

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

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

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



Volume 3, Edição 1, Fevereiro 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

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: 10.5281/zenodo.18442567.

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)

Novidades sobre a Covid

Miocardite associada às vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro (continuação) <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 131-133	1
FDA aprova atualização obrigatória de advertência na rotulagem das vacinas de mRNA contra a COVID-19 sobre miocardite e pericardite após a vacinação <i>Comunicação de segurança da FDA</i> , 25 de junho de 2025	3

Solicitações e Mudanças Nos Rótulos/Ficha Técnica

A FDA exige rotulagem ampliada sobre o risco de perda de peso em pacientes com menos de 6 anos que tomam estimulantes de liberação prolongada <i>Comunicado de segurança da FDA</i> , 30 de junho de 2025	4
FDA adverte sobre o risco de coceira intensa após a interrupção do uso prolongado de medicamentos para alergia <i>Comunicado de segurança da FDA</i> , 16 de maio de 2025	6
Clozapina. Eliminação da estratégia de avaliação e mitigação de riscos para a clozapina, um antipsicótico que reduz a contagem de glóbulos brancos <i>Worst Pills, Best Pills</i> , maio de 2025	7
Modafinilo. Toxicidade embriofetal e malformações congênitas associadas ao modafinilo e ao armodafinilo <i>Salud y Fármacos</i>	9

Reações Adversas

Hiperglicemia. Medicamentos que podem elevar os níveis de glicose no sangue <i>Worst Pills, Best Pills</i> Junho de 2025	10
Acetazolamida: edema pulmonar agudo <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 134	12
Agonistas do GLP-1: depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas (continuação) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 158-161	13
Antidepressivos: maior incidência de sintomas de abstinência com a venlafaxina <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 135	13
Antidepressivos SSRI e venlafaxina: risco aumentado de lesões <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 105-106	14
Floroglucinol: avaliação fraca e riscos consideráveis, especialmente quando usado por mulheres jovens <i>Rev Prescrire</i> , 2025; 34 (270): 127-129	16
Inibidores da bomba de prótons: hiponatremia, principalmente no início do tratamento <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 108	18
Prescrição excessiva de IBPs: aumento da morbimortalidade <i>Prescrire International</i> 2025;34 (271): 164	19
Inibidores do VEGF: dissecção aórtica <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 109	19
Pralsetinibe: infecções graves, mesmo sem neutropenia <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 133	20

Tirzepatida para insuficiência cardíaca em adultos com obesidade <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 156-157	20
Valaciclovir: mais casos de lesão renal aguda com neurotoxicidade <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 165	22
Nicotinamida. Altas doses do suplemento de vitamina B3 nicotinamida para o glaucoma podem causar danos ao fígado. <i>Worst Pills, Best Pills</i> . Maio de 2025.	22

Interações

Nalmefeno + opioides: sintomas graves de abstinência <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 134	24
Nitratos + sildenafil, tadalafil ou vardenafil: risco de morte cardiovascular <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 107	24

Novidades sobre a Covid

Miocardite associada às vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro (continuação)

(Myocarditis linked to messenger RNA covid-19 vaccines (continued))

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 131-133

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)

As vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro estão associadas a um risco muito raro de miocardite. Este efeito adverso ocorre geralmente no prazo de 14 dias após a segunda dose e afeta principalmente adolescentes e homens com menos de 30 anos.

Um estudo de coorte baseado em dados do sistema de seguro saúde da França (SNDS), do sistema de informações sobre vacinação contra a COVID-19 (VAC-SI) e do sistema de informações sobre testes de COVID-19 (SI-DEP) identificou 4.635 pacientes hospitalizados por miocardite. A miocardite associada a uma das vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro (558 pacientes) teve desfechos mais favoráveis em 18 meses do que a miocardite devido a outras causas, com menos readmissões hospitalares por miopericardite, menos hospitalizações por outros eventos cardiovasculares e menos mortes.

Um estudo baseado em um banco de dados de saúde dos EUA incluiu 519 pacientes, com idades entre 12 e 29 anos, que desenvolveram miocardite associada a as vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro e foram submetidos a um acompanhamento por pelo menos 3 meses desde o início dos sintomas. A maioria foi considerada recuperada, mas alguns continuaram a apresentar sintomas inespecíficos: dor ou desconforto no peito, fadiga, falta de ar ou palpitações.

Os resultados de outros estudos, com menos pacientes, foram geralmente consistentes com os dados acima mencionados.

Várias vacinas contra a covid-19 baseadas em RNA mensageiro foram autorizadas sucessivamente na União Europeia desde o início da pandemia, sendo as primeiras delas a tozinameran (Comirnaty®) e a elasomernan (Spikevax®). Essas vacinas apresentam risco de miocardite, com uma incidência estimada de menos de 1/10 000 com tozinameran e entre 1 e 2/10 000 com elasomernan (1,2). Esse efeito adverso ocorre predominantemente em adolescentes e homens com menos de 30 anos, uma população que geralmente apresenta menor risco de desenvolver covid-19 grave. De acordo com os dados disponíveis em meados de 2022, a miocardite geralmente ocorre dentro de 3 a 14 dias após a segunda dose da vacina e se resolve dentro de 2 a 4 semanas na metade dos casos (1-4).

Os desfechos de um grande estudo de coorte francês sobre os desfechos de 18 meses de miocardite associada ao tozinameran ou elasomernan foram publicados no início de setembro de 2024. Este estudo utilizou várias fontes de dados: o banco de dados obrigatório do seguro de saúde da França (*Système National des Données de Santé* – SNDS), que inclui dados de hospitalização (inclusive diagnósticos) provenientes do banco nacional de altas hospitalares (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* – PMSI); o sistema nacional de informações sobre vacinação contra a COVID-19 (VAC-SI); e o sistema nacional de

informações sobre testagem para a COVID-19 (*Système d'Information de Dépistage* – SI-DEP) (5,6).

Este artigo resume os principais dados identificados em nossa pesquisa bibliográfica, realizada no início de 2025, sobre o prognóstico da miocardite associada às vacinas de mRNA contra a COVID-19. Um estudo de coorte francês com 558 pacientes com miocardite associada a uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Este estudo identificou 4.635 pacientes com idades entre 12 e 49 anos que foram hospitalizados por miocardite entre dezembro de 2020 e junho de 2022. 558 pacientes desenvolveram miocardite dentro de 7 dias após receberem uma vacina de mRNA (tozinameran ou elasomernan), e 298 pacientes tiveram miocardite pós-COVID-19 (5,6).

Os autores estudaram os seguintes desfechos durante os 18 meses após a hospitalização por miocardite: readmissão hospitalar por miopericardite, hospitalização por outro evento cardiovascular, hospitalização por qualquer causa, mortalidade por qualquer causa e um desfecho composto correspondente a qualquer um desses eventos.

A maioria dos casos de miocardite associados a uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (376 dos 558 pacientes) ocorreu após a segunda dose da vacina. Durante a internação por miocardite, um paciente recebeu suporte circulatório na forma de oxigenação por membrana extracorpórea (5,6).

Desfechos mais favoráveis em 18 meses do que com outros tipos de miocardite. Os pacientes com miocardite associada à vacina de mRNA contra a COVID-19 eram mais frequentemente homens jovens saudáveis e, em particular, eram menos propensos a ter histórico de doença cardiovascular ou diabetes do que os pacientes com miocardite por outras causas. Durante o acompanhamento de 18 meses, 18 (3,2%) dos 558 pacientes com miocardite associada a uma vacina de mRNA foram readmitidos no hospital por miopericardite, contra 12 pacientes (4%) no grupo com miocardite associada à COVID-19 e 220 pacientes (5,8%) no grupo com outro tipo de miocardite; 15 pacientes (2,7%) contra 22 (7,4%) contra 277 (7,3%) foram readmitidos por outro evento cardiovascular; e 1 paciente (0,2%) contra 4 (1,3%) contra 49 (1,3%) morreram.

Depois de levar em consideração vários fatores de confusão, a incidência de complicações (readmissão por miopericardite, hospitalização por outro evento cardiovascular ou morte) foi menor para pacientes com miocardite pós-vacinação do que para pacientes com miocardite por outra causa, com uma razão de risco (HR) de 0,6 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,4-0,9).

Esses dados são consistentes com os resultados de um estudo anterior realizado na Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, que incluiu 530 pacientes com miocardite associada à vacina de mRNA contra a COVID-19, 109 pacientes com miocardite

associada à COVID-19 e 6.653 pacientes com miocardite por outras causas [7].

Sintomas residuais em cerca de um quinto dos pacientes após 3 meses de acompanhamento. Uma equipe dos EUA concentrou-se, em particular, nos desfechos da miocardite associada a uma vacina de mRNA contra a COVID-19 em adolescentes e adultos jovens pelo menos 3 meses após o início dos sintomas [8]. O estudo identificou 836 pacientes com idades entre 12 e 29 anos com miocardite associada a uma vacina de mRNA contra a COVID-19 que havia sido registrada no Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) dos EUA entre 2 de janeiro e 5 de novembro de 2021 [8]. Dados adicionais foram coletados sobre 519 desses pacientes (62% da amostra), dos quais 508 haviam sido hospitalizados. Esses dados foram coletados por meio de uma pesquisa por telefone, diretamente dos pacientes (126 pacientes), de profissionais de saúde (162 pacientes) ou de ambos (231 pacientes). Os profissionais de saúde, portanto, forneceram informações sobre os cuidados recebidos por 393 pacientes [8].

Os dados dos exames cardíacos de acompanhamento estavam disponíveis para cerca de 200 dos 320 pacientes considerados totalmente recuperados ou provavelmente recuperados; para 44 dos 65 pacientes considerados não recuperados; e para 3 dos 8 pacientes cujo estado de recuperação era desconhecido. Os exames cardíacos realizados foram: eletrocardiografia (ECG), ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca (RM), concentração de troponina no sangue, teste de esforço físico e monitoramento ambulatorial do ritmo cardíaco [8].

Após um período de acompanhamento de pelo menos 3 meses, entre os 393 pacientes para os quais os profissionais de saúde forneceram informações sobre os cuidados recebidos: 261 pacientes foram considerados recuperados; 59 pacientes foram considerados provavelmente recuperados (aguardando informações adicionais); 61 pacientes não se recuperaram completamente; e 4 pacientes apresentavam o mesmo estado cardíaco do diagnóstico inicial de miocardite.

Nenhum paciente faleceu durante o período de acompanhamento. 104 desses 393 pacientes receberam prescrição de medicamentos para miocardite na última consulta. Após 3 meses, 91 dos 320 pacientes considerados recuperados ou provavelmente recuperados ainda tinham restrições à atividade física recomendadas pelo profissional de saúde [8]. No estudo francês descrito acima, independentemente do tipo de miocardite, cerca de 75% dos pacientes receberam medicação cardiovascular (um betabloqueador ou um medicamento que atua no sistema renina-angiotensina) durante os 3 meses após a alta hospitalar. A proporção de pacientes que receberam esses tratamentos entre 12 e 18 meses após a alta foi de 12,0% para pacientes com miocardite associada à vacina de mRNA contra a COVID-19, contra 24,4% para aqueles com miocardite associada à COVID-19 e 17,8% para os outros pacientes com miocardite [5].

Anormalidades investigativas ainda presentes 3 meses depois. Os resultados das investigações cardíacas no estudo norte-americano são difíceis de interpretar, porque os resultados de todos os testes não estavam disponíveis para todos os pacientes. Durante o período de acompanhamento, para a maioria dos pacientes, as melhorias observadas diziam respeito a biomarcadores

(concentrações de troponina no sangue), achados de imagem (ecocardiogramas, ressonâncias magnéticas cardíacas), testes de esforço físico e monitoramento da frequência cardíaca e do ECG. Após pelo menos 3 meses de acompanhamento, 20 (13%) dos 151 pacientes que fizeram uma ressonância magnética cardíaca de acompanhamento ainda apresentavam sinais de miocardite ativa nas imagens. E 14 pacientes ainda apresentavam anormalidades no ECG [8].

Impacto negativo na qualidade de vida, 3 meses após o início dos sintomas. A pesquisa por telefone realizada pela equipe norte-americana com 357 pacientes (ou seus pais ou responsáveis) nos 3 meses seguintes ao início dos sintomas de miocardite concentrou-se, em particular, em: qualidade de vida; necessidade de medicação para miocardite; presença de sintomas durante as 2 semanas anteriores à data da pesquisa; e hospitalizações e dias de escola ou trabalho perdidos nas 2 semanas anteriores [8].

Seis (2%) dos 357 pacientes que responderam à pesquisa por telefone relataram que foram readmitidos no hospital devido à sua condição, três dos quais foram readmitidos por um efeito adverso associado a um tratamento para miocardite [8]. 178 dos 357 pacientes relataram que, duas semanas antes da data da pesquisa, ainda apresentavam pelo menos um sintoma suscetível de ocorrer com miocardite: dor ou desconforto no peito, fadiga, falta de ar ou palpitações.

Alguns desses pacientes foram considerados totalmente recuperados. 43 (16%) dos 267 pacientes matriculados na escola ou com emprego remunerado relataram ter faltado à escola ou ao trabalho durante as duas semanas anteriores à data da pesquisa. 15 (35%) desses 43 pacientes relataram que sua ausência foi devido à miocardite [8].

Às vezes, sintomas cardíacos persistentes. Identificamos outros 8 estudos sobre os desfechos da miocardite associada às vacinas de mRNA contra a COVID-19 em adolescentes e adultos jovens, num total de cerca de 500 pacientes com acompanhamento por um período de cerca de 50 dias a 1 ano (9-16). No final dos períodos de acompanhamento, 125 pacientes apresentavam sintomas como dor ou desconforto no peito, palpitações, fadiga ou falta de ar. Resultados anormais em exames cardíacos foram encontrados em frequências amplamente semelhantes às relatadas no estudo norte-americano (a)(9-16). Os desfechos a longo prazo e as possíveis consequências clínicas dessas anormalidades são incertos [15].

NA PRÁTICA Em adolescentes e adultos jovens, a miocardite é um efeito adverso muito raro das vacinas de mRNA contra a COVID-19. A maioria dos pacientes não apresenta mais sinais clínicos notáveis três meses depois. No entanto, alguns pacientes considerados recuperados continuam apresentando sintomas inespecíficos, como dor ou desconforto no peito, fadiga, falta de ar ou palpitações. Em pacientes muito raros, não há melhora, e alguns continuam a apresentar sinais de miocardite ativa em exames cardíacos. 12 a 18 meses após a hospitalização, 12% dos pacientes ainda tomam medicamentos cardiovasculares. Essas descobertas podem ser compartilhadas com os pacientes, para informá-los sobre as consequências desse efeito adverso das vacinas de mRNA contra a COVID-19.

a - Com exceção de um estudo, no qual anomalias na ressonância magnética cardíaca ainda estavam presentes na maioria dos pacientes após um acompanhamento médio de 159 dias (ref. 16). No entanto, o valor prognóstico desses resultados anormais para prever a persistência de transtornos clínicos não está bem estabelecido (ref. 5).

Pesquisa bibliográfica até 17 de outubro de 2024

Revisão produzida coletivamente pela equipe editorial: sem conflitos de interesse

1. EMA “SmPC - Comirnaty” 26 September 2024.
2. European Commission “SmPC - Spikevax” 10 September 2024.
3. Prescrire Editorial Staff “Messenger RNA covid-19 vaccines: a review of their adverse effects as of mid-2022” *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 270-274.
4. Prescrire Editorial Staff “Update on myocarditis linked to the covid-19 messenger RNA vaccines tozinameran (Comirnaty) and elasomeran (Spikevax)” *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 44-45.
5. Semenzato L et al. “Pronostic à 18 mois des cas de myocardite attribués à la vaccination ARNm contre la COVID-19, à l’infection par le SARS-CoV-2, ou à d’autres étiologies. Rapport” *Epi-Phare* 26 August 2024: 48 pages.
6. Semenzato L et al. “Long-term prognosis of patients with myocarditis attributed to COVID-19 mRNA vaccination, SARS-CoV-2 infection, or conventional etiologies” *JAMA* 2024; online: 11 pages.
7. Husby A et al. “Clinical outcomes of myocarditis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in four Nordic countries: population based cohort study” *BMJ* 2023; online: 25 pages.
8. Kralcák I et al. “Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study” *Lancet Child Adolesc*

- Health 2022; 6 [11]: 788-798 + supplementary appendix: 40 pages + correction: 1 page.
9. Yu CKM et al. “Cardiovascular assessment up to one year after COVID-19 vaccine-associated myocarditis” *Circulation* 2023; 148 [5]: 436-439.
10. Chua GT et al. “Medium-term outcomes of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 vaccination among adolescents in Hong Kong” *Emerg Microbes Infect* 2022; 11 [1]: 2466-2473.
11. Marschner CA et al. “Myocardial inflammation at FDG PET/MRI and clinical outcomes in symptomatic and asymptomatic participants after COVID-19 vaccination” *Radiol Cardiothorac Imaging* 2023; 5 [2]: e220247; online: 10 pages.
12. Manno EC et al. “Higher troponin levels on admission are associated with persistent cardiac magnetic resonance lesions in children developing myocarditis after mRNA-based COVID-19 vaccination” *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42 [2]: 166-171.
13. Puchalski M et al. “COVID-19-vaccination-induced myocarditis in teenagers: Case series with further follow-up” *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 [6]: 3456; online: 8 pages.
14. Krupickova S et al. “Short-term outcome of late gadolinium changes detected on cardiovascular magnetic resonance imaging following coronavirus disease 2019 Pfizer/BioNTech vaccine-related myocarditis in adolescents” *Pediatr Radiol* 2023; 53 [5]: 892-899.
15. Rolfs N et al. “Clinical course and follow-up of pediatric patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis compared to non-vaccine-associated myocarditis within the prospective multicenter registry-“MYKKE”” *Am Heart J* 2024; 267: 101-115.
16. Jain SS et al. “Cardiac manifestations and outcomes of COVID-19 vaccine-associated myocarditis in the young in the USA: longitudinal results from the Myocarditis After COVID Vaccination (MACiV) multicenter study” *Lancet* 2004; 76; online: 13 pages + supplementary data: 3 pages.

FDA aprova atualização obrigatória de advertência na rotulagem das vacinas de mRNA contra a COVID-19 sobre miocardite e pericardite após a vacinação (*FDA Approves Required Updated Warning in Labeling of mRNA COVID-19 Vaccines Regarding Myocarditis and Pericarditis Following Vaccination*)

Comunicação de segurança da FDA, 25 de junho de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-approves-required-updated-warning-labeling-mrna-covid-19-vaccines-regarding-myocarditis-and>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Objetivo: Informar ao público e aos profissionais de saúde que a FDA exigiu e aprovou atualizações nas informações de prescrição para Comirnaty (/vaccines-blood-biologics/comirnaty) (vacina contra a COVID-19, mRNA) fabricada pela Pfizer Inc. e Spikevax (/vaccines-blood-biologics/spikevax) (Vacina contra a COVID-19, mRNA) fabricada pela ModernaTX, Inc. para incluir novas informações de segurança sobre os riscos de miocardite e pericardite após a administração das vacinas de mRNA contra a COVID-19. Especificamente, a FDA exigiu que cada fabricante atualizasse o advertência sobre os riscos de miocardite e pericardite para incluir informações sobre [1] a incidência estimada não ajustada de miocardite e/ou pericardite após a administração da fórmula 2023-2024 das vacinas de mRNA contra a COVID-19 e [2] os resultados de um estudo que coletou informações sobre ressonância magnética cardíaca (RM cardíaca) em pessoas que desenvolveram miocardite após receberem uma vacina de mRNA contra a COVID-19. A FDA também exigiu que cada fabricante descrevesse as novas informações de segurança na seção Reações Adversas das Informações de Prescrição e nas Informações para Pacientes e Cuidadores.

As fichas técnicas para profissionais de saúde e para pacientes e cuidadores da vacina Moderna COVID-19 e da Pfizer-BioNTech

COVID-19, que são autorizadas para uso emergencial em indivíduos de 6 meses a 11 anos de idade, também foram atualizadas para incluir as novas informações de segurança, em alinhamento com as Informações de Prescrição e Informações para Pacientes e Cuidadores da Comirnaty e da Spikevax. Aviso atualizado sobre miocardite e pericardite

A advertência sobre miocardite e pericardite nas informações de prescrição do Comirnaty e do Spikevax foi atualizada para informar que o risco observado de miocardite e pericardite após a vacinação com vacinas de mRNA contra a COVID-19 foi mais alto em homens de 12 a 24 anos de idade e para incluir a seguinte nova redação:

Com base em análises de dados de solicitações de reembolso de seguros de saúde comerciais de pacientes internados e ambulatoriais, a incidência estimada não ajustada de miocardite e/ou pericardite durante o período de 1 a 7 dias após a administração da fórmula 2023-2024 das vacinas de mRNA contra a COVID-19 foi de aproximadamente 8 casos por milhão de doses em indivíduos de 6 meses a 64 anos de idade e aproximadamente 27 casos por milhão de doses em homens de 12 a 24 anos de idade.

Informações de acompanhamento sobre os desfechos cardiovasculares em pacientes internados que foram diagnosticados com miocardite associada à vacina contra a COVID-19 estão disponíveis em um estudo observacional retrospectivo longitudinal. A maioria desses pacientes havia recebido um esquema primário de duas doses de uma vacina de mRNA contra a COVID-19 antes do diagnóstico. Neste estudo, em um acompanhamento médio de aproximadamente 5 meses após a vacinação, foi comum a persistência de alterações anormais na ressonância magnética cardíaca (RMC), que eram marcadores de lesão miocárdica. A significância clínica e prognóstica dessas alterações na RMC não é conhecida.

Informações sobre miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e pericardite (inflamação do revestimento externo do coração) após a vacinação com essas vacinas de mRNA contra a COVID-19 foram incluídas na bula desde 2021. A FDA monitora de perto a segurança de todas as vacinas, incluindo as vacinas contra a COVID-19, durante o uso pós-comercialização.

Sobre o estudo sobre desfechos cardiovasculares em receptores da vacina de mRNA contra a COVID-19 diagnosticados com miocardite

Em um estudo pós-aprovação nos EUA (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537024003882?via%3DiHub>) (<http://www.fda.gov/about-fda/site-politicas/site-disclaimer>) financiado e de coautoria da FDA e publicado em setembro de 2024, foram coletadas informações de acompanhamento de aproximadamente 300 pessoas que

desenvolveram miocardite após receberem a fórmula original de uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Algumas pessoas no estudo relataram ter sintomas cardíacos aproximadamente 3 meses após desenvolverem miocardite. Algumas pessoas no estudo fizeram ressonâncias magnéticas cardíacas (exames que mostram imagens detalhadas do músculo cardíaco) inicialmente após desenvolverem miocardite e novamente aproximadamente 5 meses depois. As ressonâncias magnéticas cardíacas iniciais e de acompanhamento geralmente mostraram sinais de lesão no músculo cardíaco, com melhora ao longo do tempo em algumas pessoas, mas não em todas. Não se sabe se esses achados da ressonância magnética cardíaca podem, para prever, efeitos cardíacos de longo prazo da miocardite.

O monitoramento da segurança continua O monitoramento e a avaliação contínuos da segurança de todas as vacinas, incluindo as vacinas de mRNA contra a COVID-19, são uma prioridade da FDA e continuamos comprometidos em informar o público quando obtivermos novas informações sobre essas vacinas.

Além disso, como parte das aprovações da Comirnaty e da Spikevax, cada fabricante é obrigado pela FDA a realizar um estudo para avaliar se há efeitos cardíacos a longo prazo em pessoas que tiveram miocardite após receber uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Esses estudos estão em andamento. Como relatar um evento adverso suspeito após a vacinação: Eventos adversos suspeitos podem ser relatados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) (<https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>), que é coadministrado pela FDA e pelo CDC.

Solicitações e Mudanças Nos Rótulos/Ficha Técnica

A FDA exige rotulagem ampliada sobre o risco de perda de peso em pacientes com menos de 6 anos que tomam estimulantes de liberação prolongada (*FDA requires expanded labeling about weight loss risk in patients younger than 6 years taking extended-release stimulants for ADHD*)

Comunicado de segurança da FDA, 30 de junho de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-expanded-labeling-about-weight-loss-risk-patients-younger-6-years-taking-extended>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

A ação harmonizará a rotulagem em toda a classe de medicamentos estimulantes de liberação prolongada

Qual é a preocupação de segurança anunciada pela FDA?

A Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) está revisando a rotulagem de todos os estimulantes de liberação prolongada indicados para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) — incluindo certas formulações de anfetamina e metilfenidato — para emitir uma advertência sobre o risco de perda de peso e outras reações adversas (efeitos colaterais) em pacientes com menos de 6 anos que tomam esses medicamentos.

Embora os estimulantes de liberação prolongada não sejam aprovados para crianças menores de 6 anos, os profissionais de saúde podem prescrevê-los “off label” para tratar o TDAH. A FDA descobriu que pacientes menores de 6 anos que tomam estimulantes de liberação prolongada têm um risco maior de

perda de peso e outros efeitos colaterais do que crianças mais velhas que tomam o mesmo medicamento na mesma dosagem. A agência avaliou dados de ensaios clínicos de formulações de liberação prolongada de anfetamina e metilfenidato para o tratamento do TDAH. Essa análise constatou que pacientes com menos de 6 anos têm exposições plasmáticas mais altas (ou seja, níveis mais altos do medicamento em seus corpos) e taxas mais altas de efeitos colaterais do que crianças mais velhas. Em particular, foi observada perda de peso clinicamente significativa (redução de pelo menos 10% no percentil de peso do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)) em estudos de curto e longo prazo com estimulantes de liberação prolongada. Por esses motivos, os benefícios dos estimulantes de liberação prolongada podem não superar os riscos desses produtos em pacientes com menos de 6 anos com TDAH.

O que a FDA está fazendo?

Estamos exigindo uma seção de Limitação de Uso nas informações de prescrição de todos os estimulantes de liberação

prolongada que inclua uma declaração sobre as exposições plasmáticas mais elevadas e as taxas mais elevadas de reações adversas em crianças menores de 6 anos. Os fabricantes de estimulantes de liberação prolongada que não tenham uma seção de Limitação de Uso na rotulagem serão obrigados a adicionar uma sobre esse risco. Os fabricantes de estimulantes de liberação prolongada que já possuem uma seção de Limitação de Uso serão obrigados a revisar a rotulagem para garantir mensagens consistentes em toda essa classe de medicamentos. Enquanto isso, queremos chamar a atenção do público para esse risco.

O que são estimulantes de liberação prolongada e como eles podem ajudar meu filho e a mim?

Os estimulantes de liberação prolongada são medicamentos de prescrição usados principalmente para tratar o TDAH como terapia de primeira linha (inicial). O TDAH é um transtorno infantil comum que afeta a capacidade de prestar atenção, seguir instruções e concluir tarefas. Ele pode continuar na idade adulta. Estima-se que 7 milhões (11,4%) de crianças americanas de 3 a 17 anos foram diagnosticadas com TDAH, sendo os meninos (15%) mais propensos a serem diagnosticados do que as meninas (8%). Os estimulantes de liberação prolongada estão disponíveis em várias formas de dosagem, incluindo comprimidos, cápsulas, adesivos transdérmicos (pele) e suspensões líquidas. A maioria deles é desenhada para ser tomada uma vez ao dia. Os efeitos colaterais comuns incluem perda de apetite, perda de peso e insônia.

O que os pais e responsáveis devem fazer?

Se os pais ou responsáveis notarem perda de peso em seus filhos que tomam um estimulante de liberação prolongada para TDAH, eles devem entrar em contato com o pediatra ou outro profissional de saúde para discutir se os benefícios da continuação do tratamento superam os riscos. A perda de peso em crianças pequenas pode contribuir para deficiências nutricionais, crescimento prejudicado, níveis mais baixos de energia e outros efeitos adversos. Os pais e responsáveis também podem perguntar ao profissional de saúde sobre tratamentos alternativos para o TDAH. Alguns estimulantes de liberação imediata são aprovados para crianças menores de 6 anos. Como os estimulantes de liberação imediata não permanecem no organismo por muito tempo, pode ser possível ajustar o horário e a frequência da dosagem para reduzir os impactos negativos no apetite e no sono. A terapia comportamental também pode ser uma forma eficaz de tratar o TDAH. Os pais e responsáveis devem seguir as orientações do profissional de saúde sobre o curso de ação mais adequado para seus filhos, o que pode envolver a mudança ou a interrupção da medicação.

O que os profissionais de saúde devem fazer?

Os profissionais de saúde devem estar cientes de que os estimulantes de liberação prolongada não são indicados para tratar o TDAH em crianças menores de 6 anos, pois esses produtos apresentam um risco maior de perda de peso e outras reações adversas do que em crianças mais velhas que tomam a mesma dose do mesmo medicamento. Se uma criança com menos de 6 anos estiver tomando um estimulante de liberação prolongada e apresentar perda de peso ou outros eventos adversos, considere interromper a medicação e/ou mudar para um tratamento alternativo (por exemplo, estimulante de liberação imediata). Os profissionais de saúde devem monitorar o crescimento e o desenvolvimento da criança e fornecer as

intervenções necessárias para mitigar a perda de peso. Os profissionais de saúde podem prescrever outros medicamentos para TDAH (por exemplo, estimulantes de liberação imediata) ou fornecer informações sobre terapias comportamentais para TDAH.

Qual é o risco para meu filho?

Todos os medicamentos podem ter efeitos colaterais, mesmo quando usados corretamente, conforme prescrito. As pessoas respondem de maneira diferente aos medicamentos, dependendo de sua saúde, fatores genéticos, outros medicamentos que estão tomando e muitos outros fatores. Como resultado, não podemos determinar a probabilidade de alguém apresentar perda de peso ou outros efeitos colaterais ao tomar o medicamento. Converse com seu(s) profissional(is) de saúde se tiver dúvidas ou preocupações sobre os riscos deste medicamento.

Como posso relatar efeitos colaterais de estimulantes de liberação prolongada?

Como posso obter novas informações de segurança sobre os medicamentos que estou prescrevendo ou tomando? Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (<https://public.govdelivery.com/accounts/USFDA/subscriber/new>) (<http://www.fda.gov/about-fda/website-policies/website-disclaimer>) sobre segurança de medicamentos ou especialidades médicas de seu interesse. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/>

Fatos sobre estimulantes de liberação prolongada

Os estimulantes de liberação prolongada são medicamentos de prescrição, incluindo certas formulações de anfetaminas e metilfenidato, que são usados principalmente para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) como terapia de primeira linha (inicial). Esses medicamentos aumentam a atividade dos neurotransmissores dopamina e norepinefrina em áreas do cérebro associadas à atenção, função executiva e controle de impulsos. Eles vêm em uma variedade de formas de dosagem, incluindo comprimidos, cápsulas, adesivos transdérmicos (pele) e suspensões líquidas. Eles foram desenhados para ser tomados uma vez ao dia.

Informações adicionais para pais e responsáveis. A FDA está alertando pais e responsáveis que crianças menores de 6 anos que tomam estimulantes de liberação prolongada têm um risco maior de perda de peso e outros efeitos colaterais do que crianças mais velhas que tomam a mesma dosagem do mesmo medicamento. Entre em contato com seu profissional de saúde se seu filho estiver perdendo peso e converse com ele sobre se é apropriado interromper o uso do estimulante de liberação prolongada e quais outros tratamentos para TDAH podem estar disponíveis.

Para ajudar a FDA a rastrear questões de segurança relacionadas a medicamentos, relate os efeitos colaterais de estimulantes de liberação prolongada ou outros medicamentos ao programa MedWatch da FDA usando as informações na caixa “Entre em contato com a FDA” na parte inferior desta página. Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (<https://public.govdelivery.com/accounts/USFDA/subscriber/new>) (<http://www.fda.gov/about-fda/website-policies/website-disclaimer>) sobre segurança de medicamentos.

Informações adicionais para profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem estar cientes de que os estimulantes de liberação prolongada não são indicados para tratar TDAH em crianças menores de 6 anos. A FDA descobriu que pacientes menores de 6 anos apresentaram maiores exposições plasmáticas e taxas mais altas de reações adversas do que crianças mais velhas que tomavam a mesma dosagem do mesmo medicamento. Para crianças menores de 6 anos que apresentam perda de peso ou outras reações adversas ao tomar estimulantes de liberação prolongada, os profissionais de saúde devem considerar a interrupção do medicamento e/ou a mudança para um tratamento alternativo (por exemplo, estimulante de liberação imediata).

Os profissionais de saúde podem prescrever outros medicamentos para TDAH (por exemplo, estimulantes de liberação imediata) ou fornecer informações sobre terapias comportamentais para TDAH. Os profissionais de saúde devem monitorar o crescimento e o desenvolvimento da criança e fornecer as intervenções necessárias para mitigar a perda de peso.

Para ajudar a FDA a rastrear questões de segurança com medicamentos, relate os efeitos colaterais de estimulantes de liberação prolongada ou outros medicamentos ao programa MedWatch da FDA usando as informações na caixa “Contate a FDA” na parte inferior desta página. Você pode se inscrever para receber alertas por e-mail (<https://public.govdelivery.com/accounts/USFDA/subscriber/new>) (<http://www.fda.gov/about-fda/website-policies/website-disclaimer>) sobre segurança de medicamentos.

Resumo dos dados

Por meio dos requisitos pós-comercialização (PMR) da Lei de Equidade em Pesquisas Pediátricas (PREA), a FDA exigiu que os patrocinadores de medicamentos avaliassem a farmacocinética (PK), a eficácia e a segurança dos estimulantes de liberação prolongada em crianças de 4 a 5 anos de idade. Embora a Agência tenha determinado que os estimulantes de liberação prolongada são geralmente seguros e eficazes para grupos etários mais velhos, a rotulagem de 4 estimulantes de liberação prolongada inclui uma declaração de Limitação de Uso descrevendo que crianças mais novas apresentaram exposições mais elevadas na mesma dose em relação a grupos pediátricos mais velhos e taxas mais elevadas de reações adversas, incluindo perda de peso.

Para entender a aplicação da Limitação de Uso existente a todas as formulações de liberação prolongada de anfetamina e metilfenidato, a Agência avaliou as diferenças nos perfis de PK e

nas relações exposição-resposta entre as faixas etárias pediátricas e avaliou os efeitos de curto e longo prazo sobre o peso em crianças de 4 a menos de 6 anos de idade. Após uma avaliação dos dados de ensaios clínicos disponíveis nessas crianças, a Agência identificou o seguinte: A exposição ao medicamento foi geralmente maior em relação às crianças mais velhas na mesma dose. A maior exposição ao medicamento foi associada a um maior risco de reações adversas. Perda de peso clinicamente significativa (redução de pelo menos 10% no percentil de peso do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)) foi observada em estudos de curto e longo prazo com estimulantes de liberação prolongada. Os resultados são consistentes para produtos contendo anfetamina e metilfenidato. Como os perfis de segurança da anfetamina e do metilfenidato são geralmente semelhantes e seus efeitos farmacodinâmicos estão fortemente associados aos seus perfis farmacocinéticos, é razoável esperar que os resultados desta avaliação se apliquem a todas as formulações de anfetamina e metilfenidato de liberação prolongada e que haja um perfil de risco-benefício desfavorável para crianças menores de 6 anos que tomam esses medicamentos para TDAH.

Referências

1. CDC Growth Charts. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Data extracted September 2024. CDC homepage available at <https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-growth-charts.htm> (<https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc-growth-charts.htm>)
2. Data and Statistics on ADHD. Centers for Disease Control and Prevention. Data extracted November 2024. CDC homepage available at <https://www.cdc.gov/adhd/data/index.html> (<https://www.cdc.gov/adhd/data/index.html>)

Mais Informações

Attention-Deficient/Hyperactivity Disorder (ADHD): Treatment of ADHD (<https://www.cdc.gov/adhd/treatment/index.html>)
Cleveland Clinic: ADHD Medication (<https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/11766-adhd-medication>) (<http://www.fda.gov/about-fda/website-policies/website-disclaimer>)
Attention-Deficient/Hyperactivity Disorder (ADHD): Data and Statistics on ADHD (<https://www.cdc.gov/adhd/data/index.html>)
FDA Consumer Update: Treating and Dealing with ADHD (<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/treating-and-dealing-adhd>)
Contact FDA For More Info 855-543-DRUG (3784) and press 4 druginfo@fda.hhs.gov (<mailto:druginfo@fda.hhs.gov>)
Report a Serious Problem to MedWatch Complete and submit the report Online (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>). Download form (/about-fda/forms/medwatch-consumer-voluntary-reporting-pdf) or call 1-800-332-1088 to request a reporting form, then complete and return to the address on the pre-addressed form, or submit by fax to 1-800-FDA-0178.

FDA adverte sobre o risco de coceira intensa após a interrupção do uso prolongado de medicamentos para alergia

(FDA Warns About Risk of Severe Itching After Discontinuation of Long-Term Use of Allergy Medicines)

Comunicado de segurança da FDA, 16 de maio de 2025

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/cetirizine-or-levocetirizine-drug-safety-communication-fda-warns-about-risk-severe-itching-after>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Público-Alvo: Consumidores, pacientes, profissionais de saúde, farmácias, dermatologia

Assunto: A FDA adverte que os pacientes que interrompem o uso dos medicamentos orais para alergia cetirizina (Zyrtec) ou levocetirizina (Xyzal) após uso prolongado podem apresentar coceira rara, mas intensa. Esses medicamentos estão disponíveis

nas formas de prescrição e sem prescrição médica (over the counter, OTC) (/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/over-counter-otc-nonprescription-drugs?utm_medium=email&utm_source=govdelivery). A coceira, também chamada de prurido, foi relatada em pacientes que usaram esses medicamentos diariamente, normalmente por pelo menos alguns meses e, muitas vezes, por anos. Os pacientes não apresentavam coceira antes de começar a usar os medicamentos. Os casos relatados foram raros, mas às vezes graves, com pacientes apresentando coceira intensa e generalizada que exigiu intervenção médica. Como resultado, estamos revisando as informações de prescrição de cetirizina e levocetirizina

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process&utm_medium=email&utm_source=govdelivery) para incluir uma nova advertência sobre esse risco. Posteriormente, solicitaremos que os fabricantes adicionem uma advertência sobre prurido ao rótulo de informações sobre o medicamento (/drugs/understanding-over-counter-medicines/over-counter-drug-facts-label?utm_medium=email&utm_source=govdelivery) das versões sem prescrição.

Contexto: A cetirizina e a levocetirizina são anti-histamínicos que bloqueiam uma molécula chamada histamina, que o corpo libera durante reações alérgicas. Ambos os medicamentos são aprovados para tratar alergias sazonais, chamadas rinite alérgica sazonal, em adultos e crianças com 2 anos ou mais. Os medicamentos também são aprovados para o tratamento de alergias durante todo o ano, chamadas rinite alérgica perene, e urticária crônica, chamada urticária idiopática crônica, em pacientes com 6 meses ou mais. A cetirizina foi aprovada para uso oral mediante prescrição médica em dezembro de 1995 sob o nome comercial Zyrtec (não mais vendido como medicamento sob prescrição médica) e aprovada para uso sem prescrição médica em novembro de 2007. A levocetirizina foi aprovada para uso oral mediante prescrição médica em maio de 2007 sob o nome comercial Xyzal e aprovada para uso sem prescrição médica em janeiro de 2017.

Recomendações:

Pacientes. Entre em contato com seu profissional de saúde se desenvolver coceira intensa após interromper o uso de cetirizina ou levocetirizina com ou sem prescrição médica. Os pacientes devem saber que a coceira geralmente ocorre poucos dias depois da interrupção desses medicamentos, após seu uso diário por alguns meses ou anos. Se você planeja usar cetirizina ou levocetirizina de forma prolongada, especialmente por mais de alguns meses, converse sobre os benefícios e riscos com seu profissional de saúde, que poderá aconselhá-lo com base em suas necessidades pessoais.

Clozapina. Eliminação da estratégia de avaliação e mitigação de riscos para a clozapina, um antipsicótico que reduz a contagem de glóbulos brancos (*Elimination of the Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Clozapine, an Antipsychotic Drug That Lowers White Blood Cell Counts*)

Worst Pills, Best Pills, maio de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Em 1989, a Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprovou o medicamento oral clozapina (CLOZARIL, VERSACLOZ e genéricos) para da

Profissionais de saúde. Discuta o risco de prurido após interromper o uso de cetirizina ou levocetirizina com os pacientes ao prescrever ou recomendar esses medicamentos, especialmente se o uso for crônico, e com aqueles que indicarem que estão usando versões isentas de prescrição médica. Aconselhe os pacientes a entrarem em contato com você se sentirem coceira intensa após interromper o uso de cetirizina ou levocetirizina.

Nota de Salud y Fármacos: O aparecimento de prurido generalizado e persistente após a interrupção do uso de cetirizina ou levocetirizina, embora pouco frequente, representa um evento adverso relevante, considerando que o uso de anti-histamínicos é amplamente disseminado e que esse efeito pode ter impacto significativo na qualidade de vida.

Diante dessa situação, de acordo com a *Pharmacy Times* [1], os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na farmacovigilância e na proteção do paciente, especialmente em ambientes comunitários e ambulatoriais.

O que os farmacêuticos podem fazer para mitigar os riscos é: identificar os pacientes em risco, por meio de revisões de medicamentos e aconselhamento personalizado; educar sobre o possível aparecimento de sintomas após a suspensão do uso (especialmente se foi prolongado) e tranquilizar o paciente pela baixa frequência desses sintomas [1].

Eles também podem oferecer estratégias de interrupção segura, incluindo a redução gradual da dose, promover o diálogo informado entre pacientes e profissionais sobre o uso prolongado de anti-histamínicos, reconhecer os sinais de alerta e orientar os pacientes a notificar eventos adversos por meio dos sistemas de vigilância [1]. Todas essas ações têm um impacto significativo no uso adequado dos medicamentos.

Incorporar essas informações na tomada de decisões clínicas ajuda os farmacêuticos a prevenir reações adversas, permite otimizar a terapia e reforçar a cultura de notificação e acompanhamento, pilares essenciais de uma farmacovigilância eficaz centrada no paciente.

Referência:

- 1- Ibrahim, D. Guiding Patients Through Allergy Medication Safety: Pharmacists' Role Following FDA Warning on Cetirizine and Levocetirizine. *Pharmacy Times*. Jul 8, 2025. <https://www.pharmacytimes.com/view/guiding-patients-through-allergy-medication-safety-pharmacists-role-following-fda-warning-on-cetirizine-and-levocetirizine>

esquizofrenia resistente ao tratamento.[1] Em 2002, o medicamento também foi aprovado para reduzir o comportamento suicida em pacientes com esquizofrenia ou

transtorno esquizoafetivo. As pessoas que tomam clozapina correm um risco aumentado de neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos), o que enfraquece o sistema imunológico e torna mais difícil combater infecções graves ou potencialmente fatais. Por esse motivo, a prescrição de clozapina está há muito sujeita a um protocolo de Avaliação de Risco e Estratégia de Mitigação (REMS) que exige que os pacientes que tomam o medicamento sejam submetidos a exames de sangue regulares e relatem sua contagem absoluta de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco) para detectar neutropenia. [2]

Em fevereiro de 2025, a FDA anunciou que o programa REMS para a clozapina seria encerrado, embora a agência ainda recomendasse que os médicos monitorassem a contagem absoluta de neutrófilos dos pacientes com a frequência descrita nas informações de prescrição do medicamento. [3] A ação da FDA facilitará a prescrição da clozapina.

Embora a FDA tenha observado que o risco de neutropenia grave com a clozapina não mudou, decidiu-se que o programa REMS “não era mais necessário para garantir que os benefícios do medicamento superassem esse risco”. [4] As informações de prescrição ainda incluem uma advertência em caixa, a advertência mais forte da FDA, sobre neutropenia grave e outros efeitos adversos sérios.

Contexto sobre a clozapina

A esquizofrenia é uma doença debilitante que geralmente envolve alucinações, delírios, diminuição da expressão verbal e emocional e outros desafios cognitivos [5]. A resistência ao tratamento é atribuída ao diagnóstico de esquizofrenia se pelo menos dois outros medicamentos antipsicóticos (por exemplo, quetiapina [SEROQUEL e genéricos]) não conseguirem reduzir os sintomas e o comprometimento funcional para níveis abaixo de moderado. [6]

A clozapina é um antipsicótico de segunda geração que se acredita atuar principalmente sobre os sistemas neurotransmissores de dopamina e serotonina no cérebro. [7] O rótulo destaca dois estudos clínicos.

O primeiro estudo envolveu 268 participantes diagnosticados com esquizofrenia com uma pontuação inicial na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) de pelo menos 45 que não apresentaram melhora após o tratamento com o antipsicótico de primeira geração haloperidol (HALDOL e genéricos) e que anteriormente mostraram resposta inadequada a três outros antipsicóticos. [8] A BPRS varia de 0 a 126 — 18 itens pontuados de 0 (sem sintomas) a 7 (sintomas graves) cada. Os participantes foram randomizados para receber seis semanas de clozapina (n = 126) ou clorpromazina (apenas genéricos; n = 142), um antipsicótico de primeira geração. A redução média na pontuação da BPRS foi de 16 para o grupo da clozapina e de 5 para o grupo da clorpromazina.

O respaldo ao efeito da clozapina no comportamento suicida foi estabelecido com um estudo randomizado aberto comparando a clozapina com a olanzapina (ZYPREXA e genéricos; segunda geração).[9] O ensaio incluiu 956 pacientes com tentativa de suicídio ou internado (nos três anos anteriores) ou ideação suicida grave e recente (na semana anterior). Os participantes do ensaio foram diagnosticados com esquizofrenia (62%) ou

transtorno esquizoafetivo (38%), e 27% dos participantes eram resistentes ao tratamento. Na semana 104 após o início do tratamento, o grupo da clozapina apresentou uma probabilidade significativamente menor do que o grupo da olanzapina de ter uma tentativa de suicídio, hospitalização ou suicídio consumado (24% e 32%, respectivamente).

Além da neutropenia, os efeitos adversos destacados na advertência em caixa da clozapina incluem pressão arterial baixa e frequência cardíaca baixa, síncope (desmaio), convulsão, miocardite (inflamação do coração), cardiomiopatia (enfraquecimento do músculo cardíaco), regurgitação da válvula mitral e aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose relacionada à demência. [10]

Os efeitos adversos mais comuns associados à clozapina (ocorrendo em pelo menos 5% dos usuários) são reações do sistema nervoso central, como sedação, tontura/vertigem, dores de cabeça e tremores; reações do sistema nervoso autônomo, como sudorese, salivação anormal e distúrbios visuais; reações gastrointestinais, como constipação e náusea; febre; e os sintomas cardiovasculares indicados na advertência em caixa (por exemplo, baixa frequência cardíaca).

Antecedentes do programa REMS da clozapina.

Antes da mudança de política normativa em fevereiro de 2025, o programa REMS exigido pela FDA exigia que os prescritores de clozapina e farmácias fossem certificados e que os pacientes cumprissem os testes regulares e relatórios de contagem absoluta de neutrófilos. Para indivíduos com contagem normal de neutrófilos (pelo menos 1.500/microlitro) antes do início do tratamento com clozapina, eram necessários exames de sangue semanais durante os primeiros seis meses, quinzenais durante os meses 6 a 12 e mensais depois disso. [11]

Análises atualizadas da FDA sobre neutropenia

Em novembro de 2024, a FDA convocou seus Comitês Consultivos de Segurança e Gestão de Riscos de Medicamentos e Medicamentos Psicofarmacológicos para avaliar se o programa REMS para clozapina deveria continuar. Na reunião, a FDA discutiu estudos observacionais sobre o risco de neutropenia da clozapina. [12], [13] Uma revisão da literatura identificou 13 estudos publicados até julho de 2024, mostrando que o uso de clozapina estava correlacionado com um risco grave de neutropenia de cerca de 1% (com uma taxa de mortalidade de até 6% entre aqueles com neutropenia grave).

Estudos adicionais revisados pelo comitê consultivo conjunto da FDA incluíram dados de dezenas de milhares de usuários de clozapina compilados por um hospital universitário de Massachusetts, o Sistema Sentinela da FDA e o Departamento de Assuntos de Veteranos (VA). Por exemplo, o estudo do VA mostrou que, entre 6.488 usuários ambulatoriais de clozapina de 1999 a 2023, neutropenia grave foi observada no terceiro mês em 9,6 por 1.000 pacientes-ano analisados, ou um pouco menos de 1%.

Em resposta às novas informações, o comitê votou por 14 a 1 para recomendar que a FDA reduzisse o programa REMS para a clozapina, levando à decisão da FDA de eliminar o programa em fevereiro de 2025. [14]

O que você pode fazer

A clozapina só deve ser prescrita como parte de um cuidado contínuo por um psiquiatra ou outro médico com experiência em transtornos mentais graves. Seu médico deve monitorar sua contagem absoluta de neutrófilos antes do tratamento e, posteriormente, com a frequência descrita nas informações de prescrição. Entre em contato com seu médico imediatamente se apresentar sinais ou sintomas que possam indicar uma infecção grave. [15]

Referências

1. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.
2. Ibid.
3. Food and Drug Administration. Frequently asked questions | clozapine REMS modification. February 24, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/frequently-asked-questions-clozapine-rems-modification>. Accessed March 6, 2025.
4. Ibid.
5. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. UpToDate. July 5, 2023.
6. Kane J, Rubio JM, Kishimoto T, Correll CU. Treatment-resistant schizophrenia. UpToDate. August 15, 2024.
7. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.
8. Ibid.
9. Ibid.
10. Ibid.
11. Ibid.
12. Food and Drug Administration. Transcripts for the joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychopharmacologic Drug Advisory Committee. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/185361/download>. Accessed March 6, 2025.
13. LaCivita C. Summary of the studies conducted for FDA's re-evaluation of the clozapine REMS. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychiatric Drugs Advisory Committee meeting. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/183654/download>. Accessed March 6, 2025.
14. Duerr HA. FDA committees vote to dismiss clozapine REMS. Psychiatric Times. November 21, 2024.
15. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.

Modafinilo. Toxicidade embriofetal e malformações congênitas associadas ao modafinilo e ao armodafinilo

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)

Tags: advertências em caixas (boxed warnings) em produtos com modafinilo, efeitos adversos do NUVIGIL, segurança do modafinilo, toxicidade embriofetal do modafinilo e armodafinilo, malformações congênitas por exposição intrauterina a medicamentos.

Em 28 de maio de 2025, a organização *Public Citizen* apresentou uma petição formal à FDA solicitando medidas regulatórias urgentes para proteger a saúde reprodutiva de mulheres em idade fértil expostas ao modafinilo (Provigil e genéricos) e armodafinilo (Nuvigil e genéricos).

A petição exige que a FDA contraindique o uso desses medicamentos durante a gravidez e em mulheres com capacidade reprodutiva que não utilizam métodos contraceptivos não hormonais eficazes. Além disso, solicita-se a inclusão de advertências em caixas (boxed warnings) na rotulagem/ficha técnica de ambos os medicamentos, alertando sobre o risco significativo de toxicidade embriofetal e malformações congênitas.

A solicitação se baseia em evidências científicas provenientes de estudos em animais que demonstraram toxicidade durante o desenvolvimento fetal, incluindo reabsorções embrionárias, alterações viscerais e esqueléticas e diminuição do peso fetal. Embora, por razões éticas, não tenham sido realizados ensaios clínicos em mulheres grávidas, vários estudos observacionais e dados de vigilância pós-comercialização reforçam a preocupação.

Os resultados preliminares do Registro de Gravidez da FDA, obrigatório para esses medicamentos, indicam uma incidência de malformações congênitas graves entre 13% e 17% dos

nascimentos de bebês expostos, muito acima dos 3% observados na população em geral. Entre as anomalias mais comuns estão cardiopatias congênitas, microcefalia, hipospádia e torcicolo congênito.

Alguns estudos observacionais realizados na Dinamarca, Reino Unido e outros países identificaram riscos semelhantes. Em certas análises, as mulheres que tomaram modafinilo durante o primeiro trimestre da gravidez apresentaram uma probabilidade significativamente maior de ter bebês com malformações em comparação com aquelas não expostas ou tratadas com outros estimulantes.

Além disso, observa-se que aumentou o uso desses medicamentos para indicações não aprovadas (off-label), como o tratamento de TDAH, fadiga crônica, depressão, esclerose múltipla e outros distúrbios neurológicos ou psiquiátricos, o que expõe um grupo mais amplo de mulheres em idade fértil que podem não estar usando contraceptivos adequados ou não sabem que estão grávidas, especialmente nas primeiras semanas de gestação, quando o risco de danos fetais é maior.

Também se observa que tanto o modafinilo quanto o armodafinilo reduzem a eficácia dos anticoncepcionais hormonais ao induzir enzimas hepáticas e acelerar seu metabolismo, o que pode causar gravidezes não planejadas, mesmo em mulheres que utilizam métodos anticoncepcionais. Isso reforça a necessidade de exigir métodos anticoncepcionais não hormonais (como DIU ou preservativos) em mulheres tratadas com esses medicamentos.

Apesar das amplas evidências acumuladas, a FDA ainda não tomou medidas regulatórias firmes. Em contrapartida, autoridades sanitárias de países como Austrália, Canadá, Irlanda e Reino Unido já contraindicaram o uso de modafinilo durante a gravidez e exigiram o uso obrigatório de anticoncepcionais não hormonais eficazes por mulheres em idade fértil. Esses países atualizaram os rótulos/fichas técnicas, emitiram alertas de segurança e enviaram comunicações diretas aos profissionais de saúde.

A Public Citizen considera que a falta de ação por parte da FDA coloca em risco a saúde pública e contraria o princípio da precaução, lembrando que a legislação americana permite exigir mudanças urgentes na rotulagem quando há evidência razoável de risco, mesmo sem certeza absoluta sobre a causalidade.

O Dr. David Hackney, especialista em medicina materno-fetal da Universidade Case Western Reserve em Cleveland, afirmou que: “Em geral, eu diria que é melhor evitar esses medicamentos durante a gravidez e, no mínimo, informar sobre as preocupações existentes e sua possível associação com anomalias congênitas às pacientes grávidas ou às pessoas que podem engravidar e que os consomem”, acrescentando que “é razoável reforçar as advertências e educar os profissionais de saúde e o público” [1].

Nikki Zite, MD, MPH, ginecologista obstetra da Faculdade de Medicina da Universidade do Tennessee em Knoxville, disse

que: “É necessário que as pessoas estejam cientes de que muitos medicamentos reduzem a eficácia dos anticoncepcionais e que, quando consomem medicamentos sem receita médica, se expõem ao risco de o bebê nascer com defeitos congênitos; essa é uma combinação negativa” [1].

Em conclusão, a Public Citizen insta a FDA a emitir imediatamente uma contraindicação formal para o uso de modafinilo e armodafinilo durante a gravidez e em mulheres que podem engravidar e que não utilizam contraceptivos não hormonais eficazes, bem como a incorporar uma advertência clara e destacada na rotulagem desses produtos. Isso é necessário e urgente para evitar danos graves ao feto e para garantir decisões informadas por parte dos pacientes e profissionais de saúde.

Fonte original:

Public Citizen. Petição à FDA para exigir a contraindicação do uso de modafinilo (PROVIGIL e genéricos) e armodafinilo (NUVIGIL) durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam contraceptivos não hormonais eficazes, e para adicionar advertências em caixas sobre a possível toxicidade embriofetal de ambos os medicamentos. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2735.pdf>

Referência relacionada:

1. Robertson, R. These Two Stimulants Should Be Contraindicated During Pregnancy, Group Says. Medpage Today, May 29, 2025. <https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/115812>

Reações Adversas

Hiperglicemia. Medicamentos que podem elevar os níveis de glicose no sangue (*Drugs That Can Raise Blood Glucose Levels*) *Worst Pills, Best Pills* Junho de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Uma glicemia anormalmente elevada (hiperglicemia), definida como pelo menos 126 miligramas por decilitro em dois testes separados em jejum, é um indicador-chave de diabetes mellitus [1], que pode levar a complicações graves de saúde se não for tratada adequadamente. Muitos medicamentos podem causar hiperglicemia por vários mecanismos, incluindo a redução da síntese de insulina ou da sensibilidade tecidual à insulina, uma condição chamada hiperglicemia induzida por medicamentos.

A hiperglicemia induzida por medicamentos pode ocorrer em indivíduos com níveis de glicemia anteriormente normais (um estado que geralmente é reversível). Ela também pode exacerbar a hiperglicemia em indivíduos com diabetes pré-existente.[2] Abaixo estão alguns dos principais medicamentos que podem causar hiperglicemia induzida por medicamentos. Aprenda sobre esses medicamentos para que você possa proteger a si mesmo e seus entes queridos desse efeito adverso.

Antibióticos

As fluoroquinolonas, um grupo de antibióticos de amplo espectro que inclui ciprofloxacina (CIPRO e genéricos), levofloxacina (apenas genéricos) e ofloxacina (apenas genéricos), são a única classe de antibióticos consistentemente associada à hiperglicemia induzida por medicamentos em alguns pacientes. [3]

Normalmente, recomenda-se a interrupção do uso desses medicamentos se sinais ou sintomas de distúrbios glicêmicos se apresentarem durante o seu uso.

Em 2006, o Public Citizen's Grupo de Pesquisa em Saúde solicitou à Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) a proibição do medicamento fluoroquinolona gatifloxacina (TEQUIN), pois ele causa hiperglicemia e hipoglicemia (baixos níveis de glicose no sangue) mais do que qualquer outra fluoroquinolona. Em 2008, a FDA determinou que a gatifloxacina fosse retirada do mercado dos EUA por motivos de segurança ou eficácia. [4]

Antiepilépticos

O medicamento comumente usado para epilepsia, a fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK e genéricos), pode causar hiperglicemia porque inibe a liberação de insulina [5]. Além disso, o medicamento antiepiléptico e estabilizador de humor ácido valproico (apenas genéricos) está associado à hiperglicemia em adultos e crianças [6]. Por exemplo, um estudo mostrou que 45% das crianças com epilepsia que receberam monoterapia com ácido valproico apresentaram evidências de aumento da glicemia em jejum ou tolerância à glicose prejudicada dentro de dois anos após o início do medicamento [7].

Antipsicóticos

A hiperglicemia pode ocorrer ocasionalmente com o uso de antipsicóticos de primeira geração (típicos), como a clorpromazina (apenas genéricos). [8] No entanto, o risco de

hiperglicemia é significativamente maior com antipsicóticos de segunda geração (atípicos), especialmente clozapina (CLOZARIL, VERSACLOZ e genéricos) e olanzapina (ZYPREXA e genéricos). Esses medicamentos também geralmente aumentam o risco de anormalidades metabólicas, como ganho de peso.

Betabloqueadores

Betabloqueadores — como propranolol (HEMANGEOL, INDERAL LA, INNOPRAN XL e genéricos), metoprolol (KAPSPARGO SPRINKLE, LOPRESSOR, TOPROL-XL e genéricos) e atenolol (TENORMIN e genéricos) — são usados para tratar certos transtornos do ritmo cardíaco com risco de vida, incluindo taquicardia ventricular. Em pacientes diabéticos, esses medicamentos podem aumentar a glicemia em jejum. [9] Há evidências de que certos betabloqueadores, como o atenolol, também contribuem para o aparecimento de diabetes e agravamento da hiperglicemia em indivíduos obesos dentro de nove semanas de terapia.

Certos medicamentos antirretrovirais

Os inibidores da protease, como o nelfinavir (VIRACEPT) e o ritonavir (NORVIR e genéricos), são terapias importantes no tratamento da infecção pelo HIV. [10] Esses medicamentos são comumente associados à hiperglicemia transitória. Há evidências de que os inibidores da protease também podem causar aumento persistente nos níveis de glicemia.

Glicocorticóides

Todos os glicocorticóides estão associados à hiperglicemia em doses superiores ao equivalente a 7,5 miligramas por dia de prednisolona (ORAPRED ODT, PEDIAPRED, PRELONE e genéricos). A maioria dos problemas de hiperglicemia foi relatada com glicocorticóides orais, como dexametasona (HEMADY e genéricos) e prednisona (apenas genéricos). No entanto, os glicocorticóides tópicos também podem induzir hiperglicemia grave, particularmente se aplicados em altas dosagens em grandes áreas de pele danificada e sob curativos oclusivos.

Medicamentos hipolipemiantes A hiperglicemia e o diabetes de início recente são efeitos adversos bem reconhecidos das estatinas, incluindo a pravastatina (apenas genéricos) e a rosuvastatina (CRESTOR e genéricos) [11]. Particularmente, o risco de hiperglicemia associado a esses medicamentos parece ser ligeiramente maior com a terapia intensiva do que com a moderada [12].

Da mesma forma, foram relatados agravamento da hiperglicemia e diabetes de início recente com o uso de niacina (NIACOR e genéricos), que é indicada para reduzir os níveis de colesterol e o risco de ataques cardíacos recorrentes e não fatais em pacientes com histórico de ataque cardíaco prévio e níveis elevados de colesterol [13].

Diuréticos tiazídicos e similares

As tiazidas (como a hidroclorotiazida [INZIRQO, MICROZIDE e genéricos]) e os medicamentos similares às tiazidas (como a metolazona [apenas genéricos]), frequentemente usados para o controle da hipertensão arterial, podem causar hiperglicemia e, em alguns casos, contribuir para o desenvolvimento de diabetes de início recente. [14] No entanto, esses riscos podem ser

reduzidos com o uso de doses mais baixas desses medicamentos e com a correção de qualquer queda nos níveis de potássio no sangue (hipocalemia) associada ao uso desses medicamentos. [15]

Outros medicamentos

As pílulas anticoncepcionais hormonais que contêm estrogênio ou progestina tendem a causar hiperglicemia, tornando mais difícil para os pacientes diabéticos controlar sua glicemia. [16] Esses medicamentos podem causar ganho de peso, o que também aumenta o risco de hiperglicemia, pois causa resistência à insulina. Além disso, o risco de hiperglicemia está bem estabelecido com o uso de imunossupressores para transplante de órgãos, como ciclosporina (GENGRAF, NEORAL, SANDIMMUNE e genéricos), sirolimus (RAPAMUNE e genéricos) e tacrolimus (ASTAGRAF XL, ENVARSUS XR, PROGRAF e genéricos) [17].

Medicamentos sintéticos de hormônio do crescimento humano, como a somatropina (ACCRETROPIN, GENOTROPIN, HUMATROPE, outros e biossimilares), também têm sido associados à hiperglicemia. Da mesma forma, os análogos da somatostatina (a maioria dos quais é administrada por injeção, principalmente para tratar a acromegalia [uma condição causada por níveis anormalmente elevados de hormônio do crescimento em adultos]) também podem causar hiperglicemia. Exemplos desses medicamentos incluem lanreotida (SOMATULINE DEPOT e genéricos) e octreotida (BYNFEZIA PEN, MYCAPSSA, SANDOSTATIN e genéricos).

O que você pode fazer

Sempre pergunte ao seu médico sobre os possíveis efeitos adversos associados aos seus medicamentos e considere a possibilidade de hiperglicemia induzida por medicamentos se você tiver hiperglicemia repentina ou diabetes não controlada. Se você acredita que um de seus medicamentos está contribuindo para a hiperglicemia, peça ao seu médico um medicamento alternativo. Se não houver alternativas disponíveis, pode ser possível reduzir o risco de desenvolver hiperglicemia induzida por medicamentos tomando a menor dose eficaz do medicamento implicado pelo menor tempo possível, conforme recomendado pelo seu médico. Nesses casos, é necessário fazer exames regulares para diabetes.

Informe imediatamente ao seu médico se desenvolver algum dos sintomas associados a níveis elevados de açúcar no sangue, incluindo os seguintes: sensação de cansaço acima do normal, sensação de sede, vontade frequente de urinar, especialmente à noite, perda de peso involuntária.

Tenha em mente que outros medicamentos que não são discutidos neste artigo também podem desencadear hiperglicemia induzida por medicamentos. Portanto, é importante revisar regularmente todos os seus medicamentos com o seu médico para minimizar esse risco.

Pratique exercícios regularmente e mantenha uma dieta saudável e equilibrada para ajudar a manter os níveis normais de glicemia.

Referências

1. American Diabetes Associations. Blood glucose & A1C. Understanding diabetes diagnosis. <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>. Accessed April 9, 2025.
2. Robertson RP, Udler MS. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. March 18, 2024.
3. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24[4]:234-238.
4. Lamb T. Drug injury watch. FDA: Tequin was withdrawn from U.S. market "for reasons of safety or effectiveness. September 10, 2008. <https://www.drug-injury.com/druginjurycom/2008/09/tequin-gatifloxacin-was-withdrawn-from-sale-for-reasons-of-safety-or-effectiveness--federal-register-september-9-2008-v.html>. Accessed April 9, 2025.
5. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
6. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38[12]:1153-1168.
7. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51[2]:268-273.
8. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
9. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24[4]:234-238.
10. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
11. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38[12]:1153-1168.
12. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. UpToDate. April 23, 2024.
13. Drug profile: Niacin (NIASPAN). October 31, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/194>. Accessed April 9, 2025.
14. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24[4]:234-238.
15. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and hormonal birth control. August 8, 2024. <https://www.cdc.gov/diabetes/articles/diabetes-and-hormonal-birth-control.html>. Accessed April 9, 2025.
17. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38[12]:1153-1168.

Acetazolamida: edema pulmonar agudo (*Acetazolamide: acute pulmonary oedema*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 134

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Em 2024, uma equipe espanhola investigou casos de edema pulmonar atribuídos à acetazolamida (Diamox®), um diurético e inibidor da anidrase carbônica usado principalmente para reduzir a pressão intraocular (1,2). Eles analisaram relatos registrados na base de dados europeia de farmacovigilância. A via de administração da acetazolamida (relatada em 84% dos casos) foi principalmente oral (55% dos casos) e, mais raramente, intravenosa (6,5% dos casos). As situações em que foi utilizada foram cirurgia de catarata (58%), glaucoma (19%) e alcalose metabólica (3%).

Em fevereiro de 2024, esta base de dados continha 31 relatórios de edema pulmonar atribuído à acetazolamida. Os sintomas eram os da síndrome de dificuldade respiratória aguda, com dispneia, cianose, hipotensão e hipoxia. 30 casos eram graves. Em mais da metade dos casos, os pacientes receberam uma dose única de 250 mg por via oral, no momento da cirurgia de catarata. O tempo até o início dos transtornos respiratórios variou de 10 a 90 minutos. Em 5 casos, um segundo episódio ocorreu após a reintrodução da acetazolamida [2].

Seis pacientes morreram. Em 4 desses casos, o edema pulmonar ocorreu após a administração oral de uma dose única de acetazolamida 250 mg: em 3 casos após cirurgia de catarata e 1 caso após cirurgia de glaucoma. Nos 4 casos, a autópsia revelou a presença de edema pulmonar. O mecanismo postulado é uma reação de hipersensibilidade pulmonar aguda, possivelmente devido à estrutura química sulfonamida da acetazolamida [2].

O edema pulmonar agudo não cardiogênico é uma manifestação rara de reações de hipersensibilidade, que pode ocorrer isoladamente, sem envolvimento da pele, por exemplo, como reação a meios de contraste iodados [3]. Em meados de 2024, as autoridades europeias solicitaram que o edema pulmonar não cardiogênico fosse mencionado no resumo das características do produto (RCM) para produtos que contêm acetazolamida [4].

NA PRÁTICA As reações de hipersensibilidade podem se manifestar de várias maneiras, inclusive sem transtornos cutâneos. Ao se deparar com tais reações, é importante fazer um histórico cuidadoso da medicação, a fim de evitar a reintrodução do medicamento responsável e a consequente recorrência dos transtornos respiratórios, que podem ser fatais.

Referências

1. Prescrire Rédaction "Acétazolamide oral" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Garcia M et al. "Acetazolamide-induced pulmonary oedema: A disproportionality analysis from the EudraVigilance database" *Br J Clin Pharmacol* 2024; online: 5 pages.
3. Yi KM and Li X "Fatal noncardiogenic pulmonary edema related to nonionic, iso-osmolar iodine contrast medium: one case report" *BMC Pulm Med* 2022; 22 (118): 4 pages.
4. EMA "PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 July 2024 PRAC meeting" 12 August 2024: 15 pages.

Agonistas do GLP-1: depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas (continuação)*(GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour [continued])**Prescrire International 2025; 34 (271): 158-161*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

- No final de 2023, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com liraglutida e dados da farmacovigilância, pareceu prudente considerar que os agonistas do GLP-1, como a semaglutida e a liraglutida, apresentam um risco de depressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio ou suicídio. Especialmente porque a sensação de saciedade induzida por esses medicamentos é mediada por sua ação nos receptores hipotalâmicos no cérebro, tornando plausíveis os efeitos psiquiátricos. O Comitê Europeu de Avaliação de Riscos em Farmacovigilância (*The European Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) lançou uma revisão na época para investigar esses riscos potenciais.
- Em 2024, uma análise conjunta de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com semaglutida em obesidade ou sobrepeso mostrou uma incidência ligeiramente maior de pensamentos suicidas nos grupos tratados com semaglutida do que nos grupos tratados com placebo: 0,3% contra 0,2%. No ensaio Select, em cerca de 17 600 pacientes com obesidade ou sobrepeso, foram relatadas 5 mortes por suicídio no grupo da semaglutida, contra 3 no grupo do placebo. Esses dados são consistentes com os dos ensaios do controle do placebo da liraglutida na obesidade ou sobrepeso.
- Um estudo epidemiológico baseado em registros escandinavos mostrou uma incidência ligeiramente maior de morte por suicídio em pacientes que receberam um agonista do GLP-1 do que naqueles que receberam uma gliflozina. As gliflozinas não estão entre os medicamentos conhecidos por apresentarem risco de suicídio.
- Estudos que utilizaram bancos de dados de saúde espanhóis, americanos e britânicos mostraram um risco ligeiramente maior de pensamentos ou comportamentos suicidas em pacientes que receberam um agonista do GLP-1 do que em pacientes que receberam uma gliflozina.
- Vários desses estudos também mostraram que o risco de pensamentos ou comportamentos suicidas associados aos agonistas do GLP-1 é semelhante ao associado às gliptinas. Na década de 2000, ensaios comparativos randomizados mostraram uma incidência ligeiramente maior de depressão com sitagliptina e saxagliptina do que com placebo.
- Alguns dos estudos sobre o risco de pensamentos ou comportamentos suicidas em adultos e adolescentes com obesidade que recebem um agonista do GLP-1 parecem ser tendenciosos. Seus resultados, que contradizem os de ensaios comparativos, não são convincentes.
- O PRAC concluiu sua revisão em abril de 2024, concluindo que não havia sido estabelecida uma relação causal entre os agonistas do GLP-1 e pensamentos ou comportamentos suicidas.
- A Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) não descartou a possibilidade de uma ligação e lançou vários estudos epidemiológicos, cujos resultados não foram divulgados até o início de 2025.
- Na prática, no início de 2025, ainda é prudente considerar que os agonistas do receptor GLP-1, como semaglutida e liraglutida, podem aumentar o risco de depressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio ou suicídio.

Antidepressivos: maior incidência de sintomas de abstinência com a venlafaxina*(Antidepressants: higher incidence of withdrawal symptoms with venlafaxine)**Rev Prescrire 2025; 34 (270): 135*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Em 2024, uma revisão sistemática e meta-análise examinou o risco de sintomas de abstinência em pacientes que haviam interrompido recentemente o uso de um antidepressivo. Os estudos selecionados foram ensaios clínicos comparativos e estudos observacionais [1]. Estudos relacionados ao uso de antidepressivos para tratar dor física foram excluídos. Foram incluídos 79 estudos comparativos, dos quais 44 eram ensaios randomizados e 35 estudos observacionais. Eles incluíram um total de 21.002 pacientes, com idade média de 45 anos, dos quais 16.532 haviam interrompido um antidepressivo e 4.470 haviam interrompido um placebo.

A incidência de sintomas de abstinência após a interrupção do antidepressivo foi de cerca de 30%. Nos grupos placebo dos ensaios randomizados, a incidência de sintomas de abstinência foi de aproximadamente 15% (cerca de 1 em cada 6 pacientes).

Entre os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN), a maior incidência de sintomas de abstinência foi relatada com o IRSN venlafaxina (Effexor XR^o ou outras marcas). A menor incidência foi com a fluoxetina (Prozac^o ou outras marcas), o ISRS com a meia-vida mais longa (4 a 6 dias) (1,2).

NA PRÁTICA A alta incidência de sintomas de abstinência com a venlafaxina é mais uma razão para evitar este medicamento. A fluoxetina tem uma meia-vida de eliminação longa, com uma redução lenta das concentrações plasmáticas após a interrupção, o que contribui para um menor risco de sintomas de abstinência. Quando os sintomas de abstinência são acentuados e dificultam a interrupção de um antidepressivo, uma opção é considerar a substituição do medicamento pela fluoxetina e, em seguida, reduzir gradualmente a dose até a interrupção completa (3,4).

Referências

1. Henssler J et al. "Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis" *Lancet Psychiatry* 2024; online 10 pages + Suppl. 44 pages.
2. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
3. Prescrire Rédaction "Dépression chez les adultes: choix d'un médicament de première ligne. Souvent un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine, voire l'amitriptyline" *Rev Prescrire* 2024; 44 (489): 517-527.
4. Hirsch M et al. "Discontinuing antidepressant medications in adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 August 2024: 31 pages.

Antidepressivos SSRI e venlafaxina: risco aumentado de lesões (*SSRI antidepressants and venlafaxine: increased risk of injuries*) *Prescrire International* 2025; 34 (269): 105-106

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

● Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI), como o escitalopram e a paroxetina, apresentam um risco de efeitos adversos que podem levar a desmaios, acidentes ou quedas. O mesmo se aplica ao antidepressivo venlafaxina, um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina (SNRI).

● Um estudo utilizando dados de saúde franceses, no qual cada paciente atuou como seu próprio controle, mostrou que o risco de hospitalização por uma lesão (como uma fratura) foi cerca de 1,5 vezes maior durante as duas primeiras semanas de tratamento com escitalopram ou paroxetina em comparação com períodos sem exposição a esses medicamentos. Essa diferença foi estatisticamente significativa. Resultados semelhantes foram encontrados com a venlafaxina.

● Um aumento semelhante no risco de fraturas também foi demonstrado por vários estudos epidemiológicos realizados em outros países, que investigaram os SSRIs em geral e levaram em consideração vários fatores de confusão, como a exposição concomitante a medicamentos sedativos.

● Ensaios comparativos de SSRIs (na maioria das vezes fluoxetina) versus placebo foram realizados em pacientes com AVC para examinar o possível efeito desses medicamentos na recuperação neurológica nessa situação, independentemente de seu efeito no humor. Os resultados publicados de seis ensaios com metodologia de boa qualidade relataram que as fraturas foram cerca de duas vezes mais frequentes nos grupos de ISRS do que nos grupos de placebo.

● Na prática, esse risco de lesão influencia a decisão de iniciar o tratamento com antidepressivos. Se tal tratamento for escolhido, os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado e medidas de precaução devem ser tomadas desde o início.

Os antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) apresentam um risco de efeitos adversos, tais como distúrbios do sono, tonturas, convulsões e hipotensão, que podem levar a desmaios, acidentes ou quedas. O citalopram e o escitalopram também podem causar prolongamento do intervalo QT, um fator de risco para torsade de pointes e morte súbita [1]. A venlafaxina, um antidepressivo da classe dos inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN), também pode provocar esses efeitos adversos, incluindo os efeitos cardíacos [2]. Em que medida esses efeitos adversos causam lesões?

Uma amostra representativa de dados do sistema de saúde francês. Buscou-se responder a essa questão aplicando aos

antidepressivos a mesma metodologia utilizada por uma equipe de Bordeaux para demonstrar o risco de hospitalização por lesões associado ao uso de neurolépticos antieméticos, como metopimazina ou domperidona (3,4). O estudo baseou-se em adultos incluídos na "Amostra Geral de Beneficiários do Seguro de Saúde" (EGB), concebida e desenvolvida pela Caixa Nacional do Seguro de Saúde da França (CNAM), que representa cerca de 1% da população coberta pelo seguro de saúde obrigatório [5].

A exposição a um medicamento foi estimada a partir dos dados de reembolso para o período 2011-2018 [5]. As hospitalizações por lesões (diagnóstico principal ou secundário) foram identificadas a partir do banco de dados nacional francês de altas hospitalares, PMSI. Cada paciente atuou como seu próprio controle, seguindo o método de série de casos autocontrolados [5]. O termo "lesão" foi usado para abranger qualquer um dos seguintes eventos, intencionais ou acidentais: trauma, incluindo fraturas; acidentes de transporte; quedas e saltos de altura; lesões causadas por um objeto em movimento; e colisões de veículos motorizados [5]. Os medicamentos estudados foram o escitalopram e a venlafaxina, cujos efeitos adversos são desproporcionais ao benefício esperado; e a paroxetina que, por outro lado, é um antidepressivo SSRI de primeira escolha em muitas situações [6].

Escitalopram: lesões, incluindo fraturas. O estudo incluiu 1482 pacientes expostos pelo menos uma vez a 20 mg de escitalopram e hospitalizados pelo menos uma vez por uma lesão [5]. A idade média dos pacientes era de 52 anos, e 58% eram mulheres. A incidência de hospitalização por lesão foi maior durante as duas primeiras semanas de exposição ao escitalopram 20 mg (determinada a partir da data em que foi dispensado em uma farmácia comunitária) do que durante os períodos sem exposição. Essa diferença foi estatisticamente significativa, com um risco relativo (RR) estimado de cerca de 1,4 (IC95% 1,2-1,8). Uma análise restrita às hospitalizações por fraturas (diagnóstico principal ou secundário) em 737 pacientes com idade média de 57 anos forneceu resultados semelhantes, com uma incidência maior durante as duas primeiras semanas de exposição ao escitalopram 20 mg do que durante os períodos sem exposição (RR estimado cerca de 1,5; IC95% 1,1-2,0).

A análise do risco de hospitalização por lesão com escitalopram 10 mg também mostrou uma incidência mais elevada durante as duas primeiras semanas de exposição em 4860 pacientes com idade média de 50 anos: RR estimado cerca de 1,2 (IC95% 1,1-1,4). O mesmo ocorreu com a paroxetina e a venlafaxina. Da mesma forma, a incidência de hospitalização por lesão foi maior durante as duas primeiras semanas de exposição à paroxetina 20

mg em 4112 pacientes com idade média de 58 anos: RR estimado em cerca de 1,5 (IC95% 1,4-1,7).

Resultados semelhantes foram obtidos com venlafaxina 75 mg em 1986 pacientes com idade média de 53 anos: RR estimado em cerca de 1,3 (IC95% 1,1-1,6). Resultados consistentes com os de vários estudos realizados em outros países. Em 2018, uma revisão sistemática identificou 23 estudos epidemiológicos sobre o risco de fraturas associado à exposição a um antidepressivo SSRI ou SNRI, 10 dos quais abrangiam SSRIs. Nesses estudos, a exposição concomitante a benzodiazepínicos ou outros medicamentos sedativos estava entre os fatores de confusão levados em consideração [7]. Esses 10 estudos foram realizados em adultos na Europa, América do Norte e Taiwan.

Eles mostraram um aumento do risco de fraturas com os SSRIs (todos esses medicamentos combinados), com uma diferença estatisticamente significativa em 9 dos 10 estudos. O risco relativo ficou entre 1,1 e 2,4, e foi de aproximadamente 1,7 no geral nos dois estudos mais poderosos [7]. O risco relativo parecia ser independente da idade e era semelhante em mulheres e homens.

Esta revisão identificou apenas um estudo considerado de boa qualidade metodológica que analisou SNRIs individuais. Este estudo do Reino Unido abrangeu apenas a venlafaxina, para a qual encontrou uma razão de risco ajustada (HR) para o risco de fratura de 1,8 (IC95% 1,6-2,2) (7,8). Um estudo realizado na América do Norte, no Reino Unido e em Taiwan, publicado em 2020, incluiu um total de cerca de 90 000 pacientes com 65 anos ou mais. Ele mostrou um risco geral maior de fraturas com ISRS do que com antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina [9]. O risco parecia ser maior com o citalopram, o ISRS mais comumente usado neste estudo, e com o escitalopram.

Risco de fratura cerca de duas vezes maior em ensaios comparativos. Em 2021, um Grupo de Revisão Cochrane publicou uma revisão sistemática de ensaios comparativos randomizados de ISRS em pacientes com AVC, que foram realizados para examinar os possíveis efeitos desses medicamentos na recuperação neurológica nessa situação, independentemente de seu efeito no humor [10]. A incidência de fraturas foi relatada nos resultados publicados de 6 ensaios de boa qualidade, que incluíram um total de cerca de 6.000 pacientes e duraram de 3 a 6 meses. As fraturas foram cerca de duas vezes mais frequentes nos grupos de ISRS do que nos grupos de placebo (3,0% versus 1,3%): RR estimado 2,4 (IC95% 1,6-3,4). Nesses ensaios, o SSRI mais frequentemente avaliado foi a fluoxetina [10]. Além disso, em geral, os SSRIs não demonstraram ter eficácia além da do placebo na promoção da recuperação neurológica após um acidente vascular cerebral [10].

No final de 2024, o resumo das características do produto (RCPs) para esses medicamentos estava incompleto, com algumas diferenças entre os países (11-13). Um conjunto consistente de evidências, sem diferença tangível entre os ISRS. Em resumo, ensaios clínicos duplo-cegos com controle por placebo com ISRS com duração de alguns meses em pacientes com AVC, para os quais a depressão não era um critério de inclusão, mostraram um risco maior de fratura nos grupos de ISRS do que nos grupos de placebo. Estudos epidemiológicos mostraram um aumento do risco de fraturas com os ISRS, mesmo depois de levar em conta o

tratamento concomitante com sedativos. O risco de hospitalização por fraturas ou outras lesões foi maior a partir das duas primeiras semanas de tratamento com ISRS. Não parece haver nenhuma diferença tangível entre os vários ISRS a esse respeito. O risco de fraturas ou outras lesões parece ser da mesma ordem de magnitude com a venlafaxina e com os ISRS.

NA PRÁTICA Este conjunto de evidências, derivado de fontes complementares, não especifica o(s) mecanismo(s) que leva(m) a essas fraturas e outras lesões, e não acrescenta nenhuma nova justificativa para escolher um antidepressivo em detrimento de outro. No entanto, tem influência na decisão de iniciar o tratamento com um antidepressivo. É outro fator a ser considerado, além dos riscos de sintomas de abstinência e outros efeitos adversos desses medicamentos. Quando se decide iniciar o tratamento com um antidepressivo, esse risco de lesão traumática e fratura, mesmo que não seja apontado no resumo das características do medicamento (RCM), justifica aconselhar os pacientes a tomarem cuidado e a adotarem medidas de precaução desde o início. Além disso, à luz desses dados, deve-se considerar uma origem relacionada ao medicamento em qualquer paciente que apresente uma lesão traumática e que esteja tomando, ou tenha tomado recentemente, um antidepressivo SSRI ou venlafaxina.

Pesquisa bibliográfica até 23 de setembro de 2024

1. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la nor-adrénaline: venlafaxine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
3. Bezin J et al. "Antidopaminergic antiemetics and trauma-related hospitalization: A population-based self-controlled case series study" Br J Clin Pharmacol 2021; 87 [3]: 1303-1309.
4. Prescrire Editorial Staff "Metopimazine and other antiemetic neuroleptics: hospitalisations for injuries" Prescrire Int 2021; 30 (230): 241.
5. Prescrire Rédaction "Rapport "Escitalopram". Analyses EGB - Évolution de la dispensation en ambulatoire des médicaments plus dangereux qu'utiles identifiés par la revue Prescrire" September 2022: 58 pages.
6. Prescrire Rédaction "Dépression chez les adultes: choix d'un médicament de première ligne. Souvent un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine, voire l'amitriptyline" Rev Prescrire 2024; 44 (489): 517-527.
7. Khanassov V et al. "Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis" Int J Geriatr Psychiatry 2018; 33 [12]: 1688-1708.
8. Coupland C et al. "Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study" BMJ 2011; 343: d4551: 15 pages.
9. Tamblin R et al. "Multinational investigation of fracture risk with antidepressant use by class, drug, and indication" J Am Geriatr Soc 2020; 68 [7]: 1494-1503.
10. Legg LA et al. "Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery (Review)". In "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2021; issue 11: 192 pages.
11. ANSM "RCP+notice-Seroplex 20 mg" 5 August 2024 + "RCP+notice-Deroxat 20 mg" 1 February 2024 + "RCP+notice-Effexor 75 mg" 3 June 2024.
12. ANSM "RCP-Sipralexa" December 2023 + "RCP-Paroxétine Viatriis 20 mg" July 2023 + "RCP-Efexor Exel 75 mg" May 2024.
13. ANSM "RCP-Cipralexa" May 2023 + "RCP-Deroxat" August 2022 + "RCP-Efexor" May 2023.

Floroglucinol: avaliação fraca e riscos consideráveis, especialmente quando usado por mulheres jovens*(Phloroglucinol: meagre evaluation and notable risks, especially when taken by young women)**Rev Prescrire, 2025; 34 (270): 127-129*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

● Os dados de avaliação sobre o floroglucinol continuam escassos no início de 2025. Os principais efeitos adversos do floroglucinol são reações alérgicas, incluindo casos raros de necrólise epidérmica tóxica, e um risco mal explicado de teratogenicidade. Sua eficácia contra os sintomas de transtornos intestinais funcionais recorrentes é duvidosa. Nas outras situações clínicas em que é utilizado, o floroglucinol não tem mais eficácia do que um placebo. Não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou que possam engravidar, em qualquer situação clínica. É prudente aconselhar as pacientes a não se automedicarem com floroglucinol.

A publicação, na França, em 2023, do livro de Juliette Ferry-Danini “*Pilules roses. De l’ignorance en médecine*” [em tradução livre: Comprimidos cor-de-rosa: sobre a ignorância na medicina] destacou o pouco que se sabe sobre o floroglucinol e seu uso generalizado na França, tanto por prescrição médica quanto por automedicação, em uma ampla variedade de situações (a)[1]. Isso levou a Prescrire a considerar a inclusão do floroglucinol em nossa revisão anual de medicamentos a evitar.

Neste artigo, revisamos os dados coletados por meio de nossa pesquisa bibliográfica. Identificamos 7 revisões sistemáticas relacionadas a vários medicamentos “antiespasmódicos” e cerca de 15 relatórios de ensaios clínicos, incluindo alguns ensaios publicados desde nossa revisão de 2020 sobre o uso do floroglucinol nas situações clínicas para as quais ele é autorizado na França. Os principais resultados dessas publicações são apresentados abaixo [2-5]. Amplamente utilizado, quase exclusivamente na França. Os únicos países europeus nos quais o floroglucinol é autorizado no final de 2024 são a França e a Itália, onde é utilizado em várias situações, tais como certos tipos de dor abdominal de origem gastrointestinal, biliar, urinária ou ginecológica, bem como para contrações uterinas durante a gravidez [6,7].

Em 2023, o sistema nacional de saúde da França pagou cerca de 14 milhões de euros em reembolsos pelo custo de cerca de 26,5 milhões de caixas de comprimidos de floroglucinol. Grande parte dos 31 milhões de euros restantes do custo reembolsável dessas prescrições foi provavelmente coberta por seguradoras de saúde complementares [8]. Como o floroglucinol também está disponível sem receita médica, provavelmente muitas outras caixas foram vendidas sem receita.

As comparações com um analgésico são raras e de qualidade metodológica muito baixa. Em 2020, não identificamos nenhum ensaio clínico randomizado desenhado para demonstrar o benefício potencial do floroglucinol em comparação com um analgésico padrão nas situações clínicas para as quais ele é autorizado na França. Um artigo particularmente confuso, publicado em 2023, relatou uma comparação entre o floroglucinol e vários analgésicos (mas não com placebo ou com nenhum tratamento) em pacientes com dor de origem urinária ou biliar. O ensaio, descrito como consistindo em quatro estudos separados, parece ter sido conduzido por uma equipe de pesquisadores italianos. Não são fornecidos detalhes sobre o

contexto em que os pacientes foram inscritos, nem o método de seleção dos pacientes para os vários estudos, nem o método de randomização.

Os estudos não foram cegos. O protocolo foi aprovado na Rússia em 2015 e 2017. As únicas características dos pacientes fornecidas são sexo, peso, idade e altura [5]. São apresentados os resultados de um estudo farmacocinético, seguidos dos resultados dos quatro estudos: um para dor no trato biliar, um estudo de floroglucinol injetável versus metamizole (também conhecido como dipirone) em 102 pacientes e outro de floroglucinol oral versus hioscina (também conhecida como escopolamina) em 90 pacientes; e ainda para dor do trato urinário, dois estudos controlados por placebo, cada um em 86 pacientes, como um complemento ao dextetoprofeno injetável, usando floroglucinol injetável em um estudo e floroglucinol oral no outro [5]. Ao contrário da afirmação do artigo de que esses estudos demonstraram a equivalência dos medicamentos testados, a qualidade metodológica e o poder estatístico desses estudos são muito baixos para que seus resultados sejam considerados.

Outro ensaio, publicado na forma de um breve resumo, comparou o floroglucinol versus diclofenaco versus diclofenaco + floroglucinol em 108 pacientes com cólica renal aguda [4]. Não há detalhes metodológicos disponíveis no início de 2025, e nenhum resultado quantitativo foi relatado. Como os demais dados de avaliação disponíveis sobre o floroglucinol em condições dolorosas provêm de ensaios clínicos versus placebo ou sem tratamento, é impossível determinar se ele oferece alguma vantagem em relação aos tratamentos analgésicos padrão.

Cólica renal: ainda sem eficácia comprovada. Em dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e com controle por placebo, do floroglucinol como complemento a um anti-inflamatório não esteroide, com um total de 489 pacientes com cólica renal, não foi encontrada nenhuma diferença significativa na eficácia analgésica entre os grupos do floroglucinol e os grupos do placebo [2,9,10]. Nossa pesquisa bibliográfica não identificou outros ensaios de qualidade metodológica aceitável nessa situação. Uma revisão sistemática da Cochrane de 2015 concluiu que os medicamentos “antiespasmódicos” não têm eficácia comprovada na cólica renal: essa conclusão ainda é válida em 2025 [11].

Dor menstrual: não avaliada. Nenhum ensaio clínico randomizado duplo-cego com floroglucinol na dor ginecológica ou dor menstrual foi identificado durante uma revisão sistemática de 2020, nem em nossa pesquisa bibliográfica, atualizada pela última vez no final de 2024 [12]. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em 116 mulheres submetidas a aborto cirúrgico, o floroglucinol não teve eficácia comprovada contra a dor associada a esse procedimento [2,12,13].

Transtornos intestinais funcionais recorrentes: dois ensaios clínicos pouco convincentes. Nossa pesquisa bibliográfica

identificou dois ensaios clínicos randomizados, com controle por placebo, em dor abdominal de origem gastrointestinal [3,14].

Um ensaio duplo-cego (já analisado em nossa revisão de 2020) foi realizado na França em 300 adultos com transtornos intestinais funcionais recorrentes e dolorosos. A intensidade da dor, avaliada após 7 dias de tratamento, parecia menor com o floroglucinol oral do que com o placebo, e a diferença foi estatisticamente significativa. No entanto, uma diferença média de 8 mm no dia 7, em uma escala visual analógica que varia de 0 a 100 mm, tem relevância clínica incerta (2,14). O outro ensaio clínico randomizado duplo-cego foi realizado na Coreia do Sul em 2009-2010 em 72 adultos com transtornos intestinais funcionais recorrentes e dolorosos [3]. Dois terços dos participantes eram mulheres. Os resultados detalhados só foram publicados em 2020. Os pacientes foram randomizados para receber 160 mg de floroglucinol oral 3 vezes ao dia ou placebo, durante 2 semanas. Eles foram acompanhados por mais uma semana após o término do tratamento. A diferença na eficácia entre os grupos só se tornou estatisticamente significativa no final da terceira semana de acompanhamento, uma semana após a interrupção do floroglucinol: 62% dos pacientes no grupo do floroglucinol relataram sentir pelo menos uma melhora moderada, contra 31% no grupo do placebo ($p=0,013$) [3]. Não foram fornecidos detalhes sobre quaisquer outros medicamentos que as pacientes possam ter usado, nem sobre desfechos a longo prazo. Esses dois ensaios fornecem apenas evidências de baixo nível. O viés de publicação, ocultando a existência de ensaios cujos desfechos foram desfavoráveis ao floroglucinol, não pode ser descartado, dada a escassez de ensaios publicados sobre dor de origem gastrointestinal, mesmo sendo uma queixa muito comum [15].

Ameaça de aborto espontâneo: uma meta-análise de ensaios com alto risco de viés. Em relação à ameaça de aborto espontâneo, uma revisão sistemática e meta-análise realizada por uma equipe chinesa analisou 21 ensaios clínicos comparando floroglucinol e magnésio, ambos administrados por via intravenosa, em um total de 1.940 mulheres grávidas [16].

Os resultados detalhados desses ensaios foram publicados entre 2009 e 2017, na maioria dos casos apenas em chinês, e em periódicos que são indexados apenas em bancos de dados chineses, e não em bancos de dados como Medline ou Embase. Os 21 ensaios analisados eram, em geral, de baixa qualidade metodológica e com alto risco de viés, especialmente devido à falta de informações sobre os procedimentos de cegamento [16]. Como os relatórios desses ensaios são de difícil acesso e o risco de viés é alto, os resultados desta meta-análise são incertos demais para serem levados em consideração nas decisões de saúde.

Riscos a serem levados em consideração, especialmente em mulheres que estão ou podem engravidar. Reações alérgicas graves, incluindo choque anafilático e necrólise epidérmica tóxica, foram atribuídas ao floroglucinol. Os efeitos adversos listados no resumo das características do produto (RCPs) para produtos que contêm floroglucinol são (nossa tradução): “erupção cutânea, urticária raramente, prurido, angioedema muito raramente, choque anafilático (hipotensão) e pustulose exantemática generalizada aguda” [17,18].

Um estudo epidemiológico identificou 22 679 recém-nascidos, incluídos entre 2004 e 2017 na base de dados francesa Efemeris, que tinham sido expostos ao floroglucinol durante o primeiro trimestre de gravidez. Foi encontrado um risco estatisticamente significativo mais elevado de malformações em recém-nascidos expostos ao floroglucinol durante este período, com uma odds ratio ajustada (aOR) de 1,21 e um IC95% de 1,10-1,33 [19,20].

Em uma análise restrita à exposição durante as primeiras 8 semanas de gravidez, quando o risco de teratogenicidade é considerado maior, o risco de malformações ainda era maior, no limite da significância estatística (OR ajustado 1,10; IC95% 0,98-1,22) [21,22]. Embora esta segunda constatação (com menor poder estatístico) não contradiga de forma alguma a primeira, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) decidiu, no final de 2020, com base nesta segunda análise, que não eram necessárias medidas adicionais para este alerta de segurança. No final de 2024, não havia dados disponíveis sobre as consequências para o feto da exposição ao floroglucinol durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez.

NA PRÁTICA Um possível efeito sobre os sintomas em transtornos intestinais funcionais recorrentes, mas nada a oferecer em outras situações clínicas. No início de 2025, o floroglucinol não tinha valor clínico comprovado além do placebo, exceto por um possível efeito modesto, mas incerto, sobre os sintomas em transtornos intestinais funcionais recorrentes. No entanto, ele acarreta vários riscos. É comercializado apenas em alguns países ao redor do mundo, o que explica em parte sua avaliação clínica inadequada e a escassez de dados de farmacovigilância. Os principais riscos do floroglucinol são reações alérgicas, incluindo casos raros de necrólise epidérmica tóxica, e um risco mal elucidado de teratogenicidade, o que é particularmente preocupante, dada sua ampla utilização por mulheres grávidas ou que podem engravidar.

Os medicamentos a evitar da Prescrire são aqueles que são mais perigosos do que benéficos em todas as situações em que são autorizados na União Europeia ou na França. Este não é o caso do floroglucinol, mas apenas devido à incerteza sobre o seu possível valor modesto como tratamento sintomático para pacientes com transtornos intestinais funcionais recorrentes e dolorosos.

Nas outras situações urinárias, ginecológicas, biliares e gastrointestinais em que é autorizado, o floroglucinol não tem mais eficácia do que um placebo. O floroglucinol não deve ser utilizado em nenhuma situação clínica em mulheres grávidas ou que possam engravidar, pois não há justificativa para expor um feto ao menor risco associado a um medicamento sem eficácia comprovada. Aconselhar contra a automedicação com floroglucinol pode ajudar a proteger muitas pessoas da exposição desnecessária a este medicamento, especialmente mulheres que possam estar ou possam engravidar.

Pesquisa bibliográfica e metodologia

Pesquisamos as bases de dados Embase (1974 - semana 31 de 2024), Medline (1950 - semana 5 de julho de 2024) e Cochrane Library (CDSR 2024, edição 8), até 8 de agosto de 2024, em busca de revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliassem o floroglucinol nas indicações para as quais ele é autorizado na França. Esta revisão da literatura foi preparada utilizando a metodologia padrão da Prescrire,

que inclui a verificação da escolha dos documentos e sua análise, revisão externa e múltiplos controles de qualidade.

1. Ferry-Danini J “Pilules roses - De l’ignorance en médecine” Stock essais, 2023, Paris: 214 pages. Presented in Rev Prescrire 2024; 44 (487): 390 + (492): IV cover.
2. Prescrire Editorial Staff “Antispasmodics for abdominal pain” Prescrire Int 2020; 29 (216): 158-159.
3. Shin SY et al. “The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial” J Neurogastroenterol Motil 2020; 26 [1]: 117-127.
4. Wei L et al. “Analysis of the effect and value of phloroglucinol combined with diclofenac sodium in the treatment of patients with acute renal colic” (abstract 119) 4th 2022 International Conference on Advances in Biological Science and Technology (ICABST), 29-31 January 2022. Asia Pacific J of Clin Oncol 2022; 18 (suppl. 2): 64-65.
5. Corvino A et al. “Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: Results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety” Adv Ther 2023; 40 [2]: 619-640.
6. EMA “List of nationally authorised medicinal products - phloroglucinol, phloroglucinol trimethylphloroglucinol”: 4 pages.
7. “Phloroglucinol”. In: “Répertoire des spécialités pharmaceutiques” updated 25 July 2024. agence-prd. ansm.sante.fr accessed 25 July 2024.
8. Assurance maladie “Medic’AM: médicaments remboursés par l’Assurance Maladie, par type de prescripteur (données interrégimes)” 14 March 2024; www.data.gouv.fr.
9. Fu W et al. “Efficacy and safety of parecoxib/phloroglucinol combination therapy versus parecoxib monotherapy for acute renal colic: a randomized, double-blind clinical trial” Cell Biochem Biophys 2014; 69 [1]: 157-161.
10. Boubaker H et al. “Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic” Am J Emerg Med 2010; 28 [6]: 720-723.
11. Afshar K et al. “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2015; issue 6: 105 pages.
12. Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials” Eur J Clin Pharmacol 2020; 76 [1]: 1-6.
13. Zhuang Y et al. “The effect of phloroglucinol on pain in first-trimester surgical abortion: a double-blind randomized controlled study” Contraception 2010; 81 [2]: 157-160.
14. Chassany O et al. “Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/ trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study” Aliment Pharmacol Ther 2007; 25 [9]: 1115-1123.
15. Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo” Eur J Clin Pharmacol 2018; 74 [5]: 541-548.
16. Yuan S et al. “Comparison of the efficacy and safety of phloroglucinol and magnesium sulfate in the treatment of threatened abortion: A meta-analysis of randomized controlled trials” Medicine 2019; 98 (24):e16026, 19 pages.
17. ANSM “RCP-Spasfon Lyoc 80 mg” 10 January 2024.
18. Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol: serious allergic reactions” Prescrire Int 2010; 19 (109): 218.
19. Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol during pregnancy: poorly defined risks” Prescrire Int 2024; 33 (255):16.
20. ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement “Compte rendu de la séance du 6 octobre 2020”: 8 pages.
21. ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement “Compte rendu de la séance du 8 décembre 2020”: 10 pages.
22. Prescrire Editorial Staff “An approach to preventing adverse drug effects during pregnancy” Prescrire Int 2014; 23 (145): 24-26.

Inibidores da bomba de prótons: hiponatremia, principalmente no início do tratamento

(Proton pump inhibitors: hyponatraemia, especially at the start of treatment)

Prescrire International 2025; 34 (269): 108

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

A hiponatremia é um efeito adverso conhecido associado aos IBP [1]. Uma equipe sueca investigou o tempo até o aparecimento de hiponatremia grave que levou à hospitalização em pacientes que tomavam um IBP; o omeprazol e o esomeprazol foram os IBPs os fármacos mais comuns [2]. Foi realizado um estudo de caso-controle utilizando um banco de dados sueco de saúde que abrange toda a população. Foram identificados 11.213 adultos que haviam sido hospitalizados por um primeiro episódio de hiponatremia. Eles foram comparados a 44.801 controles sem hiponatremia, pareados por idade, sexo e local de residência [2]. No geral, após o ajuste para uma série de fatores de risco para hiponatremia, a análise mostrou uma associação estatisticamente significativa entre a exposição a um IBP e a hospitalização por hiponatremia. Em pacientes expostos a um IBP, o risco de hospitalização por hiponatremia foi cerca de 7 vezes maior durante a primeira semana de tratamento com IBP, com uma razão de chances ajustada (aOR) de 6,9 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 4,8-9,9). O risco relativo diminuiu gradualmente nas semanas seguintes, com uma OR ajustada de 1,1 após a semana 5 (IC95% 1,03-1,18) [2].

NA PRÁTICA O uso de IBP, particularmente no início do tratamento, é uma das causas a serem consideradas quando se depara com um paciente que apresenta sinais sugestivos de hiponatremia, como náuseas, vômitos, desmaios, dor de cabeça e alteração da consciência.

Nessa situação, é prudente realizar exames, incluindo, em particular, os níveis de sódio no sangue, e interromper o tratamento enquanto se aguarda os resultados [3].

Referências

1. Prescrire Rédaction “Inibidores da bomba de prótons: omeprazol, etc.” Interações Medicamentosas Prescrire 2024.
2. Issa I et al. “Associação dependente do tempo entre omeprazol e esomeprazol e internamento devido a hiponatremia” Eur J Clin Pharmacol 2023; 79: 71-77.
3. Prescrire Rédaction “Fiche B4. Hiponatremia medicamentosa” Interações Medicamentosas Prescrire 2024.

Prescrição excessiva de IBPs: aumento da morbimortalidade (*Overprescription of PPIs: increased mortality and morbidity*)*Prescrire International* 2025;34 (271): 164Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Em 2024, utilizando um banco de dados de seguros de saúde alemães, uma equipe alemã publicou um estudo sobre pacientes expostos a um inibidor da bomba de prótons (IBP) durante e após uma internação em unidade de terapia intensiva (UTI) em 2017 ou 2018 [1]. Eles estabeleceram uma coorte de 11.576 pacientes que receberam uma primeira prescrição de um IBP enquanto estavam na UTI e para os quais não havia indicação para continuar esse tratamento além de 8 semanas após a alta hospitalar [1].

Os 4.825 pacientes (42%) que continuaram a tomar um IBP por mais de 8 semanas após a alta foram comparados aos 6.751 pacientes que pararam de tomar o IBP dentro de 8 semanas após a alta hospitalar [1]. Os dois grupos eram semelhantes em geral, exceto no que diz respeito ao uso de outros medicamentos. As análises levaram em consideração vários fatores de confusão [1].

Durante os 2 anos após a alta hospitalar, os pacientes que continuaram a tomar um IBP tiveram um risco maior de pneumonia (odds ratio [OR] 1,27; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,15-1,39), eventos cardiovasculares (OR 1,17; IC 95% 1,08-1,26), rehospitalização dentro de um ano (OR 1,34; IC95% 1,23-1,47) e morte (OR 1,17; IC95% 1,08-1,27). Também foram observadas incidências mais elevadas de infecções por *Clostridium difficile*, insuficiência renal crônica, câncer de

pâncreas, deficiência de vitamina B12, hipocalcemia e hipomagnesemia em pacientes que continuaram a tomar um IBP [1].

NA PRÁTICA Esses resultados são consistentes com os de estudos anteriores, realizados por outros grupos em outros países [2-5]. O uso prolongado de um IBP acarreta o risco de efeitos adversos graves. É importante revisar regularmente o valor desse tratamento antes de prolongar a prescrição e informar os pacientes e seus familiares sobre os riscos associados ao tratamento prolongado com IBP.

Referências

1. Palmowski L et al. "Timely cessation of proton pump inhibitors in critically ill patients impacts morbidity and mortality: A propensity score-matched cohort study" *Crit Care Med J* 2024; 52 (2): 190-199 + Suppl.: 10 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescrire Int* 2019; 28 (200): 13-15.
3. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: bacterial pneumonia" *Prescrire Int* 2012; 21 (130): 210-212.
4. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: *Clostridium difficile* infections" *Prescrire Int* 2013; 22 (142): 239-240.
5. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia with seizures" *Prescrire Int* 2025; 34 (268): 79.

Inibidores do VEGF: dissecação aórtica (*VEGF inhibitors: aortic dissection*)*Prescrire International* 2025; 34 (269): 109Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Em 2024, um estudo utilizando um banco de dados do seguro de saúde de Taiwan investigou a associação entre o risco de aneurisma ou dissecação aórtica e o uso de inibidores antineoplásicos do VEGF. Os medicamentos estudados foram o sorafenibe (Nexavar® ou outras marcas), o sunitinibe (Sutent® ou outras marcas) e o pazopanibe (Votrient®) [1]. Uma coorte de 417 302 pacientes que tiveram câncer renal, hepático, gastrointestinal ou pancreático entre 2012 e 2019 foi extraída desse banco de dados. Um estudo de caso-controle foi realizado dentro dessa coorte. Os casos foram definidos como pacientes que receberam um diagnóstico de aneurisma aórtico ou dissecação aórtica após hospitalização ou visita ao pronto-socorro.

Cada caso foi comparado a 5 controles que também foram hospitalizados ou visitaram um pronto-socorro, mas não foram diagnosticados com essas condições. Os casos e os controles foram pareados por idade, tipo de câncer, data de entrada na coorte e data de internação hospitalar [1]. Foram identificados 955 casos de aneurisma aórtico e 443 casos de dissecação aórtica. A idade média dos pacientes era de 73 anos, e 76,5% eram homens [1]. Depois de levar em consideração um grande número de fatores de confusão, como hipertensão, doença vascular e tabagismo, a exposição a um dos inibidores antineoplásicos do VEGF estudados pareceu ser três vezes mais frequente em pacientes com dissecação aórtica do que nos controles, com uma razão de chances ajustada (aOR) de 3,1 (IC95% 1,8-5,4). Em

pacientes com aneurisma aórtico, as análises não mostraram uma associação estatisticamente significativa: OR ajustada 1,5 (IC95% 0,9-2,5) [1].

Os inibidores antineoplásicos do VEGF inibem a angiogênese e, portanto, afetam a estrutura dos vasos sanguíneos. Sabe-se que eles têm efeitos adversos cardiovasculares, particularmente hipertensão potencialmente grave, que é um importante fator de risco para doenças arteriais [2].

NA PRÁTICA Os medicamentos que inibem o VEGF enfraquecem as paredes dos vasos sanguíneos. Esse risco deve ser levado em consideração e justifica o acompanhamento rigoroso dos pacientes expostos, especialmente quando outros fatores de risco cardiovasculares estão presentes. O desenvolvimento de dor abdominal ou torácica, ou sinais de isquemia, em um paciente em tratamento com inibidor de VEGF requer investigação urgente.

References

1. Wu Chia-Wei et al. "Vascular endothelial growth factor inhibitors and the risk of aortic aneurysm and aortic dissection" *JAMA Netw Open* 2024; 7 [3] (online: 11 pages) + Suppl. 13 pages.
2. Prescrire Rédaction "bévacizumab" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Pralsetinibe: infecções graves, mesmo sem neutropenia (*Pralsetinib: severe infections, even without neutropenia*)*Rev Prescrire* 2025; 34 (270): 133Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Em 2024, a empresa Rigel, responsável pela comercialização de pralsetinibe (Gavreto^o) nos Estados Unidos (medicamento não mais autorizado na Europa), divulgou alguns resultados de um ensaio clínico randomizado sobre o risco de infecções graves associadas a esse fármaco [1]. O pralsetinibe é um antineoplásico utilizado em determinados casos de câncer de pulmão, atuando como inibidor de múltiplas tirosina quinases, incluindo os receptores RET e VEGF [2].

O ensaio clínico randomizado, não cego, comparou o pralsetinibe ao tratamento padrão em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células metastático com fusão do gene RET [1]. No momento da análise, 212 pacientes haviam iniciado um dos tratamentos. Eventos adversos fatais foram relatados em 14 pacientes (13%) no grupo pralsetinibe (incluindo 5 óbitos por infecção) versus 5 pacientes (4,8%) (sem óbitos por infecção) no grupo controle. Infecções graves ocorreram em 28 pacientes (26%) no grupo pralsetinibe, comparado a 8 pacientes (7,7%) no grupo controle ($p = 0,0004$). O risco relativo de infecção grave foi de 3,3 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 1,6–7,1).

Metade das infecções graves ocorreu nos primeiros 66 dias de exposição. A maioria das infecções graves não foi precedida por neutropenia ou linfocitopenia [1]. Aproximadamente 50% das infecções graves foram infecções pulmonares. Infecções oportunistas ocorreram em 7 pacientes, todos do grupo pralsetinibe, particularmente pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovírus ou *legionella* e candidíase esofágica [1].

Esses riscos são adicionais ao risco já demonstrado de tuberculose extrapulmonar em pacientes tratados com pralsetinibe [3]. Na União Europeia, a autorização condicional de comercialização do pralsetinibe foi retirada no final de 2024, a pedido da empresa [4].

NA PRÁTICA O pralsetinibe foi autorizado prematuramente em 2022 com base em um ensaio não comparativo, sem evidências convincentes de eficácia clínica [5]. Foi retirado do mercado no final de 2024, devido ao risco de infecções graves, por vezes fatais. Este é mais um exemplo de como é uma jogada arriscada expor pacientes a um medicamento com base nos dados limitados disponíveis no momento da autorização de comercialização condicional.

Referências

- 1- Rigel “Important drug warning. Gavreto^o (pralsetinib), new warning and precaution: severe and fatal infection” letter to health professionals 29 October 2024: 3 pages.
- 2- Prescrire Rédaction “Anti-RET: selpercatinib et pralsetinib” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
- 3- Prescrire Editorial Staff “Pralsetinib: extrapulmonary tuberculosis” Prescrire Int 2024; 33 (263): 246.
- 4- European Commission “Commission implementing decision of 24.10.2024 withdrawing, at the holder’s request, the conditional marketing authorisation granted by Decision C(2021) 8502(final) for “Gavreto - pralsetinib””: 3 pages.
- 5- Prescrire Editorial Staff “Pralsetinib (Gavreto^o) in metastatic lung cancer with RET mutation” Prescrire Int 2023; 32 (246): 70.

Tirzepatida para insuficiência cardíaca em adultos com obesidade (*Tirzepatide in heart failure in adults with obesity*)*Prescrire International* 2025; 34 (271): 156-157Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

● Os resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com tirzepatida em 731 adultos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada sugerem um aumento na mortalidade com tirzepatida.

O agonista duplo GLP-1 e GIP tirzepatida é autorizado na União Europeia por injeção subcutânea para uso em certos adultos com diabetes tipo 2 e em certos pacientes com obesidade ou sobrepeso. Nestas situações, no início de 2025, não se demonstrou que represente um avanço terapêutico tangível em relação aos agonistas GLP-1, tais como a semaglutida ou a dulaglutida injetáveis [1,2].

Um ensaio duplo-cego randomizado (o ensaio “Summit”) comparou a tirzepatida com um placebo em adultos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Os resultados detalhados deste ensaio foram publicados [3].

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: tratamento sintomático. Nenhum medicamento demonstrou prolongar a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca

“com fração de ejeção preservada”, ou seja, uma fração de ejeção ventricular esquerda maior ou igual a 50% na ecocardiografia.

Os objetivos do tratamento farmacológico são principalmente aliviar os sintomas e prevenir a hospitalização. Na prática, os medicamentos de primeira linha nesta situação são certos diuréticos, certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e certos betabloqueadores. Os inibidores da SGLT2 (“gliflozinas”) empagliflozina e dapagliflozina são os únicos medicamentos que demonstraram reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, geralmente em combinação com vários medicamentos de primeira linha [4].

Um ensaio controlado por placebo de tirzepatida em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O ensaio Summit incluiu 731 adultos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A idade média era de 65 anos e cerca de 54% eram mulheres. Três quartos deles tinham insuficiência cardíaca classe II da NYHA, ou seja, limitação leve da atividade física, apresentando sintomas apenas durante o esforço físico. Eles tinham um índice de massa corporal (IMC) médio de 38 kg/m². Além do tratamento habitual,

esses pacientes receberam uma injeção subcutânea por semana de placebo ou tirzepatida, começando com uma dose de 2,5 mg por semana, que foi aumentada em incrementos de 2,5 mg a cada 4 semanas (na ausência de efeitos adversos intoleráveis) até 15 mg por semana. O tratamento habitual para 19% dos pacientes no grupo tirzepatida incluía uma gliflozina, contra 15,5% no grupo placebo [3].

Com o consentimento da Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) dos EUA, de acordo com os autores, os desfechos primários foram alterados durante o estudo, devido às dificuldades previstas na interpretação dos desfechos originalmente planejados. Após essa alteração do protocolo, os desfechos primários foram: uma combinação de morte por causas cardiovasculares (ou desconhecidas) e agravamento da insuficiência cardíaca; e a mudança na pontuação de qualidade de vida que leva em consideração os sintomas da insuficiência cardíaca [3].

Menos pacientes com piora da insuficiência cardíaca no grupo tirzepatida, mas possivelmente mais mortes. Metade dos pacientes foi acompanhada por mais de 2 anos. Durante o período de acompanhamento, 19 pacientes no grupo tirzepatida morreram, contra 15 no grupo placebo, correspondendo a uma taxa de mortalidade por todas as causas de 2,8% ao ano contra 2,2%.

Dez pacientes no grupo tirzepatida morreram de causas cardiovasculares ou desconhecidas, contra cinco no grupo placebo, correspondendo a uma taxa de mortalidade por causas cardiovasculares ou desconhecidas de 1,5% ao ano contra 0,7%. Essas diferenças não são estatisticamente significativas, mas constituem um sinal de segurança para uma mortalidade potencialmente maior com tirzepatida [3].

A morte por causas cardiovasculares (ou desconhecidas) ou agravamento da insuficiência cardíaca ocorreu durante o período de acompanhamento em 36 pacientes no grupo tirzepatida, contra 56 pacientes no grupo placebo, correspondendo a 5,5% ao ano contra 8,8% ($p=0,03$). Essa diferença é impulsionada principalmente pela menor proporção de pacientes no grupo da tirzepatida cuja insuficiência cardíaca piorou: 8% por ano, contra 14,2% no grupo do placebo [3].

Um perfil de efeitos adversos provavelmente semelhante ao dos agonistas do GLP-1. Espera-se que a tirzepatida tenha pelo menos os efeitos adversos dos agonistas do GLP-1, que consistem principalmente em: transtornos gastrointestinais frequentes, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, diminuição do apetite e obstrução intestinal; insuficiência renal; cálculos biliares e colecistite; pancreatite; hipoglicemia; reações de hipersensibilidade; e transtornos no local da injeção. Um risco aumentado de suicídio não foi descartado no início de 2025.

O risco de câncer, especialmente câncer de tireoide ou pâncreas, também deve ser levado em consideração no tratamento prolongado [1]. No estudo Summit, mais pacientes no grupo da tirzepatida interromperam o tratamento devido a um evento

adverso (6,3%, contra 1,4% no grupo do placebo), principalmente devido a transtornos gastrointestinais. No grupo tirzepatida, houve uma maior incidência de fibrilação atrial (6,3% contra 3,3% [grave em 1,9% contra 0,8%]) e infecções do trato urinário (9,9% contra 6%, [grave em 1,4% contra 0,3%]). O artigo publicado que resumiu os resultados deste ensaio não menciona efeitos adversos anteriormente desconhecidos da tirzepatida [3].

Interações medicamentosas com consequências prejudiciais e, por vezes, graves. Tal como os agonistas do GLP-1, a tirzepatida retarda o esvaziamento gástrico, o que pode alterar a absorção gastrointestinal de medicamentos administrados por via oral e aumentar o risco de aspiração pulmonar do conteúdo gástrico durante a anestesia. Deve-se dar atenção especial ao risco de interações quando a tirzepatida é usada com medicamentos que têm um índice terapêutico estreito ou com contraceptivos orais (devido a uma redução previsível na eficácia contraceptiva) [1].

Em estudos com animais, a tirzepatida reduziu o crescimento fetal e aumentou a incidência de malformações, em particular malformações viscerais e esqueléticas. Não há dados suficientes sobre o seu uso em mulheres grávidas para descartar o risco de malformações. As informações de prescrição dos EUA recomendam que as mulheres que utilizam anticoncepcionais orais mudem para outro método anticoncepcional ou adicionem um método de barreira, como preservativos externos (anteriormente masculinos) ou internos (anteriormente femininos) [1].

NA PRÁTICA Não ofereça tirzepatida a adultos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada fora do contexto de ensaios clínicos. No início de 2025, há muitas incertezas em torno dos efeitos da tirzepatida em adultos com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Não foi demonstrado que ela reduza a mortalidade no ensaio Summit. Pelo contrário, os resultados deste ensaio sugerem um aumento da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular com tirzepatida, o que justifica uma abordagem extremamente cautelosa a este tratamento. Não há justificativa para oferecer tirzepatida a pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada fora do contexto de um ensaio clínico.

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Tirzepatide (Mounjaro®) in type 2 diabetes. No better than a GLP-1 agonist” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 257-259.
2. Prescrire Editorial Staff “Tirzepatide in obesity: not shown to represent a therapeutic advance over semaglutide as of mid-2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 272.
3. Packer M et al. “Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity” *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2410027: 11 pages + protocol: 382 pages + supplementary appendix: 33 pages.
4. Prescrire Rédaction “Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée. Faute de données probantes, des choix médicamenteux pragmatiques” *Rev Prescrire* 2024; 44 (491): 673-681.

Valaciclovir: mais casos de lesão renal aguda com neurotoxicidade*(Valaciclovir: more cases of acute kidney injury with neurotoxicity)**Prescrire International 2025; 34 (271): 165*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Um relato de caso australiano serve como um lembrete de que o aciclovir e o valaciclovir acarretam risco de lesão renal aguda (1,2). Um homem na casa dos 70 anos apresentou-se no pronto-socorro com disartria e ataxia, que se desenvolveram naquele dia, juntamente com um histórico de dois dias de anorexia, náusea, mal-estar e coceira generalizada [1]. Três dias antes, ele havia começado a tomar valaciclovir oral 3 g por dia para herpes zoster. Os exames de sangue revelaram lesão renal aguda, com um nível de creatinina de 374 micromol/l, uma taxa de filtração glomerular estimada de 13 ml/min/1,73 m² e um nível de potássio de 5,5 mmol/l. Os exames de função renal realizados três semanas antes estavam normais [1]. O valaciclovir foi interrompido imediatamente e foi iniciada a hidratação intravenosa. A creatinina sérica atingiu um pico de 388 micromol/l durante o primeiro dia de internação e depois caiu. Os eletrólitos séricos voltaram ao normal no quarto dia de internação [1]. Outros exames realizados durante a internação não revelaram nenhuma evidência de causas infecciosas, imunológicas ou inflamatórias para a lesão renal aguda. A causa mais provável foi a deposição de cristais de aciclovir nos túbulos renais [1]. A função renal comprometida predispõe os pacientes ao acúmulo de aciclovir e aumenta o risco de efeitos adversos dose-dependentes, que incluem efeitos no sistema nervoso central (2-4).

Uma mulher japonesa de 72 anos com função renal normal que tomava 3 g de valaciclovir por dia para herpes zoster apresentou-se ao pronto-socorro com disartria e problemas de locomoção e coordenação. Imagens cerebrais excluam acidente vascular

cerebral. Foi constatado que ela tinha lesão renal aguda e recebeu hemodiálise por 3 dias. A concentração plasmática de aciclovir medida no pronto-socorro era muito alta, 44 microg/ml (como comparação, o resumo francês das características do produto menciona uma concentração máxima de cerca de 5 microg/ml após a ingestão de 1 g de valaciclovir). Os transtornos foram resolvidos sem sequelas [5,6].

NA PRÁTICA Deve-se tomar cuidado especial para evitar a deterioração da função renal em pacientes tratados com valaciclovir. Deve-se garantir uma hidratação adequada, prestar muita atenção à função renal se o valaciclovir for combinado com outro medicamento que apresente risco de desidratação ou comprometimento da função renal e testar a creatinina sérica se surgirem transtornos inexplicáveis. Antes de iniciar o tratamento com aciclovir ou valaciclovir, a dosagem deve ser ajustada com base na função renal estimada.

Referências

1. Kirkland J and Suganthan P “Valacyclovir-associated acute kidney injury” *Drug Ther Bull* 2023; 61 [10]: 156- 159
2. Prescrire Rédaction “Aciclovir, valaciclovir et famciclovir” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
3. Prescrire Editorial Staff “Aciclovir, valaciclovir: encephalopathy in the presence of renal failure (continued)” *Prescrire Int* 2022; 31 (239): 191.
4. ANSM “RCP-Zelitrex” 27 January 2023.
5. Kato K et al. “Valacyclovir-associated acute kidney injury and encephalopathy in an elderly woman with normal kidney function: a case report” *CNE Case Reports* 2023; 12: 221-225. 6- ANSM “RCP-Valaciclovir Biogaran” 18 January 2024.

Nicotinamida. Altas doses do suplemento de vitamina B3 nicotinamida para o glaucoma podem causar danos ao fígado.*(High Doses of the Vitamin B3 Supplement Nicotinamide for Glaucoma May Cause Liver Damage)**Worst Pills, Best Pills. Maio de 2025.*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(1)*

Glaucoma refere-se a um grupo de doenças oculares crônicas que podem danificar o nervo óptico, levando à perda de visão e cegueira sem tratamento imediato. [1, 2] Embora os sinais e sintomas iniciais muitas vezes não sejam perceptíveis, eles podem ser detectados por meio de exames oftalmológicos completos regulares realizados por um oftalmologista ou optometrista.

Um importante fator de risco para o glaucoma é o aumento da pressão dentro do olho, conhecida como pressão intraocular. Infelizmente, mesmo quando o aumento da pressão intraocular é tratado com sucesso com medicamentos, muitos pacientes com glaucoma continuam a apresentar danos no nervo óptico e perda do campo visual.

Recentemente, a suplementação com nicotinamida, uma forma de vitamina B3, foi testada como uma forma adicional de proteger o nervo óptico em pacientes com glaucoma. Embora os estudos estejam em andamento, a nicotinamida não é aprovada para o tratamento do glaucoma e sua segurança é desconhecida.

Este artigo discute um documento de posição de janeiro de 2025 da American Glaucoma Society e da American Academy of Ophthalmology sobre o uso da nicotinamida para o glaucoma e o risco de danos hepáticos induzidos por medicamentos. [3] Como a nicotinamida é um suplemento alimentar, ela pode ser obtida sem receita médica.

Se você tem glaucoma, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen concorda com o documento de posição e recomenda que você não use altas doses de nicotinamida, a menos que esteja inscrito em um ensaio clínico em que sua função hepática seja monitorada de perto. Se você tem doença hepática ou teve doença hepática no passado, não deve usar suplementos de nicotinamida.

A niacina — outro suplemento alimentar — também é uma forma de vitamina B3. No entanto, a niacina e a nicotinamida não são intercambiáveis. Sabe-se que a niacina causa danos ao fígado em doses elevadas e não está sendo testada como tratamento para o glaucoma. [4]

Informações básicas sobre o glaucoma

Cerca de 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm glaucoma. [5] Embora possa afetar qualquer pessoa, a doença ocular é mais comum em pessoas com histórico familiar de glaucoma e adultos com mais de 60 anos. Além disso, indivíduos negros com mais de 40 anos têm seis a oito vezes mais chances de desenvolver glaucoma do que indivíduos brancos. Adicionalmente, pessoas com diabetes têm duas vezes mais chances de desenvolver glaucoma do que aquelas sem diabetes. As causas exatas do glaucoma não são conhecidas e, atualmente, não há cura. [6] O tratamento mais comum é aliviar a pressão ocular elevada com colírios prescritos. [7] Se os colírios não funcionarem suficientemente, pode ser necessário recorrer a medicamentos orais, tratamento a laser ou cirurgia mais intensiva para ajudar a drenar o fluido dos olhos. A nicotinamida entrou em cena recentemente, depois que estudos em animais e pessoas sugeriram que a suplementação em altas doses pode ajudar a proteger o nervo óptico em pacientes com glaucoma. [8]

Informações básicas sobre a vitamina B3

A vitamina B3, tanto na forma de nicotinamida quanto de niacina, pode ser encontrada em muitos suplementos multivitamínicos e ajuda o corpo a transformar os alimentos em fonte de energia. [9] A vitamina B3 também é importante para o funcionamento das células. A maioria das pessoas obtém vitamina B3 suficiente dos alimentos que ingere.

Especialmente em doses elevadas, a suplementação com niacina está associada a doenças hepáticas, incluindo insuficiência hepática. A suplementação com nicotinamida está associada a menos efeitos adversos, mas em doses elevadas (500 miligramas [mg]/dia ou mais) pode causar diarreia, facilidade em formar hematomas ou sangramento. Em doses ainda mais elevadas (3.000 mg/dia), o uso de nicotinamida pode causar vômitos, náuseas e danos ao fígado.

Os ensaios clínicos que avaliaram o efeito da nicotinamida no glaucoma utilizaram suplementação com cerca de 3.000 mg de nicotinamida por dia, o que é 150 vezes a dose diária recomendada de 20 mg por dia. Para proteger os participantes de lesões hepáticas induzidas por medicamentos, todos os ensaios excluíram pacientes com histórico de doença hepática. Apesar disso, entre os mais de 300 participantes em estudos concluídos e em andamento sobre glaucoma, pelo menos dois casos de lesão hepática induzida por medicamentos foram identificados.

Além disso, os resultados disponíveis não estabeleceram a segurança da suplementação com nicotinamida nem se o suplemento pode retardar a progressão do glaucoma a longo prazo [11,12]. O documento de posição alertou que o benefício potencial da nicotinamida pode ser “detectável apenas em um ambiente de pesquisa” e pode não levar à “recuperação visual que seja de impacto para o paciente” [13].

Por esse motivo, esses grupos médicos alertam que a nicotinamida em altas doses para o tratamento do glaucoma só deve ser considerada como parte de um ensaio clínico em que a função hepática seja monitorada de perto. Quando doses mais baixas estão sendo consideradas, o que o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen não recomenda fora de um ensaio

clínico, isso só deve ser feito em colaboração com um médico de atenção primária e com testes periódicos da função hepática.

O que você pode fazer

Não tome suplementos de nicotinamida ou niacina para prevenir ou tratar o glaucoma, a menos que você esteja inscrito em um ensaio clínico. Se você desenvolver possíveis efeitos adversos da nicotinamida, como inchaço, constipação, náusea ou dor de cabeça, informe imediatamente os pesquisadores do estudo ou seu médico de atenção primária para que eles possam ser avaliados. Procure cuidado imediato se desenvolver sinais de lesão hepática induzida por medicamentos, como icterícia (amarelecimento da pele ou dos olhos), urina escura ou fezes claras.

Certifique-se de fazer exames oftalmológicos completos regularmente, especialmente se você tiver um risco maior de desenvolver glaucoma ou outras doenças oculares. Se você desenvolver novos sintomas visuais, como pontos cegos na sua visão periférica, consulte imediatamente um oftalmologista. Hábitos de vida saudáveis, como praticar atividade física, manter um peso saudável e controlar a pressão arterial, podem ajudar a prevenir a perda de visão causada pelo glaucoma.

Referências

- Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
- National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 5, 2025.
- Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
- National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
- Centers for Disease Control and Prevention. About glaucoma. May 15, 2024. <https://www.cdc.gov/vision-health/about-eye-disorders/glaucoma.html>. Accessed March 10, 2025.
- National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 10, 2025.
- National Eye Institute. Glaucoma medicines. December 5, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/glaucoma-medicines>. Accessed March 10, 2025.
- Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
- National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
- Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
- De Moraes CG, John SWM, Williams PA, et al. Nicotinamide and pyruvate for neuroenhancement in open-angle glaucoma: A phase 2 randomized clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jan 1;140[1]:11-18.
- Hui F, Tang J, Williams PA, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3)

supplementation: A crossover randomized clinical trial. Clin Exp Ophthalmol. 2020 Sep;48[7]:903-914.

13. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement

on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. Ophthalmol Glaucoma. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.

Interações

Nalmefeno + opioides: sintomas graves de abstinência (*Nalmefene + opioids: serious withdrawal symptoms*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 134

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Em 2024, dois centros regionais franceses de farmacovigilância emitiram um lembrete sobre o risco que representa para os pacientes em uso de opioides tomarem também nalmefeno (Selincro^o), um medicamento autorizado para a redução do consumo de álcool [1]. O nalmefene é um antagonista dos receptores opióides. Em pacientes que tomam opióides de forma prolongada, por exemplo, como terapia de substituição para dependência de opióides ou como analgésico, o uso de nalmefene acarreta o risco de sintomas graves de abstinência [1,2].

Em 2021, o banco de dados francês de farmacovigilância continha alguns relatos de uso concomitante de nalmefene e metadona. Em 2022, foram relatados 8 casos em que o nalmefene foi tomado enquanto o paciente tomava um opioide: metadona em 5 casos, buprenorfina em 2 casos e heroína em 1 caso. O nalmefene foi prescrito em 3 casos. Em outros 5 casos, o paciente tomou um comprimido de nalmefene como automedicação, seguindo o conselho de um amigo. Em 2023, foram relatados 13 casos: 5 com buprenorfina, 2 com oxicodona e 6 com metadona; o nalmefeno tinha sido prescrito em 6 casos [1].

O uso concomitante de um opioide é mencionado entre as contraindicações para o nalmefeno no resumo das características do produto (RCM) para Selincro^o [3]. O folheto informativo para o paciente afirma claramente: “Não tome Selincro se estiver tomando medicamentos que contenham opioides, por exemplo, metadona ou buprenorfina ou analgésicos (como morfina,

oxicodona ou outros opioides), [ou] se você é ou foi recentemente dependente de opioides. Você pode apresentar sintomas agudos de abstinência de opioides (como náuseas, vômitos, tremores, sudorese e ansiedade).” [3]. Certos antagonistas dos receptores opióides podem ser identificados pela presença do radical comum “nal” em sua denominação comum internacional (DCI) [4].

NA PRÁTICA É importante que os pacientes em terapia de substituição para dependência de opióides sejam informados sobre os efeitos antagonistas dos opióides dos medicamentos usados na dependência de álcool, nalmefene e naltrexona, que podem induzir graves sintomas de abstinência de opióides. Os pacientes para os quais esses antagonistas opióides são prescritos ou dispensados precisam estar cientes desses riscos e devem ser advertidos para não compartilhar esses medicamentos com outras pessoas, uma vez que a dependência de álcool pode estar associada a uma dependência opióide não reconhecida.

Referências

1. CRPV de Bordeaux, Limoges, Poitiers “Encore des prescriptions de Selincro^o chez des patients sous Méthadone ou Subutex^o! Une association contre-indiquée à l’origine de syndromes de sevrage graves” Bulletin d’information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine May 2024: 9-10.
2. Prescrire Editorial Staff “Nalmefene + opioids: withdrawal syndromes” *Prescrire Int* 2021; 30 (224): 69-70.
3. EMA “SmPC-Selincro” 23 May 2023. 4- Prescrire Editorial Staff “Common stem: nal-” *Prescrire Int* 2024; 33 (255): 20.

Nitratos + sildenafil, tadalafil ou vardenafil: risco de morte cardiovascular

(*Nitrates + sildenafil, tadalafil or vardenafil: risk of cardiovascular death*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 107

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(1)

Em 2024, um estudo utilizando bancos de dados suecos examinou os riscos cardiovasculares da combinação de um nitrato com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5: sildenafil (Viagra^o ou outras marcas), tadalafil (Cialis^o ou outras marcas) ou vardenafil (Levitra^o ou outras marcas) [1].

O estudo incluiu homens que sofreram um infarto do miocárdio ou foram submetidos a um procedimento de revascularização coronária entre 2006 e 2013. 61 487 homens que tomavam nitrato foram selecionados para o estudo, 5710 dos quais também tomavam um inibidor da fosfodiesterase tipo 5. A duração média do acompanhamento foi de 5,9 anos. 24.572 homens morreram durante esse período de acompanhamento [1].

Após o ajuste para idade, várias condições prévias e tratamento com medicamentos cardiovasculares, a mortalidade por todas as causas foi maior em pacientes que tomavam um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 além de um nitrato, com uma razão de risco (HR) de 1,4 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,3-1,5). O risco de eventos cardiovasculares adversos graves também foi maior nos pacientes que tomavam a combinação em comparação com aqueles que tomavam apenas nitratos (HR 1,7; IC95% 1,6- 1,8) [1].

De acordo com o resumo das características do produto (RCPs) para medicamentos que contêm sildenafil, o uso concomitante de um nitrato é contraindicado porque potencializa seus efeitos vasodilatadores, o que pode causar quedas repentinas na pressão arterial e eventos cardiovasculares. Este estudo sueco mostra que

tais combinações provavelmente têm consequências clínicas importantes para alguns pacientes [2,3].

NA PRÁTICA Os homens que tomam nitratos, incluindo nicorandil (Ikorel^o e outras marcas), devem ser informados dos riscos que correm se também tomarem um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 para a disfunção erétil ou hiperplasia benigna da próstata. Este risco de interação também se aplica a homens e mulheres que tomam um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 para a hipertensão pulmonar.

Referências

1. Lagerros YT et al. "Risk of death in patients with coronary artery disease taking nitrates and phosphodiesterase-5 inhibitors" *J Am Coll Cardiol* 2024; 83 [3]: 10 pages.
2. European Commission "SmPC-Viagra" 15 February 2024. 3- Prescribe