisol* foram autorizados por meio de procedimentos nacionais, a recomendação do PRAC foi enviada ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição em 26 de março de 2026. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Liechtenstein e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados através de procedimentos nacionais em toda a UE. Uma vez que o CMDh adotou a sua posição por consenso, a recomendação do PRAC será diretamente aplicada pelos Estados-Membros onde os medicamentos estão autorizados, de acordo com um calendário acordado.

Solicitações e Alterações na Rotulagem/Ficha Técnica

Ácido valpróico. Depakene®: tribunal de recurso decide sobre a responsabilidade do Estado francês

(Ácido valpróico. Depakine®: appeal court rules on the liability of the French state)

Prescrire International 2025; 34 (276): 307

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

No início de 2025, numa decisão sobre um conjunto de processos de recurso interpostos contra o Estado francês, o juiz atribuiu ao Estado uma parcela maior de responsabilidade pelos danos sofridos pelas vítimas do *ácido valpróico*.

Em janeiro de 2025, num processo de recurso que reuniu quatro casos movidos por vítimas de danos causados pelo uso de *ácido valpróico* (Depakene®) durante a gravidez, o Tribunal Administrativo de Recurso de Paris confirmou a responsabilidade do Estado ao decidir que a Agência Nacional de Segurança do Medicamento e dos Produtos de Saúde (ANSM) falhou no cumprimento das suas obrigações de fiscalização das informações fornecidas aos profissionais da saúde e aos pacientes [1].

Em diversas ocasiões, no que respeita às crianças nascidas entre 1999 e 2009, a ANSM tardou em atualizar os resumos das características do produto (RCPs) e os folhetos informativos destinados aos pacientes do Depakene® para incluir o risco de malformações e perturbações do desenvolvimento neuropsicológico associados ao uso desse medicamento durante a gravidez.

Os elementos da decisão do tribunal de primeira instância impugnados pelos reclamantes incluíam a fixação da parcela de responsabilidade do Estado em apenas 40%, sendo o restante atribuído à empresa farmacêutica Sanofi e aos prescritores [1-5].

Para duas famílias de vítimas, o tribunal de recurso divergiu da decisão do tribunal de primeira instância ao atribuir à ANSM uma parcela de responsabilidade de 100%.

Em ambos os casos, o tribunal considerou que a Sanofi não tinha culpa, com fundamento no facto de as propostas de modificação do RCP e do folheto informativo da empresa farmacêutica terem sido rejeitadas pela ANSM. Tampouco encontrou qualquer indício de que os médicos tivessem falhado no seu dever de informar os pacientes [2,5].

O tribunal de recurso introduziu elemento essencial à análise do nexo de causalidade entre a falta e o dano (tradução nossa) nesses quatro casos. Embora não tenha negado os graves danos atribuíveis ao ácido valpróico, decidiu que a insuficiência de informação no RCP e no folheto informativo privou as vítimas da oportunidade de evitar danos.

O juiz estimou essa perda de oportunidade entre 25% e 90%, conforme a vítima, considerando a possibilidade de as mães em causa, à época, terem evitado os riscos ao optarem por não engravidar, por interromper a gravidez ou por mudar para um tratamento alternativo, levando em conta, nomeadamente: o estado do conhecimento científico, as alternativas terapêuticas disponíveis, eventuais tratamentos anteriores sem êxito e os efeitos adversos das alternativas terapêuticas durante a gravidez [1-5].

Essa decisão do tribunal administrativo não isenta a Sanofi, em nenhuma medida, da sua parcela de responsabilidade por esse desastre de saúde pública [6].

Traduzido de *Rev Prescrire* outubro de 2025 Volume 45 n.º 504 • Página 789.

Referências

1. Cour administrative d'appel de Paris "Exposition à la Dépakine pendant la grossesse" 14 January 2025: 2 pages.
2. "Arrêt n° 21PA01990": 22 pages.
3. "Arrêt n° 21PA02510": 17 pages.
4. "Arrêt n° 21PA04398": 20 pages.
5. "Arrêt n° 21PA04849": 20 pages.
6. "Depakine": mother who sounded the alarm finally receives compensation" *Prescrire Int* 2025; 34 (274): 249.

Analgésicos opioides. FDA: revisão da rotulagem de medicamentos opioides para a dor, com vista a reforçar os alertas sobre os riscos de superdosagem e dependência.

(*Analgésicos opioides. FDA: Revise Opioid Pain Medication Labeling to Emphasize Risks of Overdose and Addiction.*)
Worst Pills Best Pills, janeiro de 2026.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em julho de 2025, a Food and Drug Administration (FDA) exigiu mudanças na rotulagem de segurança de todos os medicamentos opioides para dor para esclarecer melhor os riscos de overdose e de vício associados ao uso prolongado desses produtos.

Embora as mudanças na rotulagem melhorem a versão anterior, elas ficam aquém das alterações que o FDA deveria ter exigido. Além disso, embora já estejam com anos de atraso, as mudanças na rotulagem ainda não foram totalmente implementadas.

Contexto

Opioides como *morfina* (MS Contin® e genéricos), *codeína* (apenas genéricos), *oxicodona* (Oxycontin®, Roxicodone®, Roxybond®, Xtampza® ER e genéricos) e *hidrocodona* (Hysingla® ER e genéricos) são fármacos orais ou injetáveis para analgesia aguda, incluindo o alívio da dor e a sedação essenciais para a anestesia cirúrgica.

Os opioides também são altamente viciantes [1]. Em 2024, aproximadamente 4,5 milhões de adultos nos Estados Unidos sofriam de transtorno por uso de opioides (OUD [2], na sigla em inglês); as overdoses de opioides resultaram em cerca de 55.000 mortes [3]. O quadro abaixo mostra os critérios diagnósticos padrão para OUD.

Em 2012, a organização Physicians for Responsible Opioid Prescribing solicitou ao FDA a revisão dos rótulos de opioides para indicar o uso apenas para dor intensa e para estabelecer doses diárias máximas de 100 miligramas equivalentes de morfina e duração máxima do tratamento de 90 dias [4]. A Public Citizen e outros grupos foram copeticionários.

Em 2013, o FDA exigiu que os fabricantes de opioides realizassem estudos pós-comercialização que abordassem o uso indevido, o vício e a overdose relacionados ao uso clínico de produtos opioides [5]. Em 2016, informações sobre vício foram adicionadas à rotulagem exigida pelo FDA para medicamentos opioides para dor. Em 2019, informações sobre danos graves que podem resultar da interrupção abrupta do uso de opioides (abstinência fisiológica e sofrimento psicológico) foram adicionadas aos rótulos dos medicamentos.

Em 2020, a rotulagem foi revisada para incentivar os médicos a prescreverem concomitantemente naloxona (Kloxxado®, Narcan®, Rextityd®, RiviRox® e genéricos), um medicamento que pode reverter uma overdose ao se ligar aos receptores opioides no cérebro, bloqueando assim os efeitos de outros opioides. Em 2023, foram adicionadas informações sobre os riscos do tratamento com opioides em altas doses e de longa duração, incluindo novos avisos sobre hiperalgesia (hipersensibilidade à dor).

Estudos que fundamentam as revisões de rótulos de 2025

As revisões de 2025 na rotulagem de medicamentos opioides para dor basearam-se na revisão de vários estudos anteriores e foram apoiadas pelos resultados de dois estudos que o FDA exigiu há mais de uma década [6]. Um estudo mandatado pelo FDA focou nos riscos de uso indevido e vício, e o outro no risco de overdose. Em maio de 2025, o FDA convocou um comitê consultivo para discutir os resultados desses estudos há muito aguardados [7].

O estudo sobre uso indevido e vício foi uma revisão observacional prospectiva de aproximadamente 2.200 adultos (de 18 a 79 anos) que compraram prescrições de opioides e foram acompanhados entre 2017 e 2021 em dez locais de oito estados dos EUA, incluindo Califórnia, Flórida, Michigan e Pensilvânia [8].

Os participantes não podiam ter doenças terminais e deveriam estar inscritos em um plano de saúde ou sistema de saúde com registros completos por pelo menos 12 meses antes e depois de iniciarem o uso de opioides.

Durante os 12 meses após o início do tratamento com opioides de longa duração, 3,4% a 5,8% dos pacientes receberam um novo diagnóstico de OUD. Essas porcentagens foram marcadamente superiores à prevalência de aproximadamente 1,8% de OUD na população geral [9].

Aos 12 meses, cerca de 23% dos usuários de opioides de longo prazo desenvolveram "uso indevido de opioides", definido como o uso de opioides para um "propósito terapêutico inadequadamente fora das instruções do rótulo ou de uma forma diferente da prescrita..." [10]. O uso indevido de opioides é preocupante porque sugere um OUD latente ou emergente.

Critérios para o Diagnóstico do Transtorno por Uso de Opioides

O transtorno por uso de opioides é diagnosticado se pelo menos dois dos 11 sinais seguintes forem evidentes em um período de 12 meses [11]:

- Os opioides são frequentemente tomados com mais frequência ou em quantidades maiores do que o pretendido.
- Muitas tentativas infrutíferas foram feitas para reduzir o uso.
- Muito tempo é gasto na obtenção de opioides ou na recuperação do uso de opioides.
- O paciente sente desejo intenso (fissura) por opioides.

- O uso recorrente leva ao descumprimento de responsabilidades/papéis no trabalho, na escola ou em casa.
- Uso contínuo apesar de problemas interpessoais relacionados a esse uso.
- Atividades importantes (profissionais, sociais, recreativas) são interrompidas devido ao uso de opioides.
- Uso recorrente em situações fisicamente perigosas.
- Uso contínuo apesar do conhecimento de danos físicos e psicológicos.
- Aumento da tolerância (necessidade de uma dose maior para atingir o mesmo efeito).
- Ocorrência de sintomas de abstinência (efeitos adversos com a redução do opioide).

O estudo de overdose foi uma revisão retrospectiva do uso de analgésicos opioides de 2006 a 2016 [12]. Os participantes estavam inscritos em planos de saúde comerciais ou no Medicaid por pelo menos nove meses antes de entrarem no estudo. Os usuários de opioides foram selecionados dessa população se tivessem tido um período de pelo menos seis meses livre de opioides antes de iniciar o uso prolongado para dor crônica, e uso de opioides por pelo menos 70 dias durante um período de 90 dias.

O acompanhamento por até cinco anos de aproximadamente 220.000 pacientes revelou novas overdoses de opioides em 1,5% a 4% da população, com cerca de 17% dessas overdoses resultando em morte. As overdoses foram mais prováveis em participantes com idade entre 18 e 24 anos e à medida que as quantidades cumulativas de opioides usados aumentavam. Como menos de um quinto da população foi acompanhada por cinco anos, a porcentagem de participantes com overdoses de opioides pode ter sido subestimada.

As mudanças na rotulagem exigidas pelo FDA

De acordo com o FDA, as mudanças na rotulagem incluem:

- (1) informações de risco mais claras, como um resumo dos resultados de estudos sobre os riscos estimados de vício, uso indevido e overdose durante o uso prolongado;
- (2) avisos mais fortes de que doses mais altas de opioides trazem riscos maiores e que esses riscos persistem ao longo do tempo;
- (3) a remoção de termos que poderiam ser mal interpretados como apoio ao uso de opioides para dor indefinidamente;
- (4) orientação de que opioides de liberação prolongada só devem ser considerados quando opioides de ação curta e outros tratamentos forem inadequados;
- (5) instruções sobre descontinuação segura; e
- (6) informações adicionais sobre naloxona e medicamentos que podem reverter uma overdose de opioide.

É incerto se as mudanças enfatizarão suficientemente os riscos de overdose e vício que ameaçam a vida, ou quantas pessoas sequer lerão as letras miúdas.

Uma limitação fundamental é que o FDA está exigindo apenas que as mudanças na rotulagem sejam feitas no interior de rótulos extensos, em vez do aviso em destaque (boxed warning) [13].

Atualmente, o aviso em destaque alerta sobre o vício e a overdose como "riscos" que "podem ocorrer", e não como riscos substanciais confirmados pelos estudos obrigatórios de pós-comercialização [14].

Além disso, as mudanças na rotulagem não incluem limites de dose diária e duração do tratamento, como o Health Research Group da Public Citizen e outros urgiram. Comentaristas especialistas criticaram as mudanças nos rótulos como "cortina de fumaça" que falham em alertar totalmente sobre os riscos e, além disso, falham em abordar a falta de evidências que apoiem o uso prolongado de opioides para dor crônica [15,16].

O que você pode fazer: Não use opioides para tratar a dor, a menos que seja grave e persistente. Consulte um médico qualificado sobre tratamentos para dor não farmacológicos (por exemplo, gelo ou fisioterapia) e não opioides (por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios). Se os tratamentos não farmacológicos e os medicamentos não opioides falharem, consulte um médico sobre opioides em dose e duração limitadas e sobre como reduzir os riscos de vício e overdose. Não interrompa nem altere a sua dose de opioide sem ajuda profissional clínica.

Referências

1. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(12):1185-1215.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2025). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2024 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP25-07-007, NSDUH Series H-60). Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt56287/2024-nsduh-annual-national-report.pdf>. Accessed November 17, 2025.
3. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. overdose deaths decrease almost 27% in 2024. May 14, 2025. <https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/releases/20250514.html>. Accessed November 4, 2025.
4. Physicians for Responsible Opioid Prescribing. Letter to the FDA regarding the regulation of opioid analgesics. July 25, 2012. <https://www.citizen.org/news/doctors-researchers-and-health-officials-call-on-fda-to-change-labels-on-opioid-painkillers-to-deter-misprescribing/>. Accessed November 17, 2025.
5. FDA briefing document. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DsARM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). May 5, 2025. <https://www.fda.gov/media/186254/download>. Accessed November 4, 2025.
6. FDA Safety Communication. FDA is requiring opioid pain medicine manufacturers to update prescribing information regarding long-term use. July 31, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-opioid-pain-medicine-manufacturers-update-prescribing-information-regarding-long-term>. Accessed November 4, 2025.
7. Abrams MT. Testimony before the joint FDA Drug Safety and Analgesic Drug Products Advisory Committees regarding long-term opioid use. May 5, 2025. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-joint-fda-drug-safety-and-analgesic-drug-products-advisory-committees-regarding-the-long-term-opioid-use/>. Accessed November 4, 2025.
8. FDA briefing document. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DsARM) Advisory Committee and Anesthetic and

- Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). May 5, 2025. <https://www.fda.gov/media/186254/download>. Accessed November 4, 2025.
9. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2025). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2024 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP25-07-007, NSDUH Series H-60). Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt56287/2024-nsduh-annual-national-report.pdf>. Accessed November 17, 2025.
10. FDA briefing document. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DsaRM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). May 5, 2025. <https://www.fda.gov/media/186254/download>. Accessed October 31, 2025.
11. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain – United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(3):1-95.
12. FDA briefing document. Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DsaRM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC). May 5, 2025. <https://www.fda.gov/media/186254/download>. Accessed November 4, 2025.
13. FDA Safety Communication. FDA is requiring opioid pain medicine manufacturers to update prescribing information regarding long-term use. July 31, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-opioid-pain-medicine-manufacturers-update-prescribing-information-regarding-long-term>. Accessed November 4, 2025.
14. Purdue Pharma L.P. Label: oxycodone hydrochloride extended-release tablet (OXYCONTIN). December 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022272s048lbl.pdf. Accessed August 12, 2025.
15. Bicket MC, Bateman BT. Long-term opioid therapy for pain: What is known about harms-and still not known about benefits. *JAMA*. 2025 Sep 23;334(12):1057-1058.
16. Marino, R. FDA's opioid labeling initiative is smoke and mirrors—the administration has done little to nothing to meaningfully reduce overdoses. *Medpage Today*. August 25, 2025. <https://www.medpagetoday.com/opinion/toxicology-report/117145>. Accessed November 4, 2025.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS): a Public Citizen solicita ao FDA a atualização das advertências sobre o uso de antidepressivos durante a gravidez.

(Public Citizen Petitions FDA To Improve Pregnancy Warnings for Common Antidepressants)

Worst Pills, Best Pills, fevereiro de 2026.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 14 de novembro de 2025, a Public Citizen protocolou uma petição na Food and Drug Administration (FDA) instando a agência a exigir avisos de gravidez equilibrados e baseados em evidências nos rótulos de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (SRI): inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs) [1].

Exemplos de SSRIs incluem citalopram (CELEXA® e genéricos), fluoxetina (PROZAC® e genéricos), paroxetina (PAXIL® e genéricos) e sertralina (ZOLOFT® e genéricos). Exemplos de SNRIs incluem desvenlafaxina c (PRISTIQ e genéricos) e venlafaxina (EFFEXOR® XR e genéricos).

De acordo com um estudo financiado pelo FDA, pelo menos 6% das mulheres grávidas americanas são tratadas apenas com SSRIs, o que indica que pelo menos 215.000 fetos são expostos a esses antidepressivos durante a gravidez todos os anos nos Estados Unidos [2].

Notavelmente, o Health Research Group da Public Citizen designou quase todos os SSRIs como de **Uso Limitado** porque possuem um aviso em destaque sobre o risco aumentado de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens [3,4]. Essas drogas também estão associadas a outros efeitos adversos graves, incluindo convulsões, sangramento anormal e uma condição rara, mas potencialmente fatal, chamada síndrome serotoninérgica. Designamos todos os SNRIs como de **Uso Limitado** ou **Não Use**, dependendo de estarem associados a mais efeitos adversos do que medicamentos alternativos.

Sobre a serotonina e os SRIs

A serotonina é um neurotransmissor que aparece cedo no desenvolvimento fetal e desempenha um papel amplo no desenvolvimento do cérebro e de outros órgãos [5]. Acredita-se também que ela afete o humor, as emoções, o aprendizado, a memória, a atenção e o sono, entre outras funções. Mais de 98% da serotonina está presente fora do sistema nervoso

central e acredita-se que desempenhe um papel na regulação de processos fisiológicos essenciais, como o metabolismo do cálcio, o equilíbrio energético, o movimento gastrointestinal e a resistência vascular, entre muitas outras funções [6].

Os SRIs são fármacos psicotrópicos sintéticos que aumentam as concentrações extracelulares de serotonina ao bloquear seletivamente a reabsorção de serotonina no transportador de serotonina da membrana plasmática [7]. Esses fármacos são usados para tratar depressão, ansiedade e outras condições de saúde mental (como transtorno do pânico, fobias e transtorno obsessivo-compulsivo) [8].

Em 1987, o FDA aprovou o SSRI fluoxetina (PROZAC®, agora disponível como genérico). Desde então, a agência também aprovou outros SSRIs e SNRIs.

Os SRIs atravessam a placenta e são encontrados no líquido amniótico e nos tecidos fetais. A transferência placentária desses fármacos é geralmente substancial, de acordo com um estudo frequentemente citado que examinou as concentrações de SSRIs e do SNRI *venlafaxina* no cordão (plasma neonatal) e na mãe no nascimento e no terceiro dia após o parto [9].

Devido à sua alta permeabilidade placentária e ao potencial de modificar a sinalização da serotonina e aumentar os níveis de serotonina no cérebro e em outros órgãos, não é implausível que os SRIs possam afetar o desenvolvimento fetal [10].

Avisos de gravidez para SRIs solicitados pela Public Citizen [11]

Danos potenciais aos neonatos após o nascimento

A petição solicita avisos reforçados sobre o risco potencial da síndrome de má adaptação neonatal (PNAS, também conhecida como síndrome de abstinência neonatal). Esse risco refere-se aos sintomas de abstinência pós-natal observados em recém-nascidos expostos a SRIs no terceiro trimestre da gravidez.

A PNAS manifesta-se como uma constelação de reações adversas transitórias variáveis de natureza cardiovascular, respiratória, do sistema nervoso central, gastrointestinal ou motora [12]. Sinais específicos incluem problemas respiratórios, dificuldade de alimentação, vômitos, baixos níveis de açúcar no sangue, irritabilidade, choro constante, instabilidade de temperatura ou convulsões. Esses sinais podem ocorrer imediatamente após o nascimento.

Os avisos solicitados destacam que as evidências disponíveis sugerem que essa complicação afeta até 30% dos neonatos expostos a esses fármacos durante o terceiro trimestre. Há evidências de que a PNAS induzida por SRI pode ser dependente da dose e pode não se limitar às primeiras duas semanas após o nascimento.

Os avisos solicitados também recomendam aconselhar as gestantes que tomam SRIs a realizarem o parto em um hospital para garantir que o acompanhamento por especialistas em neonatologia esteja prontamente disponível no momento do parto, quando necessário.

Além disso, a petição solicita um novo aviso indicando que o uso concomitante de SRIs com benzodiazepínicos (fármacos sedativos; como o *diazepam* [VALIUM® e genéricos] ou outros depressores do sistema nervoso central no terceiro trimestre da gravidez deve ser evitado, pois pode exacerbar a PNAS em neonatos.

Equilibrando os benefícios e riscos do uso de SRI durante a gravidez

A depressão materna não tratada durante a gravidez está associada a efeitos negativos profundos na mãe e no bebê. Assim, a petição enfatizou que é importante tratar a doença mental materna (incluindo a depressão) sempre que ela ocorrer.

Embora alguns estudos em animais tenham associado a exposição pré-natal a SRI a problemas de neurodesenvolvimento (como depressão e ansiedade) na prole, a pesquisa em humanos ainda é limitada e inconclusiva sobre esse risco.

Portanto, a petição solicita ao FDA que exija que os fabricantes de SRI realizem um estudo abrangente de vigilância de segurança pós-comercialização para examinar os resultados a curto e longo prazo da exposição pré-natal a SRIs. Até que as evidências de tal estudo estejam disponíveis, é importante ter cautela com o uso de SRI durante a gravidez.

Portanto, para seguir o princípio da precaução da saúde pública, os rótulos dos produtos SRI precisam transmitir que o uso desses fármacos deve ser considerado na gravidez apenas se seus benefícios potenciais superarem seus riscos potenciais, levando em conta os riscos de doença mental não tratada, afirma a petição.

Essa abordagem estaria alinhada com as recomendações nas diretrizes clínicas do National Institute for Health and Care Excellence, que aconselham a interrupção gradual desses medicamentos durante a gravidez em casos de depressão leve a moderada [13].

Se o uso de antidepressivos durante a gravidez for considerado necessário pelas gestantes e seus médicos — especialmente em casos em que os SRIs foram usados antes da gravidez — o ideal é usar a menor dose eficaz pela menor duração para

minimizar a exposição fetal, acrescenta a petição. Além disso, é importante monitorar as gestantes e seus filhos com mais frequência.

Também é importante aconselhar as gestantes de SRI a não interromperem esses fármacos abruptamente, pois isso pode predispor-las a reações de abstinência graves ou a uma recaída de suas condições de saúde mental subjacentes, aumentando o risco de suicídio ou prejudicando sua capacidade de aderir ao pré-natal, de acordo com a petição. Os médicos devem fornecer cuidados de suporte às mães que decidirem descontinuar os SRIs durante a gravidez para evitar quaisquer complicações relacionadas.

A petição da Public Citizen foca exclusivamente no uso de SRIs durante a gravidez, e não na população em geral. A petição não foi de forma alguma influenciada pelas posições do movimento Make America Healthy Again (MAHA) ou por muitas das opiniões expressas no Pannel de Especialistas do FDA sobre SSRIs e Gravidez de 21 de julho de 2025. Assim como as muitas outras petições da Public Citizen ao FDA, esta petição fundamenta-se nas evidências de pesquisa disponíveis e visa exclusivamente a melhoria da saúde pública.

O Que Você Pode Fazer Se você tem uma condição de saúde mental, procure opções de tratamento não farmacêutico, como psicoterapia e atividade física, como tratamentos de primeira linha. Se você precisar de terapia antidepressiva e estiver grávida ou planejando engravidar, discuta este artigo com seu médico. Não pare de tomar SRIs sem consultar seu médico, pois esses medicamentos precisam ser descontinuados gradualmente sob supervisão médica para minimizar os sintomas de abstinência.

Referências

1. Public Citizen. Public Citizen petitions the FDA to require balanced, evidence-based pregnancy warnings for serotonin reuptake inhibitors. November 14, 2025. <https://www.citizen.org/article/public-citizen-petitions-the-fda-to-require-updated-pregnancy-warnings-for-serotonin-reuptake-inhibitors/>. Accessed November 18, 2025.
2. Andrade SE, Reichman ME, Mott K, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in women delivering liveborn infants and other women of child-bearing age within the U.S. Food and Drug Administration's mini-sentinel program. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(6):969-977.
3. Drug profile for SSRIs. Last reviewed July 31, 2025. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed November 18, 2025.
4. Missing warnings about 'persistent' sexual dysfunction in labeling of common antidepressants: Public Citizen sues FDA for failure to act. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1623>. Accessed November 18, 2025.
5. Terzić T, Kores Plesničar B. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) usage during pregnancy. *Psychiatr Danub*. 2021;33(part III):1171-1176.
6. Domingues RR, Wiltbank MC, Hernandez LL. Maternal serotonin: implications for the use of selective serotonin reuptake inhibitors during gestation. *Biol Reprod*. 2023;109(1):17-28.
7. Olivier JDA, Akerud H, Kaihola JL, et al. The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front Cell Neurosci*. 2013;7(May 21):73.
8. Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: Do we have now more definite answers related to prenatal exposure? *Birth Defects Res*. 2017;109(12):898-908.
9. Rampono J, Simmer K, Ilett KF, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(3):95-100.

10. Campbell KSJ, Collier AC, Irvine MA, et al. Maternal serotonin reuptake inhibitor antidepressants have acute effects on fetal heart rate variability in late gestation. *Front Psychiatry*. 2021;12(August 16):680177.
11. Public Citizen. Public Citizen petitions the FDA to require balanced, evidence-based pregnancy warnings for serotonin reuptake inhibitors. November 14, 2025. <https://www.citizen.org/article/public-citizen-petitions-the-fda-to-require-updated-pregnancy-warnings-for-serotonin-reuptake-inhibitors/>. Accessed November 17, 2025.
12. American Psychiatric Association. Perinatal mental and substance use disorder: White paper. 2023. <https://www.psychiatry.org/getmedia/344c26e2-cdf5-47df-a5d7-a2d444fc1923/APA-CDC-Perinatal-Mental-and-Substance-Use-Disorders-Whitepaper.pdf>. Accessed November 18, 2025.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline. Last updated February 11, 2020. www.nice.org.uk/guidance/cg192. Accessed November 18, 2025.

Metotrexato semanal: avaliação de medidas de minimização de risco solicitadas pela Agência Europeia de Medicamentos

(Weekly methotrexate: evaluation of risk minimization measures commissioned by the European Medicines Agency)

Prescrire International 2025; 34 (276): 305-307

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) encomendou recentemente a uma empresa privada a avaliação das medidas de minimização de risco que introduziu para reduzir erros relacionados com a administração de *metotrexato* em intervalos diários em vez de semanais. Verificou-se que o impacto dessas medidas foi, na melhor das hipóteses, modesto.

Estes resultados mostram que, em vez de depender de múltiplas formas de comunicação e de reforçar a vigilância entre profissionais de saúde e pacientes, o foco deve recair sobre medidas de segurança mais robustas, incorporadas diretamente nas embalagens e nos programas informáticos de prescrição e dispensação.

As agências reguladoras de medicamentos europeias não costumam realizar investigações aprofundadas sobre a eficácia das suas decisões. Isto torna a Estratégia de Impacto lançada em 2016 pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA particularmente relevante [1].

Como resultado, a EMA elaborou um relatório de 12 estudos que avaliaram o impacto de medidas para produtos contendo *codeína*, *valproato*, *metotrexato*, *ranitidina*, vetor de adenovírus e vacinas contra a COVID-19. Das 12 medidas estudadas, apenas duas foram consideradas eficazes na redução de riscos (*codeína* e *diclofenaco*) e duas foram consideradas parcialmente eficazes, com base no fato de terem tido um impacto reduzido (*hidroxizina* e *metotrexato*) (a) [2].

Metotrexato semanal: avaliação de medidas de prevenção de erros. No final de 2019, a Comissão Europeia homologou diversas recomendações emitidas pelo PRAC com o objetivo de reduzir o risco de erros relacionados com a administração diária de *metotrexato* em vez de semanal. Esses erros são regularmente notificados e têm consequências graves, por vezes fatais [3]. As medidas de minimização de risco incluíram a atualização do resumo das características do produto (RCP) para adicionar um aviso em destaque sobre o risco de erros de dosagem, um lembrete visual nas embalagens, um cartão do paciente anexado à embalagem e uma comunicação direta com os profissionais de saúde, que incluía um guia e, em alguns países, uma lista de verificação [3,4].

Para avaliar se havia alcançado seu objetivo de implementação de suas recomendações por mais de 80% das partes interessadas, a EMA contratou uma pesquisa à empresa IQVIA (b). Esta pesquisa transversal com médicos prescritores, farmacêuticos e pacientes em 5 países europeus (Alemanha, França, Grécia, Polónia e Suécia) foi realizada online de

fevereiro a abril de 2022. Embora cerca de 30 respostas tenham sido obtidas para cada categoria e país, totalizando 150 respondentes por categoria, as taxas de recusa foram muito elevadas (em média 96% dos médicos, 82% dos farmacêuticos e 59% dos pacientes) [4]. Considerando essa limitação, os principais resultados desta pesquisa são apresentados a seguir.

Eficácia decepcionante diante dos objetivos. No geral, os critérios pré-definidos para o sucesso não foram atingidos. Apenas 56% dos prescritores tinham conhecimento das medidas de minimização de risco, 42% conheciam a posologia semanal do *metotrexato* e 31% relataram aderir às recomendações. Os números equivalentes entre os farmacêuticos foram 18% para o conhecimento das medidas, 7% para o conhecimento da posologia e 50% para a adesão às recomendações. Entre os pacientes, 29% tinham conhecimento do risco, mas apenas 3% compreenderam a natureza do risco [4].

A análise detalhada das respostas, no entanto, mostra que quase todos os prescritores estavam cientes dos esquemas de dosagem e dos riscos relacionados ao *metotrexato* e que cerca de 71% deles anotaram o dia da administração do *metotrexato* em cada nova receita. É provável, no entanto, que os prescritores que responderam ao estudo estivessem mais interessados neste tópico e potencialmente mais propensos a explorar o conhecimento. Esse viés foi reconhecido pelos autores deste estudo de autorrelato [4].

Embora a maioria dos farmacêuticos estivesse ciente das informações e do lembrete visual na embalagem, apenas metade deles relatou registrar sempre ou frequentemente o dia de administração do *metotrexato*, com muitos assumindo que os pacientes ou cuidadores já tinham essa informação. Apenas cerca de um quarto dos farmacêuticos tinha conhecimento do cartão do paciente incluído na embalagem, que conta com um dispositivo de inviolabilidade que desencoraja a abertura no momento da dispensação [4].

Os pacientes que tinham conhecimento do cartão do paciente o consideraram útil para registrar o dia de administração semanal e para apresentá-lo a diferentes profissionais da saúde. A maioria dos pacientes, no entanto, não tinha clareza quanto aos demais propósitos do cartão, além de fornecer informações sobre os efeitos adversos relacionados à superdosagem [4].

Medidas progressivamente mais eficazes introduzidas na Suíça. Na Suíça, erros relacionados ao *metotrexato*, tanto no ambiente hospitalar quanto fora dele, continuavam sendo

notificados às autoridades de farmacovigilância, apesar da implementação de diversas medidas de minimização de risco, incluindo uma comunicação direta aos profissionais da saúde enviada em 2016 [5]. Uma pesquisa com farmacêuticos suíços realizada em janeiro de 2022 pela Fundação Suíça para a Segurança do Paciente constatou que 96% de 87 farmácias comunitárias e 71% de 47 farmácias hospitalares não recebiam nenhum alerta ao inserir uma dose diária de *metotrexato* em seu sistema informático (6). Em 2023, essa organização revisou suas recomendações anteriores, elaborando uma hierarquia de eficácia para as medidas preventivas, do mais fraco ao mais forte, adaptada ao sistema suíço [5-7]. As medidas consideradas fortes pela Fundação consistem em definir a dose semanal de *metotrexato* como padrão e configurar um alerta de bloqueio automático a ser gerado quando uma dose diária é inserida nos programas de prescrição e dispensação [7].

A situação na França. Após a decisão da Comissão Europeia, todos os produtos contendo metotrexato fornecidos em frascos multidose foram retirados do mercado francês até o final de 2023 [8]. Erros envolvendo a administração diária de *metotrexato* persistem apesar de uma nova comunicação emitida pela Agência Nacional de Segurança do Medicamento e dos Produtos de Saúde (ANSM) em 2022 [9]. Em julho de 2023, uma comparação do número de casos notificados às autoridades de farmacovigilância em períodos equivalentes antes e depois de julho de 2022 confirmou a persistência desses erros [10]. As medidas de minimização de risco que dependem principalmente dos profissionais da saúde e dos pacientes mostraram-se, portanto, insuficientes.

Classificação das salvaguardas por eficácia. Estes resultados mostram que simplesmente informar os profissionais da saúde e os pacientes sobre o risco da administração diária de *metotrexato* tem pouco impacto e apontam para a necessidade de priorizar outras salvaguardas mais eficazes [4]. De acordo com o Instituto norte-americano, as medidas mais eficazes para prevenir erros com medicamentos são aquelas que interceptam ou bloqueiam o erro no momento em que ocorre. Por exemplo, a Rede Internacional de Segurança de Medicamentos (IMSN) estabelece uma hierarquia de eficácia das medidas que distingue entre estratégias de "alta alavancagem", que impedem a ocorrência de erros; estratégias de "média alavancagem", que auxiliam na sua interceptação; e estratégias de "baixa alavancagem", que incentivam a vigilância e são as menos eficazes [11-13].

Salvaguardas eficazes poderiam, no entanto, ser implementadas por outras partes interessadas: os desenvolvedores de programas de prescrição e dispensação, aos quais a ANSM e a Autoridade Nacional de Saúde francesa ainda não solicitaram o desenvolvimento de alertas de bloqueio automático, por exemplo em sistemas de apoio à decisão; e as empresas farmacêuticas, que atualmente não são obrigadas a embalar sistematicamente os comprimidos de *metotrexato* em blísteres perfurados de dose unitária com um lembrete do intervalo de administração semanal em cada alvéolo (9). As embalagens de metotrexato não deveriam conter mais de 4 comprimidos, e uma variedade de concentrações deveria ser comercializada, correspondendo às doses semanais indicadas no RCP. Essa medida de segurança seria ainda reforçada pelo uso de um blíster tipo carteira, no qual cada dose semanal é acompanhada das informações necessárias, junto com um

lembrete de que o medicamento é de uso exclusivamente semanal, exibido na face interna da tampa da embalagem de modo a ser visível ao abri-la.

EM RESUMO. As medidas adotadas pelas agências reguladoras de medicamentos para prevenir erros de medicação, baseadas simplesmente em informar os profissionais da saúde e os pacientes sobre os riscos, mostraram-se uma falsa garantia de segurança e não conseguiram tornar o uso diário acidental de *metotrexato* um "evento que nunca acontece". Salvaguardas mais robustas devem ser priorizadas, juntamente com a notificação sistemática desses erros às autoridades de farmacovigilância.

©Prescrire.Traduzido de Rev Prescrire setembro de 2025, volume 45, n.º 503 • páginas 704-706.

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. EMA - Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) "PRAC strategy on measuring the impact of pharmacovigilance activities (Revision 2) - EMA/590673/2020" 6 de abril de 2022: 9 páginas.
2. Goedecke T et al. "Studying the impact of European Union regulatory interventions for minimising risks from medicines: lessons learnt and recommendations" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; 33 (8): e5874, 10 páginas.
3. Prescrire Editorial Staff "Weekly methotrexate: welcome measures to prevent fatal errors" *Prescrire Int* 2020; 29 (216): 154-155.
4. Lysen T et al. "Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; 33 (1): e5692, 9 páginas.
5. Scholz I e Stammschulte T "Medication errors associated with low-dose methotrexate: An analysis of spontaneous reports following the Direct Healthcare Professional Communication in 2016" *Swissmedic Vigilance-News* novembro de 2024; (33): 20-23.
6. Brühwiler LD et al. "Implementation status of safety measures to prevent errors with non-oncologic methotrexate: surveys in community and hospital pharmacies" *Int J Clin Pharm* 2023; 45 (3): 739-747.
7. Fondation Sécurité des patients Suisse "Surdosage de méthotrexate. Ne pas dépasser une dose hebdomadaire dans les indications non oncologiques" *Quick-Alert*º 28 de setembro de 2023; (28-V2): 6 páginas.
8. Prescrire Rédaction "Bilan 2023 du conditionnement: concilier praticité et sécurité, un défi toujours d'actualité" *Rev Prescrire* 2024; 44 (489): 538-543.
9. Prescrire Rédaction "Méthotrexate hebdomadaire par voie orale: modestes progrès en France pour prévenir les erreurs" *Rev Prescrire* 2023; 43 (477): 502-503.
10. ANSM "Comité scientifique permanent. Surveillance et pharmacovigilance. Formation restreinte SIGNAL. Séance du mardi 4 juillet 2023" Publicado em www.ansm.sante.fr 20 de setembro de 2023: 11-12.
11. International Medication Safety Network (IMSN) "IMSN Global Targeted Medication Safety Best Practices" junho de 2019: 11 páginas.
12. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) "Youlist - relatively useless without associated risk-reduction strategies" *ISMP Medication Safety Alert!* 2013; 18 (7): 1-5.
13. Institute for Safe Medication Practices (ISMP Canada) "Designing effective recommendations" *Ontario Critical Incident Learning* abril de 2013; (4): 1-2.
14. Comité consultatif national d'éthique (CCNE) "Plateformes de données de santé: enjeux d'éthique. Avis commun du CCNE et du CNPEN, Avis 143 du CCNE, Avis 5 du CNPEN" fevereiro de 2023: 73 páginas.

Solução oral de *risperidona* em crianças: superdosagens causadas por seringas orais inadequadas (*Risperidone oral solution in children: overdoses caused by unsuitable oral syringes*)

Prescrire International 2026; 35 (278): 17-18

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

A capacidade das seringas orais fornecidas na embalagem da solução oral de *risperidona* excede amplamente o pequeno volume a ser administrado a crianças, o que conduz a erros de administração. Em alguns casos, as crianças receberam 10 vezes a dose prescrita. Alterações nos folhetos informativos e nas graduações de certas seringas não são suficientes para proteger as crianças destes erros. Na ausência de um produto cuja embalagem seja adequada para uso pediátrico, esse risco deve ser cuidadosamente explicado aos cuidadores das crianças.

Soluções orais de 1 mg/ml do neuroléptico *risperidona* estão autorizadas para uso em crianças a partir dos 5 anos e adolescentes com transtorno de conduta associado à deficiência intelectual. A dose diária de *risperidona* para crianças com peso inferior a 50 kg é geralmente de 0,25 mg ou 0,50 mg (ou seja, um volume de 0,25 ml ou 0,50 ml) [1,2].

Superdosagens graves relatadas em crianças e adolescentes.

Em 2024, o Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) analisou superdosagens acidentais de solução oral de *risperidona* relatadas em vários países europeus e recomendou alterações nos resumos das características do produto (RCPs) e nos folhetos informativos dos produtos envolvidos. As crianças afetadas tinham idades entre 3 e 15 anos (idade média de 9 anos). Três quartos das superdosagens foram graves e algumas resultaram em hospitalização. Os efeitos adversos observados foram os conhecidos por ocorrer com neurolépticos, mais frequentemente: sonolência, sedação, taquicardia, hipotensão, sintomas extrapiramidais, prolongamento do intervalo QT e convulsões. Em quase metade dos casos, a dose de *risperidona* administrada foi 10 vezes superior à prescrita, por exemplo, 2,5 mg em vez de 0,25 mg [3-5].

Seringas orais inadequadas para medir doses baixas.

Em meados de 2025, 6 soluções orais contendo 1 mg de *risperidona* por ml eram comercializadas na França para uso em crianças a partir dos 5 anos. Todas eram fornecidas em frascos multidose, e os produtos que pudemos examinar estavam equipados com uma seringa oral com capacidade total de 3 a 7,5 ml, com diferentes marcações de graduação (mililitros e, por vezes, também miligramas, rotulados com números a cada 0,25 ou 0,50 ml ou mg) [6].

De acordo com o PRAC, as superdosagens relatadas deveriam-se principalmente a erros na interpretação do volume a retirar, visto que as doses recomendadas para crianças pequenas são baixas, geralmente 0,25 mg ou 0,50 mg (correspondendo a volumes de 0,25 ml ou 0,50 ml). Este volume pode parecer insuficiente para os cuidadores que medem a dose, em comparação com a grande capacidade da seringa oral fornecida na embalagem. Estas seringas são, na verdade, concebidas para administrar as doses recomendadas para adultos (geralmente 2 a 6 mg por dia, ou seja, 2 a 6 ml) [3-6].

Os casos franceses de superdosagem de *risperidona* em crianças, que solicitamos e recebemos da Agência Francesa de Segurança dos Medicamentos (ANSM), são consistentes com esta interpretação. Cerca de 30 casos envolveram

superdosagens correspondentes a 8 ou 10 vezes a dose prescrita. As causas dos erros incluíram a falta de compreensão sobre como usar a seringa (e as graduações) e a capacidade excessiva da seringa [7].

A capacidade excessiva da seringa também foi postulada como causa de erros em um artigo que relata 60 superdosagens de dez vezes a dose de *risperidona* oral em crianças com uma idade mediana de 7 anos, registradas no banco de dados do Centro Nacional de Informação sobre Venenos de Israel entre 2020 e 2023. 85% das crianças foram hospitalizadas. Onde os resultados eram conhecidos, as crianças recuperaram-se em 24 horas. Os autores consideraram que os cuidadores das crianças aspiraram 2,5 ml em vez de 0,25 ml de *risperidona* [8].

Ainda na década de 1990, foram relatadas superdosagens de dez vezes a dose de solução oral de *zidovudina* envolvendo recém-nascidos, porque a seringa oral de 10 ml fornecida na embalagem era inadequada para as doses recomendadas para esta faixa etária. Cerca de uma década depois, uma embalagem pediátrica, contendo uma seringa de tamanho adequado, foi disponibilizada na França [9].

Alterações nos folhetos informativos para pacientes e nas graduações das seringas orais.

Após examinar os casos de superdosagem com solução oral de *risperidona* em crianças, o PRAC recomendou alterações nos folhetos informativos para o paciente, adicionando a frase "por exemplo, para 0,25 mg, meça 0,25 ml" e incentivando os cuidadores das crianças a prestarem atenção ao medir as doses. Também recomendou a adição de ilustrações, bem como a marcação das seringas com números claramente legíveis em intervalos de 0,25 ml e linhas de graduação não numeradas em intervalos de 0,05 ml. Este já é o caso de alguns dos produtos comercializados em França, como o Risperdal® e o Risperidona EG® (embora a seringa deste último tenha capacidade de 6 ml) [3-5].

O PRAC não fez recomendações relativas à capacidade total dos dispositivos de dosagem destinados à medição de doses pediátricas, apesar da capacidade excessiva da seringa ser a principal causa de erros que resultaram em efeitos adversos graves [3-5].

NA PRÁTICA: Alterações nos folhetos informativos e graduações mais precisas são medidas insuficientes, dados os perigos destas superdosagens. Até que seja comercializada uma embalagem pediátrica que contenha uma seringa oral de capacidade adequada (por exemplo, 1 ml), na ausência de uma alternativa melhor, é prudente escolher um produto fornecido com uma seringa de 3 ml (a menor capacidade disponível na França) que esteja rotulada com números a cada 0,25 mg ou, se não disponível, a cada 0,25 ml. Ao prescrever ou dispensar a solução oral de *risperidona* 1 mg/ml, é útil também entregar aos cuidadores da criança uma seringa de 1 ml. Qualquer que seja o produto escolhido, é importante para a segurança da criança alertar os cuidadores sobre os perigos de uma superdosagem, explicar como medir a dose que foi prescrita, desenhar uma linha com caneta no êmbolo da seringa correspondente ao volume a retirar e garantir que os cuidadores compreenderam todas as informações fornecidas.

Traduzido de *Rev. Prescrire* agosto de 2025, Volume 45 nº 502. Página 613

Referências

1. “Risperidone: Révision des indications chez les enfants, entre autres” *Rev Prescrire* 2009; 29 (308): 425.
2. “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2025.
3. Afmps “Surdosage accidentel avec les solutions buvables de rispéridone 1 mg/ml chez les enfants et adolescents: attention à l’administration de la dose exacte et à l’utilisation correcte du dispositif doseur” 8 January 2025: 1 page.
4. ANSM “Risperidone 1 mg/ml en solution buvable (Risperdal® et génériques): attention aux erreurs médicamenteuses pouvant entraîner un surdosage grave chez les enfants et les adolescents – Lettre aux professionnels de santé” May 2025: 2 pages.
5. EMA “PRAC recommendations on signals” 7 January 2025: 7 pages.
6. ANSM “RCP-Risperdal 1 mg/ml” 9 May 2025 + “Risperidone Arrow 1 mg/ml” 31 August 2022 + “Risperidone G 1 mg/ml” 14 February 2022 + “Risperidone Teva 1 mg/ml” 3 June 2022 + “Risperidone Viatris 1 mg/ml” 15 April 2024 + “Risperidone Zentiva 1 mg/ml” 17 March 2022.
7. ANSM “Courriel à Prescrire” + “Liste de toutes les notifications d’erreurs médicamenteuses associées à des spécialités de risperidone en solution buvable (...) rapportées au système national de pharmacovigilance en France” + “fiches denses des cas d’erreurs par ingestion accidentelle de risperidone en solution buvable retrouvés dans la banque nationale de pharmacovigilance” 30 July 2025: 341 pages.
8. Takagi D et al. “Unraveling tenfold administration errors of oral risperidone solution in children” *Clin Toxicol (Phila)* 2025; 63 (5): 325- 329.
9. “Zidovudine buvable: enfin une présentation adaptée aux nouveau-nés” *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 742.

Terapia hormonal. A idade da paciente e o momento do tratamento podem afetar os riscos cardiovasculares da terapia hormonal da menopausa

(*Terapia hormonal. Patient Age and Treatment Timing May Affect Cardiovascular Risks of Menopausal Hormone Therapy*)
Worst Pills, Best Pills, março de 2026

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Algumas mulheres apresentam sintomas vasomotores (ondas de calor e suores noturnos) durante a menopausa. Esses sintomas podem persistir por anos e são frequentemente controlados com estratégias individuais, como manter a temperatura corporal central fresca e exercitar-se regularmente [1].

Quando os medicamentos são necessários para sintomas graves, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou (e o Health Research Group da Public Citizen recomenda) a terapia hormonal para a menopausa [2]. Essa terapia consiste tipicamente apenas em *estrogênio* (como estrogênios conjugados [PREMARIN® e genéricos]) [3] ou *estrogênio e progestina* combinados (como estrogênios conjugados e medroxiprogesterona [PREMPHASE®, PREMPRO®]) [4]. Não recomendamos nenhum outro tratamento medicamentoso para sintomas vasomotores.

Embora eficaz [5], o uso de terapia hormonal para a menopausa tem sido limitado por preocupações sobre um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares, como ataque cardíaco, doença arterial periférica e derrame. Dados recentes, no entanto, sugerem que a terapia hormonal pode ser mais segura e eficaz para mulheres na pós-menopausa na casa dos cinquenta anos e para aquelas que iniciam o tratamento dentro de uma década após o início da menopausa, e menos segura e eficaz para mulheres mais velhas e para aquelas que iniciam o tratamento mais de 10 anos após o início da menopausa.

Publicada na edição de novembro de 2025 da JAMA Internal Medicine, uma nova análise de dados dos ensaios da Women’s Health Initiative apoia a hipótese de que a segurança e a eficácia da terapia hormonal da menopausa para sintomas vasomotores variam com o momento da administração [6].

Contexto Baseado em grande parte nos resultados dos ensaios da Women’s Health Initiative publicados em 2002 e 2004, as informações de prescrição para a terapia hormonal da menopausa incluíram um aviso em destaque (*boxed warning*) — o aviso mais proeminente que o FDA pode exigir — sobre efeitos adversos graves associados a esses medicamentos, como um risco aumentado de câncer endometrial e de mama, demência e doenças cardiovasculares [7].

Em novembro de 2025, o FDA anunciou que removeria as informações no aviso em destaque sobre o risco cardiovascular, bem como alguns outros avisos de segurança, conforme discutido na edição de janeiro da Worst Pills, Best Pills News [8].

Uma consideração nesta decisão foram as análises recentes dos dados dos ensaios [9], bem como outros estudos que sugeriram que o risco cardiovascular varia com a idade da paciente e o momento do tratamento [10]. O FDA solicitou que o rótulo atualizado do medicamento incluísse informações sobre o momento do tratamento [11]. As mudanças nos rótulos devem ser feitas em 2026.

Os ensaios da Women’s Health Initiative Os ensaios da Women’s Health Initiative foram conduzidos na década de 1990. Os ensaios incluíram dois estudos que inscreveram mais de 27.000 mulheres na pós-menopausa entre as idades de 50 e 79 anos (com uma idade média de 63 anos na época da inscrição) para avaliar se a terapia hormonal reduzia o risco de doença coronariana [12].

As participantes foram randomizadas para receber placebo ou estrogênios equinos conjugados (apenas estrogênio), se tivessem feito histerectomia (não tivessem mais útero), ou estrogênios equinos conjugados mais acetato de medroxiprogesterona (terapia combinada), se ainda tivessem útero. O uso de estrogênio isolado pode aumentar o risco de câncer endometrial para mulheres que não fizeram histerectomia [13], e é por isso que mulheres com útero devem tomar estrogênio em combinação com uma progestina, ao passo que mulheres que fizeram histerectomia não precisam adicionar progestina.

Ambos os ensaios foram interrompidos precocemente porque, em comparação com o placebo, a terapia hormonal foi associada a riscos aumentados, incluindo o risco de derrame, câncer de mama e embolia pulmonar [14]. De acordo com os pesquisadores, esses riscos superaram os benefícios observados (como riscos reduzidos de fratura e câncer colorretal).

A nova análise

Para a análise secundária, os pesquisadores usaram dados dos dois ensaios de terapia hormonal da Women's Health Initiative [15]. O desfecho primário foi o efeito da terapia hormonal na doença cardiovascular aterosclerótica (incluindo ataque cardíaco não fatal, derrame isquêmico e doença arterial periférica [redução do fluxo sanguíneo para as extremidades devido a artérias estreitadas]). A análise também avaliou a eficácia do tratamento para sintomas vasomotores.

Como os pesquisadores estavam interessados em saber se esses resultados diferiam por idade, eles dividiram as participantes em três coortes de idade: participantes entre as idades de 50 e 59 anos, 60 e 69 anos, e 70 e 79 anos [16].

A análise descobriu que, em ambos os ensaios, mulheres na casa dos cinquenta anos tiveram baixo risco cardiovascular devido à terapia hormonal e, em comparação com o placebo, apresentaram estimados 13 e seis eventos cardiovasculares ateroscleróticos a menos por 10.000 pessoas-ano no ensaio apenas com estrogênio e no ensaio de terapia combinada, respectivamente [17].

Mulheres na casa dos setenta anos apresentaram alto risco, com 217 e 382 eventos excedentes por 10.000 pessoas-ano em comparação com o placebo nos ensaios de estrogênio isolado e terapia combinada, respectivamente. Esses riscos persistiram mesmo após o ajuste para fatores de risco de doença cardiovascular, como índice de massa corporal e circunferência da cintura.

Os efeitos da terapia hormonal para mulheres na casa dos sessenta anos, no entanto, foram menos certos: os riscos cardiovasculares foram maiores em um ensaio e menores no outro. Embora não tenha havido sinais de segurança claros, os autores concluíram que qualquer risco aumentado é preocupante porque os riscos cardiovasculares geralmente aumentam com a idade [18].

A análise também descobriu que a terapia hormonal em ambos os ensaios reduziu efetivamente os sintomas vasomotores em mulheres mais jovens. No entanto, o alívio dos sintomas diminuiu com o aumento da idade, especialmente para aquelas que receberam terapia combinada [19].

Ressalvas importantes

O novo estudo tem limitações importantes. A análise secundária não foi planejada na época em que os dados foram coletados, décadas atrás, e pode, portanto, ser difícil de interpretar [20]. Por exemplo, os ensaios originais não foram desenhados para avaliar o risco cardiovascular aterosclerótico como desfecho primário, ou a eficácia da terapia hormonal nos sintomas vasomotores. Por esta razão, o número de participantes cujos dados foram analisados foi relativamente pequeno.

Além disso, os dados são antigos — foram coletados entre 1993 e 1998 — e foram reanalisados entre 2024 e 2025. É importante notar que não foram estudados desfechos não cardiovasculares ou doses e formulações mais recentes de terapia hormonal (por exemplo, os regimes de terapia hormonal mais antigos eram frequentemente formulações orais de dose mais alta) [21]. São necessárias mais evidências para confirmar esses achados e para avaliar os riscos a longo prazo de novas formulações de terapia hormonal, como géis de dose mais baixa [22].

Ainda assim, os achados geralmente se alinham com as recomendações de sociedades médicas [23], como a Sociedade da Menopausa e o American College of Obstetricians and Gynecologists [24]. De acordo com suas diretrizes, a terapia hormonal é recomendada para mulheres com menos de 60 anos ou para aquelas dentro de 10 anos após a menopausa, a menos que existam contraindicações (como histórico de câncer de mama, doença hepática ou da vesícula biliar ativa, ou alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica).

As diretrizes também geralmente aconselham contra a terapia hormonal em mulheres mais velhas e mulheres com alto risco cardiovascular, bem como mulheres que passaram do início da menopausa há 10 anos ou mais.

O que você pode fazer: se você tiver sintomas vasomotores relacionados à menopausa, fale com seu médico sobre a melhor forma de tratá-los. Se as abordagens não medicamentosas falharem e suas ondas de calor forem graves o suficiente para impedi-la de trabalhar ou realizar outras atividades importantes, discuta com seu médico os riscos e benefícios potenciais da terapia de reposição hormonal.

Referências

- Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
- Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). *Worst Pills, Best Pills News.* May 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>. Accessed January 5, 2026.
- Pfizer, Inc. Label: Conjugated estrogens (PREMARIN). April 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/004782s179lbl.pdf. Accessed January 8, 2026.
- Pfizer, Inc. Label: Conjugated estrogens plus medroxyprogesterone acetate (PREMPHASE). April 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/020527s067lbl.pdf. Accessed January 8, 2026.
- Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). *Worst Pills, Best Pills News.* May 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>. Accessed January 8, 2026.
- Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
- The Food and Drug Administration. FDA requests labeling changes related to safety information to clarify the benefit/risk considerations for menopausal hormone therapies. November 10, 2025. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed January 8, 2026.
- FDA removes most of the boxed warning for menopausal hormone therapy. *Worst Pills, Best Pills News.* January 2026. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1700>. Accessed January 8, 2026.
- Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA.* 2024 May 28;331(20):1748-1760.
- Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation.* 2023 Feb 14;147(7):597-610.
- The Food and Drug Administration. FDA requests labeling changes related to safety information to clarify the benefit/risk considerations for menopausal hormone therapies. November 10, 2025. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.

[requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations?utm_medium=email&utm_source=govdelivery](#). Accessed January 8, 2026.

12. Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748-1760.
13. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
14. Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748-1760.
15. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
16. Grady D, Inouye SK, Rittenberg E. Hormone therapy for menopausal vasomotor symptoms – Better understanding cardiovascular risk. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1340.
17. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
18. Grady D, Inouye SK, Rittenberg E. Hormone therapy for menopausal vasomotor symptoms-Better understanding cardiovascular risk. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1340.
19. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
20. *Ibid*.
21. Schweitzer K. New analysis of Women's Health Initiative data aims to "clear the air" over menopausal hormone therapy. *JAMA*. 2025 Oct 21;334(15):1318-1320.
22. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
23. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
24. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.

Reações Adversas

Anticorpos monoclonais na asma: anafilaxia fatal (*Monoclonal antibodies in asthma: fatal anaphylaxis*)

Prescrire International 2025; 34 (276): 304

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2024, utilizando o banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma equipe italiana investigou os efeitos adversos dos seguintes anticorpos monoclonais administrados por via subcutânea na asma: o anticorpo anti-IgE *omalizumabe* (Xolair®); os anticorpos anti-interleucina-5 *mepolizumabe* (Nucala®), *reslizumabe* (Cinquaero®) e *benralizumabe* (Fasenra®); e o anticorpo anti-interleucina-4 e interleucina-13 *dupilumabe* (Dupixent®). Entre os efeitos adversos relatados, as reações anafiláticas foram 12 vezes mais frequentes com esses anticorpos monoclonais do que com medicamentos inalatórios para asma contendo corticosteroides e agonistas beta-2 de longa duração: razão de chances (OR) 12,3; intervalo de confiança de 95% (IC95) 9,7-15,6 [1].

Estes resultados são consistentes com os de estudos semelhantes e mais antigos que incluíram milhares de casos, alguns dos quais foram fatais [2,3]. Em 2024, a Agência Francesa de Segurança de Produtos de Saúde (ANSM) relatou a morte de uma criança 5 horas após a primeira injeção de *mepolizumabe* [4].

A anafilaxia é uma reação alérgica sistêmica de início rápido, que pode ser fatal em minutos por parada respiratória ou colapso cardiovascular. Ela se manifesta como uma erupção urticariforme na pele e membranas mucosas, com coceira e edema facial, juntamente com dispneia devido ao broncoespasmo e hipotensão com sintomas de perfusão orgânica prejudicada (hipotonia, síncope, etc.). Esses sintomas às vezes são acompanhados por sintomas laríngeos, como estridor, alterações vocais e dificuldade para engolir, além de distúrbios gastrointestinais, como cólicas abdominais e vômitos [5].

De acordo com o resumo das características do produto (SmPC) do Nucala®, que contém *mepolizumabe*, essas reações ocorrem algumas horas ou alguns dias após a injeção. Por outro lado, elas podem surgir pela primeira vez muito tempo após o início do tratamento [6].

NA PRÁTICA: Uma reação anafilática é uma emergência que requer tratamento adequado sem demora. É importante informar os pacientes sobre os sinais e sintomas de alerta e avisá-los de que podem ocorrer muito tempo após a administração do medicamento, mesmo quando não for a primeira injeção. Ao considerar o uso de um anticorpo monoclonal na asma, este efeito adverso grave e potencialmente fatal, de difícil previsão, deve ser ponderado em relação aos benefícios esperados em comparação com outros tratamentos disponíveis.

©**Prescrire**. Traduzido de Rev *Prescrire* julho de 2025 Volume 45 n° 501 • Página 513.

Referências

1. Cutroneo PM et al. "Safety of biological therapies for severe asthma: An analysis of suspected adverse reactions reported in the WHO pharmacovigilance database" *BioDrugs* 2024; 38: 425-448.
2. Park S et al. "A risk of serious anaphylactic reactions to asthma biologics: a pharmacovigilance study based on a global real-world database" *Sci Rep* 2023; 13: online: 7 p.
3. Li L et al. "Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab" *Clin Transl Allergy* 2021; online: 7 p.
4. ANSM "Comité scientifique permanent pharmaco-surveillance et Bon Usage. Formation restreinte Signal. Séance du 10 décembre 2024" Publicado online em ansm.sante.fr 22 de janeiro 2025: 12 p.
5. Campbell RL et al. "Anaphylaxis: acute diagnosis" *UpToDate*. www.uptodate.com [acesso em 2024 dez 18]. 22 p.
6. Comissão Europeia "SmPC- Nucala" 1 de julho 2024.

Antipsicóticos. Fármacos que podem causar parkinsonismo (*Antipsicóticos. Drugs That Can Cause Parkinsonism*)

Worst Pills, Best Pills, fevereiro de 2026

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(3)

O parkinsonismo não é um diagnóstico, mas sim um termo usado para descrever um conjunto de sintomas [1]. Estes incluem rigidez, lentidão dos movimentos (bradicinesia) e tremores em partes do corpo (também referidos como tremores de repouso). Essas dificuldades podem resultar em problemas com as habilidades motoras finas e grossas, incluindo vestir-se, escrever à mão, dificuldade em virar-se na cama, dificuldade de equilíbrio e de caminhar arrastando os pés.

Esses sintomas são mais comumente associados à doença de Parkinson, um distúrbio do movimento que piora com o tempo e que é causado pela degradação de neurônios no cérebro que produzem o neurotransmissor dopamina [2,3].

A segunda razão mais comum para esses sintomas é o parkinsonismo induzido por fármacos, um distúrbio do movimento que imita a doença de Parkinson, mas é causado pelo uso de medicamentos prescritos que interferem na transmissão da dopamina no cérebro [4].

Outras causas de parkinsonismo, incluindo demência com corpos de Lewy, doença cerebrovascular, traumatismo craniano e infecções, não são discutidas neste artigo.

Sobre o parkinsonismo induzido por fármacos

Os medicamentos que comumente induzem o parkinsonismo são antipsicóticos de primeira e segunda geração, procinéticos (agentes de motilidade intestinal), agentes antináusea e, menos comumente, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e bloqueadores dos canais de cálcio para pressão alta [5]. A Tabela 1 (abaixo) mostra exemplos de antipsicóticos que podem causar parkinsonismo induzido por fármacos. A Tabela 2 (abaixo) mostra exemplos de outras classes de fármacos.

O parkinsonismo induzido por drogas pode ser difícil de diagnosticar porque os sintomas são quase indistinguíveis dos da doença de Parkinson [6,7]. Pode haver pequenas diferenças, no entanto. Por exemplo, a doença de Parkinson geralmente afeta apenas um lado do corpo, enquanto os sintomas tendem a ser mais simétricos no parkinsonismo induzido por drogas. Além disso, os pacientes com doença de Parkinson, mas não aqueles com parkinsonismo induzido por fármacos, também costumam apresentar sintomas não relacionados ao movimento, como perda do olfato, constipação, dificuldade para dormir ou depressão.

Os sintomas do parkinsonismo induzido por drogas geralmente se desenvolvem algumas semanas ou meses após uma pessoa começar a tomar um novo medicamento [8]. No entanto, em alguns casos, os sintomas se desenvolvem apenas alguns anos depois. Geralmente, os pacientes notam primeiro rigidez corporal, movimentos lentos e tremores de repouso.

O parkinsonismo induzido por fármacos tem sido insuficientemente estudado e não existem critérios diagnósticos comumente aceitos [9]. Por esta razão, o parkinsonismo induzido por fármacos é frequentemente ignorado ou diagnosticado incorretamente, e seus sintomas são muitas vezes atribuídos à doença de Parkinson [10].

Quadro 1. Antipsicóticos orais que podem causar parkinsonismo induzido por fármacos [18]

Clase de medicamento	Nombre genérico	Marca[s]
Primera generación	clorpromazina*	somente genérico
	flufenazina*	somente genérico
	haloperidol*	Somente genérico
Segunda generación	aripiprazol *	Abilify®, Opipza®
	brexpiprazol**	Rexulti®
	clozapina *	Clozaril®, Versacloz®
	lurasidona	Latuda®
	olanzapina*	Lybalvi®***, Zyprexa®
	paliperidona*	Invega®
	quetiapina*	Seroquel®
	risperidona*	Risperdal®

*Designado como Uso Limitado pelo Grupo de Investigación em Saúde da Public Citizen.

**Designado como Uso Limitado para tratamento complementar aos antidepressivos em pessoas com diagnóstico de transtorno depressivo maior e como “No Usar”, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer pelo Grupo de Investigación em Saúde de Public Citizen.

***Combinação com samidorfano; “Não Usar” devido à preocupação com uma possível sobredose de opioides.

Quadro 2. Outras classes de medicamentos que podem causar parkinsonismo induzido por fármacos [19]

Clase de medicamento	Nome genérico	Marca[s]†
Antieméticos y procinéticos	metoclopramida*	Gimoti®*** Reglan®
	proclorperazina*	Compazine®*** Procomp®
	prometazina*	Promethegan®***
Bloqueadores dos canais de cálcio	verapamil	Verelan®
Inibidores selectivos da recaptação de serotonina	fluoxetina*	Prozac®
	fluvoxamina*	Luvor®
	sertralina*	Zoloft®

† Os produtos combinados de marca que contêm outros ingredientes activos não estão incluídos.

*Designado como Uso Limitado pelo Grupo de Investigación em Saúde de Public Citizen; **Aerosol nasal;

***Supositórios retais.

Também não está claro quantos pacientes são afetados, pois estudos mostram uma ampla variação no número de pacientes com sintomas de parkinsonismo que têm parkinsonismo induzido por fármacos [11].

Para pelo menos 8% a 12% dos pacientes com parkinsonismo, os sintomas podem ser causados pelo uso de fármacos [12].

Adultos mais velhos correm um risco maior de parkinsonismo induzido por fármacos, possivelmente porque o transporte de dopamina no corpo diminui com a idade. Embora o mecanismo não seja totalmente compreendido, medicamentos que bloqueiam os receptores de dopamina no cérebro ou que interferem na transmissão de dopamina podem causar os sintomas [13,14].

Tratamento

Embora não haja tratamento eficaz para o parkinsonismo induzido por fármacos, reduzir a dose, mudar para uma droga diferente com menor probabilidade de causar sintomas ou interromper o fármaco causador geralmente resolve os sintomas em poucos dias [15]. Em alguns casos, no entanto, os sintomas só se resolvem vários meses após a descontinuação do medicamento [16].

Especialmente para pacientes que podem não conseguir interromper facilmente o medicamento provavelmente responsável, diagnósticos adicionais, como imagens cerebrais direcionadas, podem ajudar a distinguir entre o parkinsonismo induzido por drogas e a doença de Parkinson [17].

O Que Você Pode Fazer

Se você ou um ente querido foi recentemente diagnosticado com doença de Parkinson ou está apresentando sintomas de parkinsonismo (como rigidez, tremores de repouso ou movimentos lentos) poucas semanas ou meses após iniciar um novo medicamento ou um aumento de dose, fale com seu médico para ter certeza de que ele considerou o parkinsonismo induzido por fármacos e que esta não é a causa de seus sintomas. Não pare de tomar nenhum medicamento sem falar primeiro com seu médico

Referências

1. American Parkinson Disease Association. What is drug-induced parkinsonism. September 29, 2023. <https://www.apdaparkinson.org/article/drug-induced-parkinsonism/>. Accessed December 4, 2025.
2. Mayo Clinic. Parkinson's disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>. Accessed December 4, 2025.
3. Conn H, Jankovic J. Drug-induced parkinsonism: diagnosis and treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2024 Dec;23(12):1503-1513.
4. Wyant KJ, Chou KL. Drug-induced parkinsonism. *UpToDate*. Updated May 21, 2025.
5. Oh YS, Yoo SW, Lyoo CH, et al. Decreased thalamic monoamine availability in drug-induced parkinsonism. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):3749.
6. American Parkinson Disease Association. What is drug-induced parkinsonism? September 29, 2023. <https://www.apdaparkinson.org/article/drug-induced-parkinsonism/>. Accessed December 5, 2025.
7. Wyant KJ, Chou KL. Drug-induced parkinsonism. *UpToDate*. Updated May 21, 2025.
8. *Ibid*.
9. Brigo F, Erro R, Marangi A, et al. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Aug;20(8):808-814.
10. Wyant KJ, Chou KL. Drug-induced parkinsonism. *UpToDate*. Updated May 21, 2025.
11. de Gernay S, Montastruc F, Carvajal A, et al. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:55-59.
12. Conn H, Jankovic J. Drug-induced parkinsonism: diagnosis and treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2024 Dec;23(12):1503-1513.
13. *Ibid*.
14. Wyant KJ, Chou KL. Drug-induced parkinsonism. *UpToDate*. Updated May 21, 2025.
15. *Ibid*.
16. Brigo F, Erro R, Marangi A, et al. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Aug;20(8):808-814.
17. Conn H, Jankovic J. Drug-induced parkinsonism: diagnosis and treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2024 Dec;23(12):1503-1513.
18. Wyant KJ, Chou KL. Drug-induced parkinsonism. *UpToDate*. Updated May 21, 2025.
19. *Ibid*.

Cabergolina: distúrbios fibróticos e doença valvular cardíaca (Cabergoline: fibrotic disorders and heart valve disease)

Prescrire International 2026; 35 (277): 23

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

A *bromocriptina*, a *cabergolina* e a *quinagolida* são agonistas dopaminérgicos utilizados no tratamento da hiperprolactinemia.

A *quinagolida*, que está sendo retirada do mercado, é o único desses medicamentos que não é derivado do ergot (espórão-do-centeio). Espera-se que a sua retirada do mercado resulte em um aumento no número de pacientes expostos aos derivados do ergot e, conseqüentemente, ao risco de doença valvular cardíaca e de reações fibróticas em vários locais. O monitoramento de tais distúrbios é difícil de ser implementado.

Na ausência de medicamentos alternativos, os pacientes não terão outra escolha senão aceitar a exposição aos riscos associados a um derivado do ergot ou prescindir do tratamento medicamentoso para redução da prolactina.

A fim de minimizar os riscos associados ao tratamento medicamentoso da hiperprolactinemia, os dados disponíveis em 2021 sugeriam o uso da *quinagolida*, um agonista da dopamina que não é derivado do ergot. De fato, a *cabergolina*, um derivado do ergot, acarreta um risco significativo de

doença valvular cardíaca, mesmo nas doses baixas utilizadas nesta situação [1,2].

A *quinagolida* foi retirada do mercado em vários países europeus, e a sua retirada do mercado francês foi anunciada no final de 2025.

A *bromocriptina*, outro derivado do ergot, está autorizada para o tratamento da hiperprolactinemia e na doença de Parkinson. Nas doses utilizadas na doença de Parkinson, a *bromocriptina* acarreta risco de doença valvular cardíaca e fibrose pleuropulmonar ou retroperitoneal [1]. Assim como a *cabergolina*, ela provavelmente acarreta esses riscos mesmo nas doses baixas utilizadas na hiperprolactinemia.

Um risco aumentado de doença valvular com cabergolina.

Em 2019, uma revisão sistemática com metanálise examinou o risco de doença valvular cardíaca em 836 pacientes tratados com *cabergolina* para hiperprolactinemia. Verificou-se que esse risco era maior do que em 1.388 controles sem hiperprolactinemia ou exposição à *cabergolina*, que foram emparelhados por vários fatores de risco. Em comparação com

o grupo de controle, o risco de regurgitação tricúspide moderada a grave foi cerca de 4 vezes maior no grupo exposto à *cabergolina* por um ano ou mais [1].

É provável que a retirada da *quinagolida* do mercado leve a um aumento no número de pacientes expostos à *cabergolina* e, portanto, aos riscos de doença valvular e fibrose associados aos derivados do ergot [1,3].

Além de um risco aumentado de fibrose pulmonar e retroperitoneal. A doença valvular causada pela *cabergolina* está por vezes associada à fibrose em vários locais, em particular fibrose pulmonar ou retroperitoneal, mesmo nas doses utilizadas na hiperprolactinemia. O início pode, por vezes, ser rápido, ocorrendo nos primeiros seis meses de tratamento [2,4-6].

No início de 2025, a seção pública da base de dados europeia de farmacovigilância (EudraVigilance) continha os seguintes relatos registrados para a *cabergolina* (todas as indicações combinadas): fibrose pulmonar (36 casos), pericardite constritiva (11 casos), derrame pericárdico (16 casos), fibrose pleural (10 casos), fibrose retroperitoneal (7 casos), fibrose miocárdica (3 casos) e fibrose endocárdica (2 casos) [7].

No final de 2024, a base de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (VigiBase) listava 104 casos de fibrose retroperitoneal, 75 dos quais graves, com 4 óbitos; e 41 casos de fibrose pulmonar, 29 dos quais graves, com 6 óbitos (8). Existe uma sobreposição parcial entre as duas bases de dados, tornando plausível que alguns casos possam ter sido registrados tanto no VigiBase quanto no EudraVigilance.

Na Prática. Não há mais medicamentos para reduzir a prolactina que não sejam derivados do ergot. A retirada da *quinagolida* do mercado significará que o tratamento

medicamentoso da hiperprolactinemia dependerá exclusivamente de dois derivados do ergot, a *cabergolina* e a bromocriptina, sem outros medicamentos disponíveis para os pacientes que não os toleram.

Dados os dados disponíveis, é aconselhável administrar o tratamento com *cabergolina* ou *bromocriptina* na menor dose possível necessária para atingir um nível aceitável de prolactina. Um plano também deve ser discutido com o paciente para interromper o medicamento assim que a situação permitir, a fim de reduzir o risco de fibrose e de doença valvular cardíaca (9).

Pesquisa de literatura até 6 de março de 2025. Extrato da Rev. Prescrire junho de 2025 Volume 45 nº 500 Páginas 441-442.

Referências:

1. Prescrire Editorial Staff "Cabergoline in hyperprolactinaemia: valvulopathy" Prescrire Int 2021, 30 (226). 124.
2. Prescrire Rédaction "Valvulopathies d'origine médicamenteuse" Rev Prescrire 2013, 33 (359) 668-672.
3. Ferring France "Courriel à Prescrire 30 August 2024: 1 page
4. Castinetti F et al. "The risks of medical treatment of prolactinoma" Ann Endocrinol 2021, 82: 15-19.
5. Mohan N et al. "Cabergoline-induced fibrosis of prolactinomas: a neurosurgical perspective" BMJ Case Rep 2017, online: 6 pages.
6. ANSM "RCP-Norprolac" 8 August 2018 + "RCP-Cabergoline Teva" 10 June 2024 + "RCP-Parlodel 2,5mg" 29 March 2024.
7. EMA "Suspected adverse drug reaction reports for substances - Cabergoline" updated December 2024. www.adrreports.eu accessed 10 December 2024.
8. WHO "Suspected adverse drug reaction reports for substances - Cabergoline" updated December 2024, www.who-umc.org accessed 10 December 2024
9. Sedda A and Meyer P "Endocrinologie-Traitement des prolactinomes quoi de neuf en 2010?" Rev Med Suisse 2011, 7: 20-24.

Carbonato de cálcio na gravidez: hipercalcemia grave (Calcium carbonate in pregnancy: severe hypercalcaemia) *Prescrire International* 2025; 34 (276): 302.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2024, após dois relatos espontâneos, a agência federal Health Canada chamou a atenção para o risco de ocorrência de hipercalcemia no contexto da síndrome leite-álcali em gestantes que estão usando *carbonato de cálcio* para aliviar dores decorrentes de refluxo gastroesofágico [1].

Cerca de dez relatos de casos de síndrome leite-álcali em gestantes foram publicados. A ingestão de *carbonato de cálcio* era frequentemente alta, associada a uma dose diária excessiva ou ao tempo de uso prolongado. Por exemplo, uma mulher estava tomando 10 comprimidos por dia de um produto contendo *carbonato de cálcio*, totalizando 2.000 mg de cálcio elementar por dia. Outra consumia dois litros de leite por dia e também tomava uma dose elevada de *carbonato de cálcio*. Os distúrbios relatados foram hipercalcemia, lesão renal aguda, hipertensão, náuseas, vômitos e letargia ou alteração do nível de consciência. Em três casos, foram observadas alterações nas flutuações da frequência cardíaca fetal. Na maioria dos casos, os distúrbios regrediram sem sequelas, tanto na mãe quanto no bebê [1,2].

Os distúrbios surgiram com maior frequência durante o terceiro trimestre da gravidez. Um relato de caso descreveu uma ocorrência grave no início do segundo trimestre de uma

gravidez gemelar. A mãe desenvolveu insuficiência renal aguda necessitando de diálise, hipercalcemia (cerca de duas vezes o limite superior da normalidade) e alcalose metabólica. Ela utilizava *carbonato de cálcio* a longo prazo, em doses de 750 mg até 6 vezes ao dia para refluxo gastroesofágico, e apresentava uma ingestão dietética modesta de cálcio. Nenhuma outra causa de hipercalcemia foi identificada nesta paciente, incluindo hiperparatireoidismo, câncer ou níveis plasmáticos elevados de vitamina D. A hipercalcemia e a disfunção renal foram resolvidas após a descontinuação do *carbonato de cálcio*, sem recorrência até o final da gestação [2].

A síndrome leite-álcali é caracterizada por uma combinação de hipercalcemia, alcalose metabólica e lesão renal aguda, associada à ingestão de grandes quantidades de cálcio e substâncias alcalinas. A síndrome foi descrita pela primeira vez após o uso de leite e *bicarbonato de sódio* como tratamento para úlceras gastroduodenais. A incidência da síndrome leite-álcali diminuiu consideravelmente após a comercialização de outros medicamentos para o tratamento de úlceras gastroduodenais, mas retornou a aumentar desde então e hoje representa a terceira causa mais comum de hipercalcemia, após o hiperparatireoidismo e do câncer [3].

O carbonato de cálcio está presente em vários produtos antiácidos, frequentemente vendidos sem receita médica. É utilizado no tratamento do refluxo gastroesofágico, que é comum durante a gravidez. Os vômitos podem resultar em desidratação e alcalose metabólica, que são fatores de risco para este distúrbio [3].

NA PRÁTICA. O carbonato de cálcio está disponível sem receita médica. Ele acarreta risco de hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal, particularmente em gestantes. Se o refluxo gastroesofágico se tornar incômodo, aconselha-se o uso de antiácidos contendo alumínio, magnésio ou bicarbonato de sódio, os quais não apresentam esse risco.

Esteróides anabolizantes androgênicos: eventos cardíacos e tromboembolismo venoso

(*Anabolic androgenic steroids: cardiac events and venous thromboembolism*)

Prescrire International 2026; 35 (278): 52

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2025, uma equipe dinamarquesa investigou o risco de doença cardiovascular em homens que frequentavam academias de ginástica e tomavam esteroides anabolizantes androgênicos para aumentar o desempenho físico.

Entre 2006 e 2018, 1208 atletas recreativos (incluindo 19 mulheres) que utilizavam esteroides anabolizantes androgênicos foram identificados por meio de exames de urina em 342 academias de ginástica participantes de um programa nacional chamado *Anti Doping Denmark* [1].

Cada um dos 1189 homens que utilizavam esteroides anabolizantes androgênicos foi comparado com 50 homens da mesma idade escolhidos na população geral dinamarquesa. A idade média desses homens no início do estudo era de 27,4 anos, e o tempo médio de acompanhamento foi de 11 anos. Bancos de dados de saúde dinamarqueses foram utilizados para identificar eventos cardíacos ou tromboembólicos que ocorreram durante esse período de acompanhamento.

Após o ajuste para idade, nível de escolaridade, situação ocupacional e diabetes, o uso de esteroides anabolizantes androgênicos foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em comparação aos controles: incidência de 1% de infarto do miocárdio em comparação com 0,3% (razão de risco ajustada [aHR] 3,00; intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,67-5,39), e incidência de 1,1% de intervenções de revascularização miocárdica em comparação com 0,4% (aHR 2,95; 95CI 1,68-5,18). Também houve um aumento estatisticamente significativo no risco de tromboembolismo

Traduzido de Rev Prescrire junho 2025 Volume 45 n° 500 - Página 433

Referências

1. Health Canada "Calcium carbonate antacids and milk-alkali syndrome in pregnancy. Health Product InfoWatch" agosto 2024: 4-8.
2. Beamish P et al. "Calcium-alkali syndrome as a rare cause of severe hypercalcemia requiring dialysis in early twin gestation" *Obstet Med* 2024, 17 (2): 116-118.
3. Yu ASL et al. "The milk-alkali syndrome" *UpToDate* www.uptodate.com acessado em 26 de dezembro de 2024: 12 páginas.

venoso (aHR 2,42; 95CI 1,54-3,80), arritmia cardíaca (aHR 2,26; 95CI 1,53-3,32), cardiomiopatia (aHR 8,90; 95CI 4,99-15,88) e insuficiência cardíaca (aHR 3,63; 95CI 2,01-6,55) [1].

Os autores deste estudo destacam a falta de informações sobre a duração da exposição aos esteroides anabolizantes androgênicos e as doses utilizadas, além do fato de não terem sido levados em consideração outros fatores de risco cardiovascular, o que torna os resultados menos robustos.

NA PRÁTICA. A trombose venosa e arterial são riscos associados aos esteroides anabolizantes androgênicos, além dos riscos de progressão acelerada do câncer de próstata, transtornos de saúde mental como agressividade e violência, e esterilidade masculina [2,3]. Essas informações devem ser compartilhadas com atletas de todos os níveis que utilizam medicamentos para melhorar o desempenho, em particular produtos hormonais.

Prescrire. Traduzido de Rev Prescrire outubro de 2025 Volume 45 N° 504 Página 750

Referências

1. Windfeld-Mathiasen J et al "Cardiovascular disease in anabolic androgenic steroid users" *Circulation* 2025, online 7 p.
2. Equipe Editorial da Prescrire "Testosterone: venous and arterial thrombosis" *Prescrire Int* 2021, 30 (227): 158.
3. Snyder PL et al. "Use of androgens and other hormones by athletes" *UpToDate* www.uptodate.com acessado em 9 de maio de 2025: 30 p.

Fluoroquinolonas: aneurisma e dissecção da aorta (continuação)

(*Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection [continued]*)

Prescrire International 2025; 34 (276): 303

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

As fluoroquinolonas acarretam um risco de aneurisma e dissecção da aorta [1]. Estudos publicados em 2025 forneceram dados sobre a incidência a curto e longo prazo desse efeito adverso [2,3].

Um estudo de coorte que utilizou bancos de dados de seguros de saúde alemães comparou pacientes que receberam uma primeira prescrição de uma fluoroquinolona em monoterapia com aqueles que receberam um antimicrobiano diferente

também em monoterapia. Os pacientes incluídos eram adultos sem histórico de aneurisma ou dissecção arterial e que não haviam sido hospitalizados ou recebido prescrição de antibióticos durante o ano anterior [2].

Ao todo, 1.881.918 pacientes que receberam uma fluoroquinolona entre 2013 e 2019 foram pareados, com base em uma série de características relevantes, com pacientes que receberam um macrolídeo. Entre esses pacientes, 599 no grupo

da fluoroquinolona (0,032%) e 335 no grupo do macrolídeo (0,018%) desenvolveram aneurisma ou dissecação da aorta que levou à hospitalização nos 60 dias seguintes à prescrição do antimicrobiano: razão de risco ajustada (aHR) de 1,5; com intervalo de confiança de 95% (IC95) de 1,3-1,7 [2].

Um aumento estatisticamente significativo no risco também foi observado quando os usuários de fluoroquinolonas foram pareados com aqueles que tomavam tetraciclinas (1.312.680 pacientes; aHR 1,9), penicilinas (1.888.401 pacientes; aHR 1,5), cefalosporinas (2.103.084 pacientes; aHR 1,2) ou lincosamidas (1.166.519 pacientes; aHR 1,7) [2].

Outro estudo de coorte, utilizando um banco de dados de seguros de saúde de Taiwan, incluiu 232.552 pacientes que receberam uma prescrição de uma fluoroquinolona oral ou intravenosa entre 2004 e 2010. Cada paciente foi pareado, por diversas características relevantes, a um paciente de controle que não recebeu prescrição de fluoroquinolona durante esse período. Em ambos os grupos, foram registrados casos de aneurisma ou dissecação da aorta diagnosticados mais de um mês após a prescrição da fluoroquinolona e até o final de 2019. Durante esse período, 1.389 usuários de fluoroquinolonas desenvolveram aneurisma ou dissecação da aorta (8 por 10.000 pacientes por ano de acompanhamento), contra 675 controles (3 por 10.000 pacientes por ano de acompanhamento), resultando em um HR de 1,6; IC95 1,5-1,8.

O tratamento com fluoroquinolonas foi responsável por 5 casos extras de aneurisma ou dissecação da aorta para cada 10.000 pacientes expostos [3]. O mecanismo proposto é o dano às fibras de colágeno, assim como ocorre na tendinopatia associada às fluoroquinolonas [1].

NA PRÁTICA: Os graves efeitos adversos das fluoroquinolonas, incluindo aneurisma e dissecação da aorta, somados ao risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, são razões para limitar o uso destes antimicrobianos.

Traduzido de Rev Prescrire, setembro de 2025, Volume 45 Nº 503 • Página 665

Referências

1. “Drug-induced arterial aneurysm and dissection” *Prescrire Int* 2021; 30 (228): 182-185.
2. Wicherski J et al. “Fluoroquinolones and the risk of aortic aneurysm or dissection: A population-based propensity score-matched German cohort study” *Pharmacotherapy* 2025; online: 10 p.
3. Wang HW et al. “Investigating long-term risk of aortic aneurysm and dissection from fluoroquinolones and the key contributing factors using machine learning methods” *Sci Rep* 2025; 15 (1): 13130, 13 p

Lítio: insuficiência renal (*Lithium: renal impairment*)

Prescrire International 2026; 35 (278): 53

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2024, um estudo investigou o risco de doença renal crônica em pacientes a tomar lítio, o "estabilizador de humor" padrão. Utilizando bases de dados de saúde islandesas que abrangem o período de 2008 a 2017, foi estabelecida uma coorte de adultos diagnosticados com perturbações de humor, para os quais estavam disponíveis medições de *creatinina* sérica [1].

Foram comparados 2.025 pacientes tratados com lítio a 1.173 pacientes que não tinham sido expostos ao lítio. A maioria dos pacientes eram mulheres, com uma idade média de 47 anos no final do acompanhamento, cuja duração média foi de cerca de 5 anos [1].

No grupo do lítio, 10% dos pacientes desenvolveram pelo menos doença renal crônica moderada, comparativamente a 3% no grupo não exposto ao lítio. Após considerar sexo, idade e comorbidades, a razão de risco (hazard ratio [HR]) foi de 1,90; intervalo de confiança de 95% (IC95) 1,32-2,75. Este risco pareceu ser dependente da dose, inclusive quando as concentrações sanguíneas de lítio estavam dentro do intervalo terapêutico (0,5 a 0,8 mmol/l) (1,2). No subgrupo de pacientes com a concentração sanguínea média mais elevada de lítio (0,8 a 0,99 mmol/l), o risco foi 4 vezes superior ao dos controles (HR 4,31; IC95 2,66-6,99) [1].

O risco relativo de desenvolver doença renal crônica sob tratamento com lítio pareceu aumentar com a idade, a taxa de filtração glomerular (TFG) inicial reduzida, a diabetes e um antecedente de lesão renal aguda. Os dados analisados neste estudo não incluíram a exposição a outros fármacos que acarretam risco de insuficiência renal ou a possível ocorrência de desidratação [1].

A evolução da insuficiência renal após a descontinuação do lítio é variável [2,3]. Em alguns casos, observou-se regressão, enquanto noutros casos há uma deterioração contínua.

Uma equipa sueca estabeleceu uma coorte de 168 pacientes que foram acompanhados durante cerca de 5 anos, antes e depois de interromperem o tratamento com lítio. Destes, 35% tinham uma TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² no momento da interrupção do lítio (4). Após a descontinuação, a TFG destes 168 pacientes caiu, em média, 0,023 ml/min/1,73 m² por ano, comparativamente a uma queda de 1,58 ml/min/1,73 m² por ano antes da interrupção (p<0,0001). O abrandamento do declínio da TFG foi mais acentuado nos pacientes que apresentavam os valores de TFG mais baixos. Em 48 pacientes que reiniciaram o tratamento com lítio, observou-se novamente um declínio da TFG, semelhante ao observado durante o período de exposição anterior [4].

NA PRÁTICA. O risco de doença renal crônica associado à toma de lítio é aumentado na presença de outros fatores de risco para insuficiência renal. A descontinuação do lítio parece abrandar a progressão da insuficiência renal. É aconselhável estabelecer a dose eficaz mais baixa de lítio, monitorizar as concentrações sanguíneas de lítio e *creatinina*, e ter o cuidado de evitar outras causas de lesão renal aguda, particularmente a desidratação.

Traduzido de Rev Prescrire Agosto 2025 Volume 45 nº 502 • Página 589.

Referências

1. Gislason G et al. “Risk of chronic kidney disease in individuals on lithium therapy in Iceland: a nationwide retrospective cohort study” *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 1002-1011 + Suppl: 20 pages.

2. ANSM “RCP-Teralithe” 12 September 2024.
3. Lerma EV et al. “Renal toxicity of lithium” UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 February 2025: 14 pages.

4. Fransson F et al. “Kidney function decline improves after lithium discontinuation” J Intern Med 2025; 297: 289–299.

Nirsevimabe. Efeitos adversos do nirsevimabe: dados limitados após uma temporada de uso em lactantes

Prescrire International 2026; 35 (277): 20-22

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Tags: nirsevimabe, Beyfortus®, efeitos adversos do nirsevimabe; infecção por vírus respiratório sincicial, VRS

- O *nirsevimabe* é um anticorpo monoclonal autorizado desde 2023 para prevenir a infecção pelo vírus respiratório sincicial (VRS) em bebês e lactantes. Entre setembro de 2023 e abril de 2024, cerca de dois milhões de crianças de todo o mundo foram expostas ao *nirsevimabe*.
- Uma revisão das notificações espontâneas que foram apresentadas na França durante esta primeira temporada de uso identificou 31 notificações de efeitos adversos graves após uma injeção de *nirsevimabe*, entre eles três casos de morte súbita, seis casos de dispneia, dois casos de hipotonia, um acidente cerebrovascular e uma reação anafilática. Em setembro de 2024, em outras partes do mundo, foram notificadas às redes nacionais de farmacovigilância 10 mortes e 14 efeitos adversos ambientais mortais.
- Nossa pesquisa bibliográfica identificou apenas dois estudos de coorte, que incluem 437 e 369 nascidos, respectivamente, que receberam uma injeção de *nirsevimabe* durante a temporada 2023-2024. Além da febre e das reações no local da injeção, foram notificadas quedas ou convulsões (quatro casos) e alterações da respiração (27 casos).
- Não há certeza de que haja uma relação causal entre a injeção de *nirsevimabe* e o aparecimento desses traumas. No entanto, esses sinais de segurança devem ser levados em conta e devem ser seguidos. Notificar os casos ajuda a melhorar a qualidade da atenção aos pacientes e avançar no conhecimento científico.

O *nirsevimabe* (Beyfortus®), um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína F do vírus respiratório sincicial (VRS), está autorizado na União Europeia desde 2023 para prevenir a infecção pelo VRS em bebês e lactantes. Em ensaios clínicos randomizados, o *nirsevimabe* reduziu o risco de hospitalização por infecção por VRS, mesmo em lactantes que não tinham fatores de risco para desenvolver a morte grave, mas não se demonstrou que ele tivesse algum efeito sobre a mortalidade [1].

Em 2025, um estudo de coorte que utilizou a base de dados francesa do seguro médico obrigatório (SNDS) obteve resultados semelhantes: seguiu cerca de 80.000 lactantes durante uma média de 118 dias durante a temporada 2023-2024. Este estudo mostrou que a injeção de *nirsevimabe* está associada a uma menor frequência de hospitalização por infecção pelo VRS, o que equivale a aproximadamente uma hospitalização a menos para cada 63 crianças tratadas [2].

Até abril de 2024, aproximadamente 8.400 crianças foram expostas ao *nirsevimabe* em ensaios clínicos [3]. Em geral, os efeitos adversos notificados durante estes ensaios clínicos no fogo grave incluem: erupção cutânea, febre, reações no local da injeção e trombocitopenia [1, 3]. No entanto, os dados dos ensaios clínicos não são suficientes para revelar efeitos

adversos raros —alguns dos quais podem ser graves— ou os efeitos ao longo do caminho.

Em todo o mundo, cerca de dois milhões de crianças foram expostas ao *nirsevimab* entre setembro de 2023 e abril de 2024 [3].

Uma revisão das notificações na França. Em setembro de 2024, a Agência Francesa de Produtos para a Saúde (ANSM) publicou o relatório de um sondeo de farmacovigilância que abandonou o período compreendido entre setembro de 2023 e abril de 2024 [4]. Este relatório continha, em particular, uma revisão das notificações espontâneas apresentadas aos centros regionais de farmacovigilância (CRPV) na França ou à empresa que comercializa o *nirsevimabe* [4].

Durante este período, em França, foram dispensadas cerca de 240.000 doses, e foram apresentadas 198 notificações (correspondentes a 381 efeitos adversos) ao CRPV e à empresa. Entre as 153 notificações de efeitos adversos graves, 122 corresponderam à falha do tratamento preventivo, ou seja, casos de bronquiolite relacionados ao VRS durante a temporada 2023-2024 [4, 5]. Algumas das outras 31 notificações de efeitos adversos graves são notáveis por sua naturalidade, no momento em que foram apresentadas ou por sua frequência inesperada. Apresentamos uma continuação.

Alguns casos de morte súbita, de causalidade

incerta. Foram notificados três casos de morte súbita de lactantes após a injeção de *nirsevimabe*, um aos 12 dias, um aos 7 meses e um a uma idade não especificada. O tempo transcorrido até a manifestação dos sintomas após a infecção foi de 3 dias, 10 dias e 79 dias, respectivamente [4].

Após a injeção, a concentração plasmática máxima de *nirsevimabe* se alcança em um período que oscila entre 1 e 28 dias. A semivida de eliminação plasmática do *nirsevimabe* é de aproximadamente 70 dias [6, 7]. A autópsia revelou, em três casos, a presença de outros fatores de risco de morte infantil súbita [4].

Disneia, hipotonia. Também foram notificados seis casos graves de hipóxia, dificuldades respiratórias ou dispneia, e dois casos graves de hipotonia [4].

Entre os seis casos que apresentam traumas respiratórios graves, quatro ocorreram em bebês durante as horas posteriores à injeção de *nirsevimabe*. Um desses casos afetou um bebê prematuro que foi transferido para uma unidade de cuidados intensivos neonatais. Os outros casos requerem oxigenoterapia ou até mesmo ao ingressar em cuidados intensivos. Em todos os casos, depois de uma hora, o resultado foi favorável [4].

Os casos de hipotonia grave foram produzidos em poucos dias após o nascimento: um durante as horas seguintes à administração da injeção de *nirsevimab* e o outro no dia seguinte. Um desses casos exigiu a ingestão de cuidados

intensivos. Em ambos os casos, o desenvolvimento foi favorável após algumas horas [4].

Um caso de acidente cerebrovascular. Uma recepção recente, que recebeu uma injeção de *nirsevimabe* três dias após o nascimento, sofreu um acidente cerebrovascular no dia seguinte à injeção, que foi evidenciado por contrações musculares clônicas. Não foram identificados fatores de risco para o trauma e não foram encontradas outras explicações para o acidente cerebrovascular. Neste caso, desconheça o desenlace [4].

Reações de hipersensibilidade graves. Também foi notificado: um caso de reação anafilática com urticária e edema labial, que foi tratado com um anti-histamínico; e um caso de dermatite esfoliativa que ocorreu dois dias após a injeção de *nirsevimabe*, com desenvolvimento favorável após o tratamento com antibióticos, mas que exigiu hospitalização [4].

Em 2024, a EMA e a FDA agregaram as reações de hipersensibilidade grave e anafilaxia aos efeitos adversos do *nirsevimabe* enumerados no resumo das características do produto (RCP) e nas informações para a prescrição nos EUA [6-8].

Alguns dados de outros países. A França foi um dos primeiros países, junto com a Espanha, e lançou uma campanha de perfil com o *nirsevimabe* em grande escala [4]. Em setembro de 2024, foram registradas 110 notificações de efeitos adversos graves (incluindo 10 casos mortais e 14 potencialmente mortais) na base de dados mundiais de farmacovigilância, procedentes fundamentalmente da Espanha e dos EUA [4].

Entre os 10 bebês e lactantes que morreram, houve uma morte súbita de um lactante, quatro paros cardiorrespiratórios e um caso de edema pulmonar; desconhecem-se os detalhes do intervalo transcorrido entre a administração da injeção e a aparição dos sintomas [4].

Entre as 14 crianças que sofreram eventos potencialmente mortais, houve novos casos de fracasso do *nirsevimabe* (bronquiolite relacionada ao VRS), um episódio de convulsões que ocorreu três dias após a infecção, um caso de acidose metabólica com hipotonia que ocorreu no dia seguinte à infecção, um caso de náusea com cianose e icterícia, um caso de paridade respiratória e um caso de tremor [4].

Dados farmacoepidemiológicos limitados. Ao realizarmos a pesquisa bibliográfica, identificamos apenas os estudos de coorte que incluíram, respectivamente, 437 e 369 nascidos que receberam uma injeção de *nirsevimabe* durante a temporada 2023-2024 [9, 10]. Os efeitos adversos que foram produzidos após a injeção foram investigados de forma prospectiva, por meio de interrogatório ou entrevista telefônica, aos 7 e 14 dias após a injeção, e um desses estudos também foi feito aos 30 dias após a injeção.

Além dos efeitos adversos inesperados, como febre e reações no local da injeção, em uma dessas coortes foram notificados declínio ou convulsões (quatro casos) e alteração da respiração (27 casos). Em uma coorte foi notificado um efeito adverso considerado grave em aproximadamente 9% dos nascidos recebidos, mas nenhuma pessoa na outra coorte. Um dos estudos mostrou que, nas crianças expostas, os vômitos

aumentaram 30 dias após a injeção ($p=0,01$) [9]. Este resultado é difícil de interpretar e desconhece-se o mecanismo.

Em junho de 2025, nossa pesquisa bibliográfica não identificou outros dados relevantes sobre os efeitos adversos do *nirsevimabe*.

Na prática, mais de um ano e meio depois do *nirsevimabe* estar disponível na França, e apesar de seu uso generalizado em todo o mundo, seu perfil de efeitos adversos ainda não está completamente caracterizado, principalmente no que diz respeito aos efeitos adversos raros, potencialmente graves e aqueles que só podem surgir por um longo período, como as doenças autoimunes.

Estas incertezas persistirão enquanto as notificações espontâneas não forem complementadas com estudos farmacoepidemiológicos adicionais. A notificação de casos ajuda a melhorar a qualidade da atenção dos pacientes e a avançar no conhecimento científico. Além disso, no início de 2026, foram definidos os melhores riscos associados à administração da vacina RSVPreF (Abrysvo) para gestantes para prevenir a infecção pelo VRS em lactantes (ou “Vacuna RSVPreF em gestantes: riscos significativos”).

Revisão produzida coletivamente pelo Equipe Editorial sem conflitos de interesse Pesquisa bibliográfica e metodológica

Nossa pesquisa bibliográfica foi baseada no monitoramento prospectivo contínuo, na biblioteca de *Prescrire*, nos conteúdos das principais publicações e dos boletins da Sociedade Internacional de Boletins de Medicamentos (ISDB). Além disso, investigamos até 5 de junho de 2025, nas bases de dados do Embase (1996-semana 22 de 2025), Medline (1946-5ª semana de maio de 2025) e na Biblioteca Cochrane (CDSR: 2025 número 5) e consultamos os sites on-line das seguintes organizações: CDC, ECDC, ENCePP, FAERS e MHRA.

Esta revisão foi preparada utilizando a metodologia habitual de *Prescrire*, que inclui, em particular, a verificação da seleção dos documentos e sua análise, revisão externa e múltiplos controles de qualidade.

Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Nirsevimab (Beyfortus®) to prevent RSV infection in infants. For infants at risk of developing severe disease: more convenient than palivizumab” *Prescrire Int* 2023; **32** (254): 285-287.
2. Jabagi MJ et al. “Nirsevimab effectiveness at preventing RSV-related hospitalization in infants” *NEJM Evid* 2025; **4** (3): online: 11 p.
3. HAS – Commission de la Transparence “Avis-Beyfortus 50 et 100 mg” 23 October 2024: 55 p.
4. ANSM “Rapport d’enquête de pharmacovigilance. Rapport d’expertise n° 1. Beyfortus. Nirsevimab” 30 September 2024: 45 p.
5. ANSM “Prévention de la bronchiolite du nourrisson: les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus)” 30 September 2024: 2 p.
6. EMA “SmPC-Beyfortus” 1 August 2024.
7. US FDA “Full prescribing information-Beyfortus” August 2024.
8. EMA – CHMP “Procedural steps taken and scientific information after authorisation for Beyfortus (last updated)” 12 December 2024: 8 p.
9. de Sentuary CO et al. “Acceptance and safety of the RSV-preventive treatment of newborns with nirsevimab in the maternity department: a prospective longitudinal cohort study in France” *Lancet* 2025; **79** (online): 10 p.
10. Consolati A et al. “Safety and efficacy of nirsevimab in a universal prevention program of respiratory syncytial virus bronchiolitis in

newborns and infants in the first year of life in the Valle d'Aosta region, Italy, in the 2023-2

Paracetamol em pacientes com 65 anos ou mais: efeitos adversos semelhantes aos dos AINEs
(*Paracetamol in patients aged 65 years or older: adverse effects similar to those of NSAIDs*)

Prescrire International 2026; 35 (277): 24

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2025, um estudo de coorte realizado utilizando um banco de dados de saúde britânico examinou os efeitos adversos do *paracetamol* em pessoas com 65 anos ou mais. Um total de 180.483 pacientes que haviam recebido pelo menos duas prescrições de *paracetamol* (não associado a nenhum outro analgésico) ao longo de 6 meses foi comparado a 402.478 pacientes que haviam recebido menos de duas prescrições em um período equivalente.

Nos pacientes mais expostos ao *paracetamol*, este estudo mostrou um risco aumentado de ulceração, perfuração ou sangramento gastroduodenal, úlceras gastroduodenais não complicadas, sangramento intestinal, insuficiência cardíaca, hipertensão e doença renal crônica. As razões de risco (*hazard ratios*) foram estatisticamente significativas, variando de 1,07 a 1,36 [1].

Este perfil de efeitos adversos é semelhante ao dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Esses dados fornecem um nível de evidência muito baixo, pois nem todas as fontes de viés foram descartadas (incluindo o uso de analgésicos de venda livre), mas são consistentes com os resultados de outros estudos (2,3). Os mecanismos subjacentes às ações antipiréticas e analgésicas do *paracetamol* são pouco compreendidos. Parte do seu efeito está associada a uma ação

no sistema nervoso central, mas o *paracetamol* também inibe a síntese de prostaglandinas por meio do antagonismo da ciclooxigenase (COX), um efeito compartilhado com os AINEs [2-4].

NA PRÁTICA: Mesmo que não sejam muito robustos, esses dados sugerem que o uso de *paracetamol* em idosos não deve ser banalizado. Deve-se utilizar a menor dose diária que proporcione um alívio aceitável da dor, e tratamentos prolongados devem ser evitados.

Traduzido de Rev Prescrire setembro de 2025 Volume 45 nº 503 • Página 66

Referências

1. Kaur J et al. "Incidence of side effects associated with acetaminophen in people aged 65 years or more: A prospective cohort study using data from the Clinical Practice Research Datalink" *Arthritis Care Res* 2025; online: 10 páginas.
2. "Paracétamol: parfois hausse de la pression artérielle" *Rev Prescrire* 2022; 42 (468): 753.
3. "Paracetamol in late pregnancy: a risk factor for premature closure of the ductus arteriosus" *Prescrire Int* 2020; 29 (213): 71-72.
4. "Acetaminophen" *DrugBank* acessado em 29 de janeiro de 2025: 57 páginas.

Vacinas contra o vírus sincicial respiratório (VSR): síndrome de Guillain-Barré
(*RSV vaccines: Guillain-Barré syndrome*)

Prescrire International 2026; 35 (277): 24

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em 2025, a FDA (agência reguladora de alimentos e medicamentos dos EUA) emitiu um alerta sobre o risco da síndrome de Guillain-Barré associada a duas vacinas contra o vírus sincicial respiratório (VSR): a vacina RSVPreF (Abrysvo®) e a vacina RSVPreF3/AS01E (Arexvy®). As informações de prescrição (bula) dessas vacinas nos Estados Unidos da América (EUA) foram modificadas para incluir os resultados de um estudo epidemiológico baseado em dados do Medicare, o programa federal de seguro de saúde norte-americano.

Este estudo incluiu adultos com 65 anos ou mais e cobriu o período de maio de 2023 a julho de 2024 (1). Cada paciente atuou como seu próprio controle. Os autores compararam os períodos imediatamente após a vacinação com períodos posteriores. O risco da síndrome de Guillain-Barré pareceu ser maior durante as 6 semanas seguintes à vacinação, com um risco excessivo estimado de 7 a 9 casos por milhão de pessoas vacinadas [1,2].

Um risco aumentado da síndrome de Guillain-Barré já havia sido observado nos ensaios clínicos dessas vacinas (2,3). Em uma análise dos ensaios clínicos da vacina RSVPreF3/AS01E, que incluiu cerca de 16.000 indivíduos vacinados, foi relatado um caso da síndrome de Guillain-Barré ocorrendo 9 dias após a vacinação, em comparação com nenhum caso nos grupos

placebo. Em um ensaio clínico da vacina RSVPreF, que incluiu cerca de 17.000 indivíduos vacinados, foram relatados dois casos da síndrome de Guillain-Barré ou de uma condição relacionada, ocorrendo 7 e 8 dias após a vacinação, em comparação com nenhum caso no grupo placebo [1,3,4].

Um estudo realizado utilizando um banco de dados de registros de saúde dos EUA incluiu 4.746.518 pacientes com 60 anos ou mais que haviam sido vacinados contra o VSR [2,3]. Durante o período de seis semanas após a vacinação, os casos em excesso da síndrome de Guillain-Barré foram estimados em 5 por milhão de pessoas que receberam a vacina RSVPreF3/AS01E (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1-9) e cerca de 18 por milhão com a vacina RSVPreF (IC95%] 10-23) [5].

A síndrome de Guillain-Barré é uma polirradiculoneuropatia aguda, que geralmente surge após uma infecção viral e parece ter uma origem autoimune. Ela afeta os nervos periféricos, levando à fraqueza muscular, acompanhada por distúrbios sensoriais. Frequentemente começa nos membros inferiores, tornando-se progressivamente mais grave ao longo das semanas seguintes e estendendo-se para a parte superior do corpo, às vezes envolvendo os músculos respiratórios e faríngeos. Os distúrbios desaparecem em poucos meses, embora ocasionalmente deixem sequelas [6].

NA PRÁTICA: Em pessoas com 60 anos ou mais, a infecção respiratória causada pelo VSR pode, raramente, levar à síndrome do desconforto respiratório agudo e, ainda mais raramente, à morte. No entanto, essas vacinas contra o VSR não demonstraram representar um avanço terapêutico na prevenção de formas graves de infecção por VSR nessa faixa etária, particularmente naqueles com maior risco. Ao ponderar os riscos e benefícios de tais vacinações, a síndrome de Guillain-Barré deve ser levada em consideração.

©Prescrire Traduzido de Rev Prescrire outubro de 2025
Volume 45 n° 503 • Página 666.

Referências

1. FDA “FDA requires Guillain-Barré syndrome (GBS) warning in the Prescribing Information for RSV iruss Abrysvo and Arexvy” 7 January 2025: 3 pages.

2. FDA “Evaluation of Guillain-Barré syndrome (GBS) following respiratory syncytial írus (RSV) vaccination among adults 65 years and older” Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – Respiratory syncytial írus (RSV) vaccine, adults; 23-24 October 2024: 21 pages.
3. “RSVPreF3/ AS01E vaccine (Arexvy®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age. Insufficient evidence of efficacy in the prevention of severe infections, in particular in those at highest risk” *Prescrire Int* 2025; 34 (266): 5-8.
4. “RSVPreF vaccine (Abrysvo®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age” *Prescrire Int* 2025; 34 (266): 8-9.
5. Fry SE et al. “Effectiveness and safety of respiratory syncytial írus vaccine for US adults aged 60 years or older” *JAMA Network Open* 2025; 8 (5): 11 pages.
6. Chandrashekar S et al. “Guillain-Barré syndrome in adults: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis” *UpToDate*. www.uptodate.com acessado em 28 de janeiro de 2025: 44 pages.

Precauções

Lecanemabe. Recomenda monitoramento por ressonância magnética mais precoce para pacientes com Alzheimer que usam lecanemabe (Leqembi®)

(Lecanemab. FDA Recommends Earlier MRI Monitoring for Alzheimer’s Patients Taking Lecanemab [LEQEMBI])
Worst Pills, Best Pills, fevereiro de 2026

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Em agosto de 2025, a Food and Drug Administration (FDA) recomendou o monitoramento precoce por ressonância magnética (RM) para pacientes com doença de Alzheimer que recebem *lecanemabe* (LEQEMBI®). A agência aconselhou que uma RM fosse realizada entre a segunda e a terceira infusões (entre quatro e seis semanas após o início do tratamento) [1].

O objetivo do monitoramento precoce é identificar pessoas com anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide com edema (ARIA-E), uma condição que envolve inchaço cerebral ou acúmulo de fluido [2].

Quando a ARIA-E é diagnosticada, os médicos precisam discutir com os pacientes e cuidadores se o tratamento com *lecanemabe* deve ser adiado ou descontinuado. Embora às vezes assintomática, a ARIA-E pode causar sintomas, incluindo alterações na visão, dor de cabeça, confusão, náusea, convulsões e, em casos raros, morte. O FDA aprovou o *lecanemabe* em 2023 para pacientes com doença de Alzheimer com comprometimento cognitivo leve ou em estágios de demência leve. Na melhor das hipóteses, a droga pode retardar modestamente a progressão da doença; ela não reverte o declínio cognitivo.

As informações de prescrição do lecanemab incluem um aviso em destaque (boxed warning - o aviso mais forte que o FDA pode exigir) sobre anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide. O Health Research Group da Public Citizen designou o lecanemab como um fármaco que **Não Deve Ser Usada (Do Not Use)** porque seus benefícios limitados não superam seus riscos significativos [3]. No entanto, médicos estão prescrevendo o medicamento e alguns pacientes o estão consumindo.

Inicialmente aprovado em 2023 para retardar a progressão da doença de Alzheimer em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência, o *lecanemabe* é uma infusão de anticorpos que remove do cérebro a beta-amiloide, uma

proteína associada à doença de Alzheimer. O fármaco é administrado por via intravenosa a cada duas semanas.

Em agosto de 2025, o FDA aprovou uma formulação subcutânea (sob a pele), o LEQEMBI® IQLIK™, como tratamento de manutenção. A formulação subcutânea é para pacientes que completaram pelo menos 18 meses de tratamento intravenoso [4].

As informações de prescrição anteriores exigiam exames de RM antes da 5ª, 7ª e 14ª infusões.

No entanto, a vigilância pós-comercialização do FDA identificou seis casos fatais de ARIA-E logo no início do tratamento, antes da quinta infusão [5].

Uma análise subsequente de 101 casos graves de ARIA-E descobriu que 24% dos pacientes desenvolveram ARIA-E sintomática antes da quarta infusão [6]. Esses achados levaram a agência a recomendar o monitoramento adicional e mais precoce por RM, e que essa mudança deve ser refletida nas informações de prescrição [7].

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA recommends additional earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer’s disease taking Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>. Accessed September 10, 2025.
2. *Ibid*.
3. Lecanemab for Alzheimer’s Disease: Do Not Use. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1556>. Accessed September 10, 2025.
4. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/3f1d91a>. Accessed September 10, 2025.
5. Food and Drug Administration. FDA recommends additional earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer’s disease taking

- Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>. Accessed September 10, 2025.
6. *Ibid.*

7. Food and Drug Administration. Leqembi (lecanemab) prescribing information. August 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed September 10, 2025.

Vacina RSVPreF em mulheres grávidas: riscos significativos (RSVPreF vaccine in pregnant women: significant risks)

Prescrire International 2026; 35 (277): 21.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Para a prevenção da infecção por VSR em lactentes, uma opção é vacinar gestantes com a vacina RSVPreF (Abrysvo®). Na União Europeia, esta vacina está autorizada para uso entre a 24ª e a 36ª semanas de gestação [1].

Pré-eclâmpsia, parto prematuro. No final de 2023, à luz dos dados de um ensaio clínico randomizado com mais de 7.000 mulheres, além de um estudo de imunogenicidade em cerca de 600 mulheres, a *Prescrire* concluiu que o equilíbrio benefício-dano da administração da vacina RSVPreF a gestantes parecia ser favorável como uma opção para reduzir o risco de infecção grave por VSR e o risco de hospitalização ligado a esta infecção durante os primeiros 6 meses de vida de seu filho. Esta vacinação acarreta risco de reações no local da injeção e, às vezes, parto prematuro [1-3].

Durante o ensaio, também foram observados mais casos de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia em mulheres que receberam a vacina RSVPreF em comparação com as que receberam o placebo (embora no limite da significância estatística) (2-4). Quando a pré-eclâmpsia foi analisada separadamente, a diferença foi estatisticamente significativa (intervalo de confiança de 95% [IC95] 1,1-1,9).

Um estudo de coorte publicado no final de 2024 foi realizado utilizando dados de dois hospitais de Nova York. Incluiu cerca de 1.000 gestantes vacinadas entre a 32ª e a 36ª semanas de gestação (média de 34,5 semanas), de setembro de 2023 a janeiro de 2024 [5]. Após levar em conta vários fatores de confusão, o risco de hipertensão gestacional pareceu ser maior em mulheres vacinadas do que em não vacinadas: razão de risco (HR) 1,4; IC95 1,2-1,8.

Síndrome de Guillain-Barré. Em 2025, as informações de prescrição nos Estados Unidos da América (EUA) para o Abrysvo® foram modificadas para levar em conta os resultados de um estudo epidemiológico (excluindo mulheres grávidas) que mostrou um aumento do risco de síndrome de Guillain-Barré durante as 6 semanas seguintes à vacinação (ver “Vacinas contra o VSR: síndrome de Guillain-Barré”, p. 24 desta edição) (4).

NA PRÁTICA. Tomados em conjunto, estes riscos têm um impacto significativo na decisão de administrar ou não esta vacina em gestantes. Eles devem ser levados em consideração, e as mulheres interessadas devem ser informadas sobre as incertezas.

Referências

1. EMA “SmPC-Abrysvo” 28 March 2025.
2. Madhi SA et al. “Preterm birth frequency and associated outcomes from the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) maternal trial of the bivalent respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine” *Obstet Gynecol* 2025; 145 (2): 147-156.
3. *Prescrire* Editorial Staff “RSVpreF vaccine (Abrysvo) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman’s child after birth. Fewer severe infections and hospitalisations, but more preterm births and many unknowns” *Prescrire Int* 2024; 33 (258): 89-92.
4. US FDA “Full prescribing information Abrysvo” January 2025.
5. Son M et al. “Nonadjuvanted bivalent respiratory syncytial virus vaccination and perinatal outcomes” *JAMA Netw Open* 2024; 7 (7): online: 10 pages.

Outros temas relacionados com a Farmacovigilância

Alerta epidemiológico: Uso indevido de medicamentos agonistas do receptor GLP-1 e suas considerações para a Região das Américas

Organización Panamericana de la Salud, 27 de fevereiro de 2026

<https://www.paho.org/pt/documentos/alerta-epidemiologico-uso-indevido-medicamentos-agonistas-do-receptor-glp-1-e-suas>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(3)

Nos últimos meses, observou-se um aumento no número de países que relataram efeitos adversos de gravidade variável associados ao uso indevido de medicamentos agonistas do receptor de glucagon tipo 1 (AR GLP-1) indicados para o tratamento da obesidade em adultos. Nesse contexto, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) insta os Estados-Membros a fortalecer os sistemas de farmacovigilância, promover a notificação oportuna de eventos adversos e implementar ações de

comunicação de risco dirigidas tanto à população em geral — para promover o uso adequado desses medicamentos — quanto aos profissionais de saúde, a fim de garantir que sua prescrição seja feita estritamente de acordo com as indicações aprovadas pelas autoridades regulatórias nacionais, com base em uma avaliação clínica individual e acompanhamento médico contínuo.

Você pode continuar a leitura no link do cabeçalho.

Rumo a melhores cuidados ao paciente: medicamentos a evitar em 2026*(Towards better patient care: drugs to avoid in 2026)**Prescrire International 2026; 35 (278): 54 (1)- 54 (12)*

- A lista de medicamentos a evitar da Prescrire é uma revisão anual atualizada dos medicamentos mais perigosos do que benéficos. Destina-se a auxiliar na escolha de cuidados de alta qualidade e na prevenção de danos desproporcionais aos pacientes.
- A avaliação da Prescrire sobre o balanço risco-benefício de um medicamento numa determinada situação é sustentada por um procedimento rigoroso baseado em: uma pesquisa bibliográfica sistemática e reproduzível; análise de dados sobre resultados relevantes para o paciente; priorização das evidências de nível mais elevado; comparação com o tratamento padrão, se existir; e avaliação dos efeitos adversos conhecidos, previsíveis e suspeitos do medicamento.
- A nossa revisão de 2026 de medicamentos a evitar abrange todos os medicamentos examinados pela Prescrire entre 2010 e 2025 que estão autorizados na União Europeia ou em França. Consiste em 108 medicamentos que apresentam um balanço risco-benefício desfavorável em todas as situações clínicas em que estão autorizados.
- Para os pacientes em causa, quando a terapêutica medicamentosa parece ser a melhor linha de ação, existem outras opções com um melhor balanço risco-benefício. E, em algumas situações, a opção mais prudente é suspender o tratamento farmacológico.
- Mesmo quando pacientes gravemente doentes esgotaram todas as outras opções de tratamento, não há justificação para os expor a um medicamento com efeitos adversos graves quando este não tem eficácia clínica demonstrada. Pode ser aceitável testar tal medicamento em ensaios clínicos, desde que os pacientes em causa sejam plenamente informados sobre as incertezas que rodeiam o balanço risco-benefício do medicamento e as razões para a sua contínua avaliação, através de discussões adaptadas ao nível de compreensão do paciente. Quando tais pacientes optam por não participar num ensaio clínico, é necessário um apoio adequado e cuidados sintomáticos, para mitigar a ausência de quaisquer opções medicamentosas eficazes capazes de melhorar o seu prognóstico ou qualidade de vida.

Esta é a décima quarta revisão anual consecutiva da Prescrire sobre medicamentos a evitar [1,2]. Identifica medicamentos que são mais perigosos do que benéficos, fornece referências de apoio e destina-se a ajudar na escolha de cuidados de saúde de alta qualidade e na prevenção de danos desproporcionais aos pacientes. Os medicamentos citados (em casos raros, apenas uma forma ou dosagem específica) devem ser evitados em todas as situações clínicas para as quais estão autorizados em França ou na União Europeia.

Uma metodologia fiável, rigorosa e independente

A nossa revisão de 2026 de medicamentos a evitar baseia-se nos medicamentos e indicações analisados na nossa edição francesa entre 2010 e 2025. Alguns foram examinados pela primeira vez, enquanto outros foram reavaliados à medida que novos dados sobre eficácia ou efeitos adversos ficaram disponíveis.

Um dos principais objetivos da Prescrire é fornecer aos profissionais da saúde (e, consequentemente, aos pacientes) informação fiável e atualizada, isenta de quaisquer conflitos de interesses e que apoie cuidados de saúde de alta qualidade.

A Prescrire está estruturada de forma a garantir a qualidade da informação fornecida aos nossos subscritores. A equipa editorial compreende uma vasta gama de profissionais da saúde que trabalham em vários setores, sem conflitos de interesses. Recorremos também a uma extensa rede de revisores externos (especialistas na área relevante, metodologistas e profissionais representativos dos nossos leitores), e cada artigo é submetido a múltiplos controlos de qualidade e verificações cruzadas em cada etapa do processo editorial (ver Sobre a Prescrire Como trabalhamos em english.prescrire.org). O nosso processo editorial é coletivo, como simbolizado pela assinatura "©Prescrire".

A Prescrire é também firmemente independente. Somos financiados inteiramente pelos nossos subscritores, não transportamos publicidade paga, não recebemos subvenções ou subsídios de qualquer tipo e não temos acionistas. Nenhuma empresa, organização profissional, sistema de seguros ou autoridade envolvida no campo dos cuidados de saúde tem qualquer influência, financeira ou outra, sobre o conteúdo das nossas publicações.

Comparação com tratamentos padrão.

O balanço risco-benefício de um medicamento e a escolha das opções de tratamento devem ser continuamente reavaliados à medida que novos dados sobre eficácia ou efeitos adversos e novos tratamentos ficam disponíveis.

Nem todos os medicamentos são iguais, e nem todos os novos medicamentos representam um avanço clínico. Alguns medicamentos são úteis em certas situações, oferecendo uma vantagem terapêutica sobre outras opções de tratamento disponíveis, enquanto outros medicamentos são mais perigosos do que benéficos e nunca devem ser utilizados [3].

As avaliações da Prescrire sobre medicamentos e indicações baseiam-se numa pesquisa bibliográfica sistemática e reproduzível, e na análise coletiva dos dados resultantes da nossa equipa editorial, utilizando um procedimento estabelecido:

- Os dados de eficácia são classificados, dando-se maior peso àqueles provenientes de estudos que fornecem o mais alto nível de evidência, i.e. ensaios controlados aleatorizados em dupla ocultação;
- O medicamento é comparado com o tratamento padrão (não necessariamente um medicamento) quando existe um, após a determinação do melhor comparador;
- Os resultados de eficácia analisados são aqueles que avaliam os resultados clínicos que mais importam para os pacientes em causa (como a mortalidade, os sintomas mais problemáticos ou a qualidade de vida, dependendo da situação), ou resultados

substitutos (como marcadores laboratoriais ou achados de imagiologia) que demonstraram correlacionar-se com resultados clínicos relevantes [4,5].

Análise cuidadosa dos efeitos adversos. Os efeitos adversos de um medicamento podem ser mais difíceis de analisar, uma vez que são frequentemente menos minuciosamente documentados do que a sua eficácia. Esta discrepância deve ser tida em conta ao determinar o balanço risco-benefício do medicamento. O perfil de efeitos adversos de cada medicamento é avaliado examinando os vários sinais que surgiram durante ensaios clínicos e estudos de farmacotoxicologia animal, e considerando as suas semelhanças farmacológicas com outros medicamentos.

Quando um novo medicamento é aprovado, permanecem muitas incertezas. Alguns efeitos adversos raros e graves podem não ter sido identificados durante os ensaios clínicos, e podem apenas surgir após vários anos de uso rotineiro por um grande número de pacientes [3].

Dados empíricos e experiência pessoal: risco de viés maior.

A avaliação empírica do balanço risco-benefício de um medicamento, baseada na experiência individual, pode ajudar a orientar investigação futura, mas está sujeita a um viés maior que reduz fortemente o nível de evidência das conclusões [3,4]. Por exemplo, pode ser difícil atribuir um resultado específico a um determinado medicamento, uma vez que outros fatores devem ser tidos em conta, incluindo a história natural da doença, o efeito placebo, o efeito de outro tratamento ou uma mudança na dieta ou estilo de vida. Da mesma forma, um médico que observa uma melhoria em certos pacientes não pode saber quantos outros pacientes viram as suas condições agravar quando receberam o mesmo tratamento [3].

A melhor forma de minimizar o viés subjetivo causado por avaliações não comparativas e não cegas num pequeno número de pacientes é priorizar dados experimentais obtidos em pacientes que concordaram em participar em ensaios clínicos, especialmente ensaios aleatorizados em dupla ocultação versus tratamento padrão [3,4].

Condições graves sem tratamento eficaz: os pacientes devem ser informados das consequências das intervenções.

Quando confrontados com uma condição grave para a qual não existe tratamento eficaz, alguns pacientes optam por abdicar do tratamento, enquanto outros estão dispostos a experimentar qualquer medicamento se este oferecer a mínima hipótese de alívio, mesmo que temporário, apesar do risco de efeitos adversos graves.

Mas os pacientes nesta situação não devem ser tratados como cobaias. As avaliações de medicamentos pertencem à esfera da investigação clínica formal e devidamente conduzida, não aos cuidados de saúde. É, naturalmente, útil incluir pacientes em ensaios clínicos, desde que estejam conscientes dos riscos conhecidos ou previsíveis e da natureza incerta dos possíveis benefícios. E os resultados destes ensaios devem ser publicados em detalhe (sejam positivos, negativos ou inconclusivos) a fim de fazer avançar o conhecimento médico.

No entanto, a todos os pacientes deve ser oferecida a opção de recusar participar num ensaio clínico ou recusar tratamento de "última oportunidade" com um equilíbrio risco-benefício incerto. Embora o apoio, a atenção e os tratamentos sintomáticos não se destinem a curar ou a retardar a progressão

da doença subjacente, são elementos úteis dos cuidados ao paciente.

Embora exista uma grande incerteza em torno do balanço risco-benefício dos medicamentos que estão sendo avaliados em ensaios clínicos, os medicamentos utilizados nos cuidados de rotina devem ter um equilíbrio risco-benefício favorável. É do interesse comum que os medicamentos só recebam autorização de introdução no mercado com base numa eficácia demonstrada em relação aos cuidados padrão, juntamente com um perfil de efeitos adversos que seja aceitável na situação em causa, porque, em geral, pouca ou nenhuma informação adicional sobre a eficácia é recolhida após a concessão da autorização de introdução no mercado [3]. E nos casos raros em que os medicamentos com um equilíbrio risco-benefício desfavorável são retirados do mercado, é um processo lento.

108 medicamentos autorizados que são mais perigosos do que benéficos

Entre os medicamentos examinados pela Prescrire entre 2010 e 2025, 108 dos que estão autorizados em França ou na União Europeia são mais perigosos do que benéficos em todas as suas indicações autorizadas (a).

Estão listados com base, primeiro, na área terapêutica em que são utilizados e, depois, por ordem alfabética, de acordo com as suas denominações comuns internacionais (DCI).

Estes 108 medicamentos compreendem:

- substâncias com eficácia demonstrada mas, dadas as situações clínicas em que são utilizadas, os seus efeitos adversos são desproporcionais aos benefícios que proporcionam;
- medicamentos mais antigos que foram substituídos por medicamentos mais recentes com um melhor equilíbrio risco-benefício;
- medicamentos recentes que têm um equilíbrio risco-benefício menos favorável do que as opções existentes;
- medicamentos que não têm eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas que acarretam um risco de efeitos adversos particularmente graves.

Para cada medicamento, indicamos as principais razões pelas quais é considerado como tendo um equilíbrio risco-benefício desfavorável, juntamente com uma ou mais referências da Prescrire onde os subscritores encontrarão mais detalhes, incluindo as referências externas nas quais a nossa análise se baseou. Quando existem melhores opções disponíveis, estas são brevemente mencionadas, tal como as situações (graves ou não graves) em que não existe tratamento adequado.

Cardiologia

O *alisquireno*, um inibidor da renina que reduz a pressão arterial, não demonstrou prevenir eventos cardiovasculares. Além disso, um ensaio em pacientes diabéticos mostrou que o *alisquireno* estava associado a um aumento de eventos cardiovasculares e insuficiência renal (Prescrire Int n° 106, 129, 166, 184; Rev Prescrire n° 349). É melhor escolher um dos muitos medicamentos bem estabelecidos para reduzir a pressão arterial, como um diurético tiazídico ou um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

O **andexanet alfa**, um antídoto para anticoagulantes da classe dos inibidores diretos do fator Xa (xabanas), autorizado para utilização em pacientes tratados com xabanas com hemorragia grave, não demonstrou melhorar os resultados clínicos. Expõe os pacientes a um risco acrescido de eventos tromboembólicos, em particular, acidente vascular cerebral isquêmico, e o excesso de mortalidade não foi excluído (Prescrire Int n° 217, 271).

Bezafibrato ciprofibrato e fenofibrato são medicamentos para reduzir o colesterol que não demonstraram prevenir eventos cardiovasculares. No entanto, todos eles têm numerosos efeitos adversos, incluindo perturbações cutâneas, hematológicas e renais (Prescrire Int n° 85, 117, 174). Quando a utilização de um fibrato é justificada, o **gemfibrozil** é o único que demonstrou ter um grau de eficácia contra as complicações cardiovasculares da hipercolesterolemia, desde que a função renal e os níveis séricos de creatina fosfoquinase sejam rigorosamente monitorizados.

A **dronedarona**, um antiarrítmico quimicamente relacionado com a **amiodarona**, é menos eficaz do que a **amiodarona** na prevenção da recorrência da fibrilação atrial. No entanto, tem pelo menos tantos efeitos adversos graves, em particular perturbações hepáticas, pulmonares e cardíacas (Prescrire Int n° 108, 120, 122; Rev Prescrire n° 339). A **amiodarona** é a melhor opção.

A **ivabradina**, um inibidor da corrente cardíaca If, pode causar perturbações visuais, perturbações cardiovasculares (incluindo enfarte do miocárdio), bradicardia potencialmente grave e outras arritmias cardíacas. Não apresenta vantagens sobre outras opções disponíveis, quer na angina de peito, quer na insuficiência cardíaca (Prescrire Int n° 88, 110, 111, 118, 155, 165; Rev Prescrire n° 403, 413).

Tratamentos estabelecidos com eficácia comprovada na angina de peito incluem betabloqueadores ou, como alternativa, bloqueadores dos canais de cálcio como a **amlodipina** e o **verapamil**. Existem também melhores opções para a insuficiência cardíaca, dependendo da situação do paciente, incluindo abster-se de adicionar outro medicamento a um regime terapêutico otimizado.

Nicorandil, um vasodilatador com eficácia puramente sintomática na prevenção da angina de esforço, pode causar ulceração mucocutânea grave (Prescrire Int n° 81, 95, 110, 131, 132, 163, 175, 241; Rev Prescrire n° 336, 419). Um nitrato é uma opção melhor para a prevenção de crises de angina.

Olmesartana, um bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA ou sartana) comercializado isoladamente ou em associação com hidroclorotiazida ou amlodipina, não é mais eficaz do que outros BRA contra as complicações cardiovasculares da hipertensão. No entanto, pode causar enteropatia semelhante à doença celíaca, levando à diarreia crônica (potencialmente grave) e perda de peso, hepatite autoimune e, possivelmente, um aumento da mortalidade cardiovascular (Prescrire Int n° 148, 171, 242; Rev Prescrire n° 324, 374). Entre os muitos outros BRA disponíveis, é melhor escolher **losartana** ou **valsartana**, que não parecem ter estes efeitos adversos.

Ranolazina, autorizada como agente antianginoso, mas com um mecanismo mal elucidado, tem efeitos adversos

desproporcionados dada a sua eficácia mínima na redução da frequência das crises de angina, incluindo: perturbações gastrointestinais, perturbações neuropsiquiátricas, palpitações, bradicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e edema periférico (Prescrire Int n° 102; Rev Prescrire n° 350; Interactions Médicamenteuses Prescrire).

Trimetazidina, um fármaco com propriedades incertas utilizado na angina, não tem eficácia demonstrada para além de um efeito modesto nos sintomas, demonstrado principalmente em testes de esforço. Num ensaio aleatorizado controlado por placebo em 6.000 pacientes com doença coronária seguidos durante vários anos, não foi mais eficaz do que o placebo na prevenção de crises de angina. No entanto, a trimetazidina pode causar parkinsonismo, alucinações, trombocitopenia e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (Prescrire Int n° 84, 100, 106, Rev Prescrire n° 342, 357, 404, 457).

É preferível escolher tratamentos com uma relação risco-benefício mais estabelecida na angina: certos betabloqueadores ou, como alternativa, bloqueadores dos canais de cálcio como a **amlodipina** e o **verapamil**.

Vernakalant, um antiarrítmico injetável utilizado na fibrilação auricular, não demonstrou reduzir a mortalidade ou a incidência de eventos tromboembólicos ou cardiovasculares. Os seus efeitos adversos incluem várias arritmias (Prescrire Int n° 127). A **amiodarona** é uma escolha mais prudente para cardioversão farmacológica.

Dermatologia

Alergia

A **finasterida oral** 1 mg e a **finasterida tópica** estão autorizadas para a alopecia androgenética em homens. A **finasterida** é um inibidor da 5-alfa-redutase com uma eficácia muito modesta nesta situação. A forma oral aumenta a densidade capilar no topo da cabeça em cerca de 10% em média, enquanto a forma tópica acrescenta cerca de 13 cabelos/cm adicionais em média em comparação com o placebo (a partir de uma densidade basal de cerca de 200 cabelos/cm). O efeito persiste apenas enquanto o tratamento continua, e a densidade capilar regressa aos níveis basais quando o tratamento é interrompido. Efeitos adversos notáveis incluem disfunção sexual (disfunção erétil, distúrbios ejaculatórios, redução do desejo sexual), depressão, pensamentos suicidas e câncer de mama.

Estes efeitos adversos também são possíveis quando a **finasterida** é aplicada topicamente (Prescrire Int n° 175, Rev Prescrire n° 335, 503). Quando uma abordagem farmacológica é escolhida, o **minoxidil** tópico, usado com precaução, é menos perigoso (b).

Mequitazina, um anti-histamínico sedativo com atividade antimuscarínica, autorizado para alergias, tem apenas uma eficácia modesta. No entanto, acarreta um risco mais elevado de arritmias cardíacas através do prolongamento do intervalo QT do que outros anti-histamínicos, em particular em pacientes cujo isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 metaboliza o fármaco lentamente (uma característica que os pacientes, médicos e farmacêuticos geralmente desconhecem), ou quando coadministrado com fármacos que inibem o CYP2D6 (Rev Prescrire n° 337). Um anti-histamínico “não-sedativo” sem atividade antimuscarínica, como a cetirizina ou a loratadina, é uma melhor opção nesta situação.

Pimecrolimus tópico e tacrolimus tópico, dois imunossupressores usados no eczema atópico, podem causar câncer da pele e linfoma. Estes efeitos adversos são desproporcionados, uma vez que a eficácia destes medicamentos é praticamente idêntica à dos corticosteroides tópicos de elevada potência (Prescreire Int n.º Rev Prescreire n.º 311, 331, 343, 367, 428) (c).

O uso criterioso de um corticosteroide tópico para tratar crises é uma melhor opção nesta situação. Quase não existem dados de avaliação comparativa disponíveis sobre o *pimecrolimus* ou o *tacrolimus* em pacientes nos quais um corticoide tópico falhou.

Prometazina injetável, um anti-histamínico usado para tratar urticária grave, pode causar trombose, necrose cutânea e gangrena após extravasamento ou injeção acidental numa artéria (Prescreire Int n.º 109). A *desclorfeniramina* injetável, que não parece acarretar estes riscos, é uma melhor opção.

Semente de amendoim em pó, contendo proteína de amendoim tomada por via oral para dessensibilizar pacientes com alergia ao amendoim, reduziu a incidência e a intensidade das reações alérgicas aos amendoins num teste realizado em um hospital. No entanto, aumenta a incidência de reações alérgicas na vida quotidiana dos pacientes, incluindo reações que requerem a administração de adrenalina (Prescreire Int n.º 238). Na ausência de uma alternativa melhor, as medidas de primeira escolha continuam a ser uma dieta de eliminação de amendoim, bem como o acesso a canetas injetoras de *adrenalina*, que os pacientes, bem como os seus cuidadores, devem aprender a usar corretamente.

Diabetes, Nutrição

Diabetes. Vários fármacos hipoglicemiantes têm uma relação risco-benefício desfavorável. Reduzem ligeiramente a glicemia, mas não têm eficácia demonstrada contra as complicações da diabetes (eventos cardiovasculares, insuficiência renal, distúrbios neurológicos) e têm muitos efeitos adversos. O fármaco hipoglicemiante de primeira escolha para a diabetes tipo 2 é a metformina. Se a *metformina* isolada for insuficientemente eficaz, outras opções a considerar incluem o uso continuado de *metformina*, com a adição de: um agonista do GLP-1 subcutâneo, como a *dulaglutida* ou a *semaglutida*; uma *gliflozina* como a *dapagliflozina* para pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal moderada com proteinúria; ou insulina se evitar o aumento de peso não for uma prioridade. Outra alternativa é aumentar ligeiramente o objetivo de HbA1c.

Gliptinas ou inibidores da DPP-4, i.e. alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina têm um perfil de efeitos adversos oneroso que inclui reações de hipersensibilidade graves (anafilaxia e reações cutâneas como a síndrome de Stevens Johnson), infeções (em particular infeções do trato urinário e do trato respiratório superior), pancreatite, penfigoide bolhoso e obstrução intestinal (Prescreire Int n.º n.º121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216 Rev Prescreire n.º 349, 352, 354, 362, 365, 379, 473, 478).

A *pioglitazona* também tem um perfil de efeitos adversos oneroso, incluindo insuficiência cardíaca, câncer de bexiga e fraturas ósseas (Prescreire Int n.º 129, 160).

Perda de peso. O tratamento do excesso de peso baseia-se geralmente, em primeiro lugar, em alterações na atividade

física e na dieta do paciente, juntamente com apoio psicológico, se necessário.

Bupropiona + naltrexona é uma associação de um fármaco quimicamente relacionado com certas anfetaminas (*bupropiona*) e um antagonista dos receptores opioides (ver também *bupropiona* na secção de cessação tabágica deste artigo) (Prescreire Int n.º 164, 262).

O *orlistat* tem apenas um efeito modesto e transitório no peso: os pacientes perderam cerca de 3,5 kg em comparação com o placebo ao longo de 12-24 meses, sem provas de eficácia a longo prazo. As perturbações gastrointestinais são muito comuns, enquanto outros efeitos adversos incluem danos hepáticos, hiperoxalúria e fraturas ósseas em adolescentes.

O *orlistat* altera a absorção gastrointestinal de muitos nutrientes (vitaminas lipossolúveis A, D, E e K), conduzindo a um risco de deficiências. Também reduz a eficácia de certos medicamentos (hormonas tireoidianas, alguns antiepiléticos). A diarreia grave causada pelo *orlistat* pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais (Prescreire Int n.º 57, 71, 107, 110; Interactions Médicamenteuses Prescreire).

Gastrenterologia

As argilas medicinais, i.e., *montmorilonite beidellítica*, *diosmectite*, *hidrotalcite* e *caulino*, utilizadas isoladamente ou em produtos com múltiplos ingredientes para tratar várias perturbações gastrointestinais, incluindo diarreia, azia e doença de refluxo gastroesofágico, devem ser evitadas porque estão naturalmente contaminadas com chumbo. O chumbo tem toxicidade neurológica, hematológica, renal, cardiovascular, reprodutiva e a gravidade da maioria destes efeitos tóxicos aumenta com a dose a que os pacientes estão expostos (Prescreire Int n.º 203; Rev Prescreire n.º 429, 430).

Na diarreia, as argilas alteram o aspeto das fezes sem reduzir a perda de fluidos ou o risco consequente de desidratação. Na doença de refluxo gastroesofágico não complicada, quando o tratamento farmacológico parece útil, outros medicamentos têm um balanço risco-benefício positivo, como um ciclo curto de doses moderadas de um antiácido sem argila, por exemplo, bicarbonato de sódio, alginato de sódio.

Os neurolépticos *domperidona*, *droperidol* e *metopimazina* acarretam um risco de arritmias e morte súbita, e a *domperidona* e a *metopimazina*, pelo menos, acarretam também um risco de acidente vascular cerebral isquémico. Estes efeitos adversos são desproporcionados face aos sintomas que se destinam a tratar (náuseas e vômitos e refluxo gastroesofágico no caso da *domperidona*) e à sua fraca eficácia (Prescreire Int n.º 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243, 265; Rev Prescreire n.º 403, 404, 505).

Outros medicamentos têm um balanço benefício-risco favorável na doença de refluxo gastroesofágico, como os antiácidos sem argila ou, quando os sintomas são graves ou persistentes, o *omeprazol* durante algumas semanas, no máximo, desde que a sua descontinuação seja planeada desde o início e que o paciente esteja ciente da importância de mudar para um tratamento diferente se ocorrerem sintomas de abstinência. Nas situações raras em que o tratamento com um neuroléptico antiemético parece justificado, a *metoclopramida* tem um melhor balanço risco-benefício.

A **metoclopramida** também provoca eventos cardíacos graves, mas demonstrou eficácia contra náuseas e vômitos. É essencial, contudo, manter a exposição ao mínimo, evitar o uso contínuo, monitorizar os pacientes frequentemente e ter em conta as interações.

A **prucaloprida**, um fármaco quimicamente relacionado com neurolépticos, está autorizada para a obstipação crónica, mas tem apenas uma eficácia modesta, e apenas em cerca de um em cada seis pacientes. O seu perfil de efeitos adversos é pouco documentado e inclui, em particular, perturbações cardiovasculares (palpitações, eventos cardiovasculares isquêmicos e possivelmente prolongamento do intervalo QT), depressão, pensamentos suicidas e teratogenicidade (Prescrire Int n.º 116, 137, 175).

Não há justificação para expor pacientes com obstipação simples a tais riscos. Se as medidas dietéticas forem insuficientemente eficazes, os laxantes de volume, os laxantes osmóticos ou, muito ocasionalmente, outros laxantes (lubrificantes, estimulantes ou preparações retais), utilizados com cuidado e paciência, são escolhas mais seguras do que a **prucaloprida**.

A **tintura de ópio**, uma "mistura" contendo uma variedade de constituintes da papoila *Papaver somniferum L.*, está autorizada para diarreia grave. Como adjuvante da reidratação, o opioide **loperamida** isoladamente é uma escolha mais prudente nesta situação do que uma multiplicidade de substâncias derivadas da papoila (Rev Prescrire n.º 466).

A pomada de **trinitrato de glicerila a 0,4%**, um nitrato autorizado para fissura anal, não tem eficácia demonstrada para além da de um placebo na cicatrização de fissuras anais crónicas ou no alívio da dor que estas causam. A cefaleia é um efeito adverso muito comum e pode ser grave (Prescrire Int n.º 94). O tratamento da dor associada à fissura anal baseia-se num analgésico oral como o paracetamol e, por vezes, lidocaína tópica.

Ginecologia, Endocrinologia

Menopausa. No início de 2026, para mulheres que experienciam sintomas muito incomodativos da menopausa (incluindo ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal e atrofia), é prudente utilizar apenas medidas não farmacológicas ou considerar a terapêutica de substituição hormonal pela duração mais curta possível. Os tratamentos hormonais não devem ser utilizados em mulheres com risco de eventos tromboembólicos ou com risco aumentado de tumores dependentes de estrogénios, como o câncer de mama ou do endométrio.

O **fezolinetanto**, um fármaco destinado a bloquear os receptores de neurocinina 3 (NK3), que estão envolvidos na termorregulação, está autorizado para as ondas de calor relacionadas à menopausa, mas tem uma eficácia muito modesta. Acarreta um risco de hepatotoxicidade, perturbações gastrointestinais, perturbações neuropsiquiátricas, bem como dor em vários locais. Um possível risco aumentado de câncer deve ser tido em conta (Prescrire Int n.º 277).

Tibolona, uma hormona esteroide sintética autorizada na terapêutica de substituição hormonal da menopausa, tem propriedades androgénicas, estrogénicas e progestogénicas. Tal como as combinações estrogénio-progestagénio, acarreta um risco de efeitos adversos cardiovasculares e câncer

(especialmente câncer da mama e do endométrio), mas tem efeitos adversos adicionais devido às suas propriedades androgénicas n.º 427).

Doenças infecciosas

Moxifloxacino, um antibiótico fluoroquinolona que não é mais eficaz do que outros antibióticos desta classe, pode causar necrólise epidérmica tóxica e hepatite fulminante, e tem sido também associada a um risco aumentado de perturbações cardíacas (Prescrire Int n.º 62, 103, Rev Prescrire n.º 371). Outra fluoroquinolona como a **ciprofloxacino** ou o **ofloxacino** é uma opção melhor.

Neurologia

Doença de Alzheimer. Os inibidores da colinesterase autorizados para uso na doença de Alzheimer, bem como a memantina, têm eficácia mínima e transitória nesta situação, e nenhum demonstrou retardar a progressão para a dependência. Têm efeitos adversos graves e por vezes fatais e múltiplas interações medicamentosas potencialmente perigosas, que são particularmente problemáticas uma vez que estes medicamentos são para uso a longo prazo (Prescrire Int n.º 128, 150; Rev Prescrire n.º 363).

As prioridades na gestão da doença de Alzheimer são ajudar a organizar a vida diária do paciente, mantê-lo ativo e fornecer apoio e ajuda aos cuidadores e familiares. Em França, quando o sistema nacional de seguro de saúde deixou de reembolsar estes medicamentos, não houve aumento no número de consultas ou taxas de exposição a medicamentos psicotrópicos entre os pacientes que tinham sido anteriormente expostos regularmente a pelo menos um destes medicamentos deslistados (Prescrire Int n.º 228).

Os inibidores da colinesterase **donepezila**, **galantamina** e **rivastigmina** podem provocar perturbações gastrointestinais (incluindo por vezes vômitos graves), perturbações neuropsiquiátricas (incluindo depressão e insónia), anorexia e perturbações cardíacas (incluindo perturbações do ritmo e da condução, bradicardia, desmaios e síncope). O **donepezila** pode também causar comportamento sexual compulsivo (Prescrire Int n.º 162, 166, 192, 204, 243, Rev Prescrire n.º 337, 340, 344, 349, 398, 416).

A **memantina**, um antagonista do receptor de glutamato NMDA, pode causar perturbações neuropsiquiátricas (alucinações, confusão, tonturas ou dores de cabeça), levando por vezes a comportamento violento, convulsões, perturbações psicóticas, assim como insuficiência cardíaca ou bradiarritmia (Prescrire Int n.º 204, 225, 227; Rev Prescrire n.º 359, 398).

Esclerose múltipla. O tratamento padrão "modificador da doença" para a esclerose múltipla é o interferon beta, apesar das suas limitações e de muitos efeitos adversos. O equilíbrio risco-benefício dos outros tratamentos "modificadores da doença" não é melhor e por vezes é claramente desfavorável. Isto aplica-se em particular a três imunossuppressores que têm efeitos adversos desproporcionados e devem ser evitados.

O **alemtuzumabe**, um anticorpo monoclonal antilinfocitário, tem eficácia incerta e nenhuma vantagem demonstrada sobre o interferon beta-1a. Tem muitos efeitos adversos graves e por vezes fatais, em particular: reações relacionadas com a perfusão (incluindo fibrilhação auricular e hipotensão), infeções, perturbações autoimunes frequentes (incluindo

perturbações tiroideias autoimunes, púrpura trombocitopenia imune, citopenia, nefropatia e hepatite), enfarte do miocárdio, hemorragia pulmonar, acidente vascular cerebral e dissecação arterial cervicocéfálica (Prescreire Int n° 158, 218, 276; Rev Prescreire n° 384, 428).

O **natalizumabe**, outro anticorpo monoclonal imunossupressor, pode levar a infecções oportunistas potencialmente fatais, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva, reações de hipersensibilidade potencialmente graves e danos hepáticos (Prescreire Int n° 122, 158, 182, 183, 276; Rev Prescreire n° 330, 464).

A **teriflunomida**, um imunossupressor, tem eficácia incerta e nenhuma vantagem demonstrada sobre o interferon beta-1a. Tem efeitos adversos graves e potencialmente fatais, incluindo danos hepáticos, leucopenia e infecções. Acarreta também um risco de neuropatia periférica (Prescreire Int n° 158, 253, Rev Prescreire n° 482).

Diversos. Vários outros medicamentos utilizados, em particular, em formas graves de epilepsia, enxaqueca, comprometimento cognitivo, vertigens, claudicação intermitente e doença de Parkinson, devem também ser evitados.

A **fenfluramina** é uma anfetamina autorizada como um complemento à terapêutica antiepilética na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut, duas formas raras e graves de epilepsia infantil. Apesar de uma diminuição na frequência global das convulsões, a **fenfluramina** parece aumentar a incidência de estado de mal convulsivo. A **fenfluramina** pode provocar doença valvular cardíaca e hipertensão arterial pulmonar, razão pela qual o seu uso como supressor do apetite foi descontinuado. Pode também causar perturbações neuropsiquiátricas e outras perturbações cardiovasculares (Prescreire Int n° 233, 263).

A **flunarizina** e a **oxetorona**, dois neurolépticos utilizados para prevenir crises de enxaqueca, têm na melhor das hipóteses apenas uma eficácia modesta (a flunarizina previne cerca de uma crise a cada dois meses) e podem causar perturbações extrapiramidais, perturbações cardíacas e aumento de peso (Rev Prescreire n° 321, 359). A **oxetorona** também causa diarreia crônica (Prescreire Int n° 193). Outras opções, como o **propranolol**, são preferíveis.

Rivastigmina também tem um equilíbrio risco-benefício desfavorável na demência associada à doença de Parkinson (Prescreire Int n° 265).

O **Ginkgo biloba**, utilizado na deficiência cognitiva em adultos de idade avançada, não tem eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas pode causar hemorragias, perturbações gastrointestinais, perturbações cutâneas, convulsões, reações de hipersensibilidade e possivelmente arritmias (Prescreire Int n° 205, 224; Rev Prescreire n° 365).

O **Ginkgo biloba** é também utilizado para a insuficiência venosa, como parte de uma combinação de dose fixa com **heptaminol** e **troxerutina**, mas a sua eficácia nesta indicação não é melhor (Rev Prescreire n° 413). Não existem medicamentos com um balanço risco-benefício favorável nestas situações.

O **naftidrofurilo**, um "vasodilatador" autorizado para claudicação intermitente associada à doença arterial periférica, aumenta a distância de caminhada em algumas dezenas de metros, mas pode causar cefaleias, esofagite, ulceração oral, perturbações cutâneas, cálculos renais e perturbações hepáticas potencialmente graves (Prescreire Int n° 192; Rev Prescreire n° 427, 459). Um programa de exercício de caminhada é um tratamento eficaz e menos arriscado.

O **tolcapona**, é um medicamento antiparkinsoniano da classe dos inibidores da COMT (catecol-O-metiltransferase) e pode causar danos hepáticos potencialmente fatais (Prescreire Int n° 82; Rev Prescreire n° 330). Quando outras opções de tratamento estiverem esgotadas, o **entacapona** é a melhor opção.

Oncologia, Hematologia

O **defibrotido**, um antitrombótico autorizado para doença hepática veno-oclusiva grave após transplante de células estaminais hematopoiéticas, não foi mais eficaz na redução da mortalidade ou na indução de remissão completa da doença do que o tratamento sintomático num ensaio não cego, mas provoca hemorragias por vezes fatais (Prescreire Int n° 164).

Uma opção mais prudente seria focar em medidas preventivas e tratamentos sintomáticos.

Antineoplásicos. Vários medicamentos antineoplásicos têm um balanço risco-benefício claramente desfavorável. São frequentemente autorizados para situações em que outros tratamentos parecem ineficazes. Quando a exposição a medicamentos altamente tóxicos não é justificada por benefícios comprovados, é prudente focar em cuidados sintomáticos adequados e na preservação da qualidade de vida.

O **mifamurtida** está autorizado em combinação com outros medicamentos de quimioterapia para o osteossarcoma, mas não foi demonstrado que prolongue a sobrevivência e pode provocar reações de hipersensibilidade graves, derrames pleurais e pericárdicos, efeitos adversos neurológicos e perda auditiva (Prescreire Int n° 115; Rev Prescreire n° 341). É mais prudente propor quimioterapia sem **mifamurtida**.

O **nintedanibe**, um inibidor da tirosina quinase com atividade antiangiogénica, autorizado em combinação com **docetaxel** para certos tipos de câncer de pulmão de células não pequenas, não demonstrou prolongar a sobrevivência. Pode provocar lesões hepáticas e muitos efeitos adversos graves devido ao seu efeito inibidor na angiogénese, incluindo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensão, perfuração gastrointestinal e cicatrização deficiente (Prescreire Int n° 173).

O **panobinostat** não demonstrou prolongar a sobrevivência no mieloma múltiplo refratário ou recidivante. Provoca muitos efeitos adversos, frequentemente graves, que afetam funções vitais, acelerando a morte de muitos pacientes (Prescreire Int n° 176).

O **roxadustato**, autorizado para uso na anemia associada à doença renal crônica, não é mais eficaz na correção da anemia do que as epoetinas, no geral, mas parece aumentar a mortalidade, especialmente em pacientes em diálise. O seu perfil de efeitos adversos parece semelhante ao das epoetinas, mas vários efeitos potencialmente graves parecem mais frequentes, em particular: trombose do acesso vascular (essencial para realizar diálise), sépsis e perturbações hepáticas

(Prescrever Int n° 245; Rev Prescrever n° 475). Uma epoetina continua a ser uma opção melhor.

A **trabectedina** não demonstrou ser eficaz em ensaios comparativos no câncer de ovário ou sarcoma de tecidos moles, mas tem efeitos adversos gastrointestinais, hematológicos, hepáticos e musculares muito frequentes e graves (Prescrever Int n° 102, 115, 229; Rev Prescrever n° 360, 426). Não é razoável adicionar **trabectedina** à quimioterapia à base de platina para câncer de ovário. Quando a quimioterapia é ineficaz em pacientes com sarcoma de tecidos moles, é mais prudente focar em tratamentos sintomáticos para limitar as consequências clínicas da doença.

O **vandetanibe** não demonstrou prolongar a sobrevivência em pacientes com câncer medular da tireoide metastático ou inoperável. Efeitos adversos graves (diarreia, pneumonia, hipertensão) ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. Existe também um risco de doença pulmonar intersticial, *torsades de pointes* e morte súbita (Prescrever Int n° 131; Rev Prescrever n° 408).

O **vinflunine** tem eficácia incerta no câncer de bexiga avançado ou metastático. Um ensaio clínico forneceu evidências fracas de que o **vinflunine** prolonga a mediana de sobrevivência em dois meses, na melhor das hipóteses, em comparação com o tratamento sintomático. Existe um risco elevado de efeitos adversos hematológicos (incluindo anemia aplástica), e um risco de infecções graves e perturbações cardiovasculares (*torsades de pointes*, infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica), resultando por vezes em morte (Prescrever Int n° 112; Rev Prescrever n° 360).

Dor, Reumatologia

Certos anti-inflamatórios não esteroides. Embora os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) partilhem um perfil de efeitos adversos semelhante, alguns expõem os pacientes a menos risco do que outros. Quando o **paracetamol** se revela inadequado, as opções menos arriscadas são o **ibuprofeno** e o **naproxeno**, desde que a exposição seja mantida ao mínimo e o uso contínuo seja evitado.

O **aceclofenaco oral** e o **diclofenaco oral** causam mais efeitos adversos cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca) e mais mortes cardiovasculares do que outros AINEs igualmente eficazes (Prescrever Int n° 167, 210, 263; Rev Prescrever n° 362, 374).

Inibidores da Cox-2 (coxibes), i.e. **celecoxibe**, **etoricoxibe** e **parecoxibe**, têm sido associados a um excesso de eventos cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio e trombose) e reações cutâneas em comparação com outros AINEs igualmente eficazes (Prescrever Int n° 167; Rev Prescrever n° 344, 361, 374, 409).

O gel de **cetoprofeno** causa mais reações de fotossensibilidade (eczema, erupção bolhosa) do que outros AINEs tópicos igualmente eficazes (Prescrever Int n° 193).

Meloxicam piroxicam e tenoxicam, quando usados sistemicamente, expõem os pacientes a um risco aumentado de perturbações gastrointestinais e cutâneas (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), mas não são mais eficazes do que outros AINEs (Prescrever Int n° 212; Rev Prescrever n° 321).

"Relaxantes musculares". Vários medicamentos usados como relaxantes musculares não têm eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas expõem os pacientes ao risco de efeitos adversos por vezes graves. Um analgésico eficaz é a melhor opção, com **paracetamol** como a primeira escolha, mantendo a exposição ao mínimo, ou **ibuprofeno** ou **naproxeno** como alternativas.

A **mefenesina**, tomada por via oral, pode causar sonolência, náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea e choque anafilático), abuso e dependência; a pomada de **mefenesina** pode provocar reações cutâneas adversas graves, incluindo eritema multiforme e pustulose exantematosa generalizada aguda (Prescrever Int n° 125, 138; Rev Prescrever n° 414, 430).

O **metocarbamol** tem muitos efeitos adversos, em particular perturbações gastrointestinais e cutâneas (incluindo angioedema) (Rev Prescrever n° 282, 338, 468, 480).

O **tiocolquicosido**, que está relacionado com a **colchicina**, pode causar diarreia, dor de estômago, fotodermatose e possivelmente convulsões, sendo genotóxico e teratogénico (Prescrever Int n° 168; Rev Prescrever n° 282, 313, 321, 367, 400, 412).

Osteoartrite. Alguns medicamentos autorizados pelo seu suposto efeito no processo que resulta na osteoartrose devem ser evitados porque não têm eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas podem provocar efeitos adversos por vezes graves. No início de 2026, não existem medicamentos conhecidos por terem um equilíbrio risco-benefício favorável na redução, estabilização ou prevenção da degeneração articular.

A **condroitina**, um mucopolissacarídeo ácido presente na cartilagem, não demonstrou melhorar os resultados clínicos na osteoartrite. Pode provocar perturbações cutâneas, perturbações gastrointestinais, tonturas e, em casos raros, angioedema (Rev Prescrever n° 496).

A **diacerein**a pode causar perturbações gastrointestinais (incluindo hemorragia gastrointestinal e melanose do cólon), angioedema e hepatite (Prescrever Int n° 159; Rev Prescrever n° 282, 321).

A **glucosamina** pode provocar reações alérgicas (angioedema, nefrite intersticial aguda) e hepatite (Prescrever Int n° 84, 137; Rev Prescrever n° 380).

Osteoporose. Dois medicamentos usados na osteoporose têm um equilíbrio risco-benefício desfavorável. Quando as medidas não farmacológicas, mais a suplementação de cálcio e vitamina D, são insuficientemente eficazes, o **ácido alendrónico**, ou o **raloxifeno** ou a **teriparatida**, como alternativas, têm um melhor equilíbrio risco-benefício na redução da incidência de fraturas clínicas, apesar das suas limitações consideráveis. Não existe tratamento medicamentoso satisfatório conhecido para a "perda óssea".

O **denosumabe 60 mg** tem uma eficácia muito modesta na prevenção de fraturas osteoporóticas e nenhuma eficácia para a "perda óssea" durante o câncer da próstata (**e**).

Este anticorpo monoclonal acarreta um risco desproporcional de efeitos adversos, incluindo dores nas costas, musculares e

ósseas, múltiplas fraturas após a sua descontinuação, osteonecrose, disfunção imunitária e infecções graves (incluindo endocardite) devido aos seus efeitos imunossupressores (Prescrire Int n° 117, 130, 168, 198).

O **romosozumabe** é autorizado para osteoporose pós-menopáusia grave, com base num ensaio em vários milhares de mulheres que mostrou um risco ligeiramente inferior de fraturas clínicas do que com o **ácido alendróico**. Este ganho ligeiro deve ser pesado contra um possível aumento do risco de eventos cardiovasculares, com maior mortalidade entre pacientes com 75 anos ou mais (Prescrire Int n° 223).

Diversos. Vários outros medicamentos usados para tipos específicos de dor ou em reumatologia são melhor evitados.

A **capsaicina**, um extrato de pimenta malagueta autorizado em forma de penso para dor neuropática, é pouco mais eficaz do que o placebo, mas pode provocar irritação, dor intensa e queimaduras de segundo grau (Prescrire Int n° 108, 180; Rev Prescrire n° 425, 455). A **capsaicina** continua a ser uma escolha irracional mesmo quando os medicamentos sistêmicos para a dor ou os locais, como os pensos medicados de lidocaína, não proporcionam um alívio adequado.

A associação de colchicina, **pó de ópio** e **tiemónio**, usada por exemplo em crises de gota e pericardite aguda, tem um equilíbrio risco-benefício desfavorável, porque a ação do **pó de ópio** e do **tiemónio** pode mascarar o início da diarreia, que é um sinal precoce de sobredosagem potencialmente fatal de colchicina (Prescrire Int n° 147, 211). Um anti-inflamatório não esteroide, ou um corticosteroide como alternativa, é uma melhor opção para crises de gota.

A **quinina**, autorizada para o tratamento de câibras, pode ter efeitos adversos potencialmente fatais, incluindo reações anafiláticas, efeitos hematológicos (incluindo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose e pancitopenia) e arritmias cardíacas. Estes efeitos adversos são desproporcionais face à sua fraca eficácia (Prescrire Int n° 188; Rev Prescrire n° 337, 344). Não existem medicamentos com relação risco-benefício favorável para pacientes com câibras. O alongamento regular pode ser benéfico (Rev Prescrire n° 362) (f).

Psiquiatria, Adição

Medicamentos para a depressão. Alguns medicamentos autorizados para uso na depressão causam efeitos adversos mais graves do que outros, sem oferecer maior eficácia. Os antidepressivos têm geralmente apenas uma eficácia modesta e demoram frequentemente algum tempo a fazer efeito. É preferível escolher um dos antidepressivos com um historial de utilização mais longo e um perfil de efeitos adversos adequadamente documentado, tendo em conta as características do paciente individual (Rev Prescrire n° 479, 489, 504).

A **agomelatina** não tem eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas pode causar hepatite e pancreatite, suicídio e comportamento agressivo, rabdomiólise e reações cutâneas adversas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (Prescrire Int n° 104, 136, 270; Rev Prescrire n° 397, 432).

O **citalopram** e o **escitalopram** são antidepressivos inibidores "seletivos" da recaptação da serotonina (ISRS) que expõem os pacientes a uma maior incidência de prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e morte súbita do que outros

ISRS, bem como a piores resultados em caso de sobredosagem (Prescrire Int n° 170, 174, Rev Prescrire n° 369).

A **duloxetine**, o **milnaciprano** e a **venlafaxina** são inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (norepinefrina) (IRSN) que, além de provocarem os efeitos adversos dos antidepressivos ISRS, acarretam um risco de perturbações cardíacas devido à sua atividade noradrenérgica, incluindo hipertensão, taquicardia, arritmias e prolongamento do intervalo QT.

Comparativamente aos ISRS, a **venlafaxina** acarreta um risco mais elevado de sintomas de abstinência após a descontinuação e um risco mais elevado de paragem cardíaca em casos de sobredosagem (Prescrire Int n° 131, 170, 206, 250, Rev Prescrire n° 338; Interactions Médicamenteuses Prescrire).

A **duloxetine** também pode causar hepatite e reações de hipersensibilidade com efeitos cutâneos graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (Prescrire Int n° 85, 100, 111, 142; Rev Prescrire n° 489).

A **reboxetina** é um inibidor da recaptação da noradrenalina, com um efeito mais fraco na recaptação da serotonina. Parece ser menos eficaz do que outros antidepressivos, incluindo a **fluoxetine**, e causa efeitos adversos antimuscarínicos, disfunção sexual e perda de apetite (Rev Prescrire 489).

O spray nasal de **escetamina** está autorizado para uso em depressão "resistente ao tratamento" e depressão com elevado risco de suicídio, mas a sua eficácia é altamente incerta. Os seus efeitos adversos neuropsiquiátricos são comuns e incluem sintomas dissociativos. Foi notificado um risco acrescido de suicídio nas semanas seguintes ao tratamento. A adição e o uso indevido são prováveis (Prescrire Int n° 222, Rev Prescrire n° 494).

Em ambas estas situações clínicas difíceis, é mais prudente considerar outras opções menos perigosas, mesmo que a sua eficácia seja incerta, por exemplo: psicoterapia, por vezes com hospitalização; aumentar a dose do antidepressivo; ou mudar para um antidepressivo de uma classe farmacológica diferente.

A **tianeptina**, um medicamento sem eficácia demonstrada para além da de um placebo, pode causar hepatite, reações cutâneas potencialmente fatais (incluindo erupção bolhosa) e adição (Prescrire Int n° 127, 132, 264; Rev Prescrire n° 349).

Outros medicamentos psicotrópicos. Alguns outros psicotrópicos com eficácia mínima ou não demonstrada têm efeitos adversos desproporcionais.

A **dapoxetine** é um antidepressivo inibidor "seletivo" da recaptação da serotonina (ISRS) utilizado para a insatisfação sexual relacionada com a ejaculação precoce. Os seus efeitos adversos são desproporcionais, dada a sua eficácia muito modesta, e incluem comportamento agressivo, síndrome serotoninérgica e síncope (Prescrire Int n° 105; Rev Prescrire n° 355). Uma abordagem psicológica e comportamental, ou a aplicação da associação anestésica de **lidocaína** e **prilocaína** na glândula do pénis são melhores opções nesta situação (Prescrire Int n° 197).

A **etifoxina** não tem eficácia demonstrada contra a ansiedade para além da de um placebo, mas pode causar hepatite e reações de hipersensibilidade graves, incluindo reação

medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Prescrire Int n° 136, 242; Rev Prescrire n° 349, 376, 445, 458).

Quando um ansiolítico é justificado, uma benzodiazepina, utilizada durante o período mais curto possível, é uma escolha melhor. É aconselhável discutir com o paciente, desde o início, quando e como o medicamento será descontinuado, a fim de reduzir os riscos associados à utilização prolongada.

Pneumologia, ORL

Tosse. Embora a tosse seja por vezes muito incomodativa, é geralmente uma doença menor. Vários medicamentos utilizados para aliviar a tosse têm efeitos adversos desproporcionais face à sua eficácia limitada.

Quando a terapêutica medicamentosa para a tosse parece justificada, o opioide *dextrometorfano* é uma opção, apesar das suas limitações (Rev Prescrire n° 358, 391). Para a tosse crónica refratária ou inexplicada, na ausência de uma alternativa melhor, é prudente concentrar-se na revisão da causa da tosse e na otimização das medidas não farmacológicas.

Ambroxol e bromexina são mucolíticos autorizados para tosse e dor de garganta. Não têm eficácia demonstrada para além da de um placebo, mas acarretam um risco de reações anafiláticas e reações cutâneas graves, por vezes fatais, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Prescrire Int n° 159, Rev Prescrire n° 462).

Gefapixant, um antagonista dos recetores purinérgicos P2X3 e P2X2/3, autorizado para tosse crónica refratária ou inexplicada, tem uma eficácia incerta e, na melhor das hipóteses, modesta nestas situações. Acarreta um risco de perturbações do paladar muito frequentes, bem como infeções do trato respiratório, em particular pneumonia, e urolitíase (Prescrire Int n° 275).

Oxomemazina é um anti-histamínico sedativo da classe das fenotiazinas com atividade antimuscarínica e propriedades neurolépticas. Os seus efeitos adversos são desproporcionados para um medicamento utilizado para aliviar os sintomas de tosse (Rev Prescrire n° 334, 386, 462; Interactions Médicamenteuses Prescrire).

Pentoxiverina, um antitussígeno de ação central, pode causar perturbações cardíacas incluindo prolongamento do QT e reações alérgicas graves (Prescrire Int n° 208; Rev Prescrire n° 462).

Dor de garganta. Quando um medicamento parece necessário para aliviar a dor de garganta, em conjunto com medidas não medicamentosas como beber água ou chupar rebuçados, a melhor opção é o paracetamol, mantendo a exposição ao mínimo.

Alfa-amilase, uma enzima sem eficácia demonstrada contra a dor de garganta para além da de um placebo, pode causar perturbações cutâneas ou alérgicas por vezes graves, incluindo urticária, prurido, angioedema, erupção maculopapular e eritema (Rev Prescrire n° 426).

Diversos. Uma variedade de outros medicamentos utilizados em doenças pulmonares ou ORL deve ser evitada. Os

descongestionantes orais ou nasais, **efedrina, nafazolina, oximetazolina, pseudoefedrina e tuaminoheptano, bem como a fenilefrina e a xilometazolina**, são vasoconstritores simpaticomiméticos (**g**). Podem causar perturbações cardiovasculares graves e até fatais (crise hipertensiva, acidente vascular cerebral e arritmias, incluindo fibrilação auricular), bem como colite isquêmica e neuropatia ótica isquêmica.

A "síndrome de encefalopatia posterior reversível" (PRES) e a "síndrome de vasoconstrição cerebral reversível" (RCVS) também têm sido relatadas com *pseudoefedrina*.

Estes efeitos adversos são desproporcionados para medicamentos destinados a aliviar sintomas menores e de resolução rápida, como os associados à constipação comum (Prescrire Int n° 136, 172, 178, 183, 208, 231, 262; Rev Prescrire n° 424).

Manitol em pó para inalação, autorizado como mucolítico para pacientes com fibrose cística, apesar da falta de provas convincentes de eficácia, pode causar broncoespasmo e hemoptises (Prescrire Int n° 148).

É preferível escolher outros mucolíticos como a *dornase alfa*, na ausência de uma alternativa melhor.

Nintedanibe, um inibidor da tirosina quinase com atividade antiangiogénica, não demonstrou melhorar os resultados clínicos em nenhuma das suas indicações autorizadas: vários tipos de fibrose pulmonar e doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistémica. Pode provocar lesões hepáticas e muitos efeitos adversos graves relacionados com o seu efeito inibidor da angiogénese, incluindo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensão, perfuração gastrointestinal e cicatrização deficiente (Prescrire Int n° 173, 231, 237). É melhor focar-se em tratamentos sintomáticos, apesar das suas limitações.

Roflumilast, um inibidor da fosfodiesterase-4 com efeitos anti-inflamatórios, não demonstrou reduzir a mortalidade ou melhorar a qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave. Pode provocar efeitos adversos gastrointestinais, perda de peso, perturbações psiquiátricas (incluindo depressão e suicídio) e possivelmente câncer (Prescrire Int n° 134, 176). Apesar das suas limitações, o tratamento para estes pacientes baseia-se em broncodilatadores inalados, por vezes com um corticosteroide inalado e, possivelmente, oxigenoterapia.

Cessação tabágica

Bupropiona, uma substância quimicamente relacionada com certas anfetaminas, está autorizada para a cessação tabágica. Não é mais eficaz do que a nicotina, mas pode causar perturbações neuropsiquiátricas (incluindo agressividade, depressão e pensamentos suicidas), reações alérgicas potencialmente graves (incluindo angioedema e síndrome de Stevens-Johnson), dependência e defeitos cardíacos congénitos em crianças expostas ao medicamento in útero (Prescrire Int n° 126, Rev Prescrire n° 221, 377). Quando é necessário um medicamento para ajudar na cessação tabágica, a nicotina é uma melhor escolha, apesar das suas limitações.

Urologia

Polissulfato de pentosano oral, um derivado da heparina autorizado para a síndrome da bexiga dolorosa (cistite

intersticial), tem eficácia incerta no alívio dos sintomas desta condição e tem efeitos adversos graves, incluindo maculopatia pigmentar com perturbações visuais e trombocitopenia mediada pelo sistema imunitário com um risco consequente de trombose arterial (Prescrire Int n° 204, 260; Rev Prescrire n° 443). Na ausência de uma alternativa melhor, é mais prudente oferecer a estes pacientes medicação analgésica e medidas não medicamentosas com baixo risco de efeitos adversos, como a aplicação de calor ou frio na bexiga ou no períneo, e evitar alimentos ou atividades que exacerbem os sintomas.

O paciente em primeiro lugar

A nossa análise mostra que o balanço risco-benefício dos medicamentos listados acima é desfavorável em todas as suas indicações autorizadas (salvo algumas exceções, explicadas numa nota de rodapé). No entanto, alguns destes medicamentos são comercializados há muitos anos e são de uso comum. Do ponto de vista dos pacientes, que justificação possível existe para os expor a um medicamento que tem mais efeitos adversos do que outros medicamentos pertencentes à mesma classe farmacológica, ou outros medicamentos com eficácia semelhante? E como se pode justificar a exposição de pacientes a um medicamento com efeitos adversos graves, quando não foi demonstrado que seja mais eficaz do que um placebo ou que melhore os resultados clínicos relevantes para o paciente?

Os profissionais da saúde precisam de remover ativamente estes medicamentos, que as empresas farmacêuticas persistem em comercializar, da sua lista de tratamentos úteis. Mas os reguladores e as autoridades de saúde também devem tomar medidas concretas para proteger os pacientes e promover o uso de tratamentos com balanço risco-benefício aceitável.

Não existe nenhuma razão válida para que medicamentos que são mais perigosos do que benéficos mantenham as suas autorizações de introdução no mercado e permaneçam no mercado.

Revisão produzida coletivamente pela Equipa Editorial: sem conflitos de interesses
©Prescrire

a- O nintedanibe é mencionado duas vezes nesta revisão, no câncer de pulmão (Vargetef®) e na fibrose pulmonar idiopática (Ofev®), mas foi contabilizado apenas como um dos 108 medicamentos a evitar.

b- A finasterida 5 mg é por vezes uma opção na hiperplasia benigna da próstata, quando os bloqueadores alfa-1 proporcionam alívio insuficiente dos sintomas urinários, são inadequados ou provocam efeitos adversos inaceitáveis (Prescrire Int n° 248).

c- O tacrolimus oral ou injetável é um imunossupressor padrão para receptores de transplantes, uma situação em que a sua relação benefício-risco é claramente favorável 121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216;

d- A rivastigmina também apresenta uma relação risco-benefício desfavorável para a demência associada à doença de Parkinson (Prescrire Int No. 265).

e- Um produto de denosumabe com 120 mg de dosagem está autorizado em várias situações, incluindo em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos. Nesta situação, o

denosumabe é apenas uma das várias opções, mas os seus danos não superam claramente os seus benefícios (Prescrire Int n° 130).

f- A quinina é por vezes útil para certos pacientes com malária (Prescrire Int n° 145).

g- A fenilefrina para uso ocular é por vezes uma opção como midriático (Rev Prescrire n° 387).

Leitura complementar

- 1- Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2025” Prescrire Int 2025; **34** (267): 52-55.
- 2- Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2013” Prescrire Int 2013; **22** (137): 108-111.
- 3- Prescrire Rédaction “Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?” Rev Prescrire 2013; **33** (360): 792-795.
- 4- Prescrire Editorial Staff “Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient” Prescrire Int 2014; **23** (154): 274-277.
- 5- Prescrire Editorial Staff “Treatment goals: discuss them with the patient” Prescrire Int 2012; **21** (132): 276-278.

Principais alterações na atualização de 2026 dos medicamentos a evitar da Prescrire

A Prescrire atualiza todos os anos a sua revisão de medicamentos a evitar, no interesse de melhorar os cuidados aos pacientes. As principais diferenças entre as versões de 2025 e 2026 são descritas abaixo.

Quatro novos medicamentos a evitar: *andexanet alfa*, *condroitina*, *fezolinetanto* e *gefapixant*

Estes quatro medicamentos foram adicionados à edição de 2026 dos medicamentos a evitar da Prescrire devido aos seus efeitos adversos desproporcionados, dado que não têm eficácia clínica demonstrada ou que a sua eficácia é incerta ou demasiado modesta em comparação com o placebo.

Andexanet alfa (Ondexxa®), um antídoto para anticoagulantes da classe dos inibidores diretos do fator Xa (xabanas), autorizado para uso em pacientes tratados com xabanais com hemorragia grave, acarreta um risco mais elevado de eventos tromboembólicos graves do que os cuidados habituais (Prescrire Int junho 2025).

Condroitina (várias marcas), um ácido muco-polissacarídeo utilizado em alguns países europeus na osteoartrite, embora não tenha eficácia clínica demonstrada, provoca efeitos adversos por vezes graves, incluindo reações de hipersensibilidade (eritema, urticária ou angioedema) (Rev Prescrire fevereiro 2025).

Fezolinetanto (Veoza®), um medicamento destinado a bloquear receptores de neurocinina-3 (NK3), que estão envolvidos na termorregulação, e que está autorizado para afrontamentos relacionados com a menopausa, tem efeitos adversos desproporcionados, incluindo hepatotoxicidade, perturbações gastrointestinais e neuropsiquiátricas, bem como dor em vários locais (Prescrire Int janeiro 2026).

Gefapixant (Lyfnua®), um antagonista dos recetores purinérgicos P2X3 e P2X2/3, é o primeiro medicamento a ser autorizado na União Europeia para pacientes com tosse crónica refratária ou inexplicada. Acarreta um risco de perturbação do paladar muito frequente, bem como de pneumonia e urolitíase (Prescrire Int, novembro de 2025).

Dois medicamentos já não estão incluídos entre os medicamentos a evitar da Prescrire: ácido obeticólico e piracetam.

Ácido obeticólico, um derivado do ácido biliar anteriormente autorizado na União Europeia para a colangite biliar primária como Ocaliva®, foi removido da edição de 2026 dos medicamentos a evitar porque a sua autorização de introdução no mercado foi revogada. Não melhora o estado de saúde dos pacientes nesta situação, quando utilizado isoladamente ou em combinação com *ácido ursodeoxicólico*. Exacerba frequentemente os principais sintomas da doença (prurido e fadiga), e parece acarretar um risco de efeitos adversos hepáticos graves e por vezes fatais (Prescrire Int outubro 2018).

Piracetam (várias marcas), um "psicoestimulante", é autorizado em alguns países europeus para uso em várias situações clínicas, incluindo vertigens, comprometimento cognitivo e neurosensorial em idosos, dislexia em crianças e mioclonias de origem cortical. Ao reexaminar o seu equilíbrio risco-benefício nas mioclonias corticais em 2025, os dados de avaliação mostraram que este tem um valor clínico possível, mas incerto, nesta situação rara (Rev Prescrire outubro 2025). Como a nossa revisão de medicamentos a evitar inclui apenas medicamentos que são mais perigosos do que benéficos em todas as suas indicações aprovadas, o *piracetam* foi removido da edição deste ano. No entanto, o seu equilíbrio risco-benefício permanece desfavorável nas suas outras indicações autorizadas: a sua eficácia clínica não foi estabelecida, mas acarreta um risco de hemorragia, nervosismo, agitação e aumento de peso (Rev Prescrire setembro 2020).