

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

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

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



Volume 3, Edição 2, Maio 2026



*Boletim FÁrmacos é um boletim eletrônico da **organização Salud y FÁrmacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: fevereiro, maio, agosto e novembro.*

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

AlbínChaves, Costa Rica

Rogelio A. Fernández Argüelles, México

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América

Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Carolina Maria Xaubet Olivera

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica

José Humberto Duque, Colombia

Carlos Durán, Ecuador

Juan Erviti, España

Eduardo Espinoza, El Salvador

Rogelio A. Fernández Argüelles, México

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil

Duilio Fuentes, Perú

Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos

Volnei Garrafa, Brasil

Sergio Gonorazky, Argentina

Ricardo Martínez, Argentina

Peter Maybarduk, Estados Unidos

Luis Carlos Saíz, España

Juan Carlos Tealdi, Argentina

Federico Tobar, Kenia

Claudia Vaca, Colombia

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online). DOI: [10.5281/zenodo.19936364](https://doi.org/10.5281/zenodo.19936364)

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Solicitações e Retiradas de Produtos do Mercado

Alfa-andexanete . Atualização da Segurança Andexxa® FDA	1
Peróxido de benzoíla. Medicamentos para acne à base de peróxido de benzoíla: Recolhimentos limitados apesar de evidências de degradação em benzeno <i>Worst Pills, Best Pills</i>	2

Solicitações e Mudanças na Rotulagem/Ficha Técnica

<i>Acetato de medroxiprogesterona</i> . Alteração na rotulagem do Depo®-Provera® alerta para o risco de meningioma Salud y Fármacos	3
Ácido tranexâmico. A FDA divulga atualização aos profissionais da saúde sobre o risco de administração intratecal (espinhal) acidental da injeção de ácido tranexâmico FDA	5
Ácido valpróico. Depakine®: tribunal de apelação decide sobre a responsabilidade do Estado francês <i>Prescrire International</i>	6
Burosumabe. Risco de hipercalcemia grave em pacientes que recebem Crysvisa Salud y Fármacos	6
Inavolisib. Alerta sobre cetoacidose grave em pacientes sob tratamento de câncer de mama Salud y Fármacos	7
Inibidores da recaptção da serotonina (IRS) e riscos do seu uso durante a gravidez não indicados na rotulagem Salud y Fármacos	8
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina sob análise da Public Citizen Salud y Fármacos	9
Metilfenidato. Mudança na rotulagem/ficha técnica dos estimulantes de liberação prolongada para tratar o TDAH em crianças Salud y Fármacos	10
Tirzepatida. Nova advertência sobre efeito adverso potencialmente fatal no rótulo do Mounjaro® Salud y Fármacos	10
Public Citizen solicita à Food and Drug Administration que contraindique o uso de dois medicamentos promotores da vigília durante a gravidez <i>Worst Pills, Best Pills</i>	11
FDA Remove de Forma Irresponsável a Advertência Sobre o Risco de Doenças Cardiovasculares da Rotulagem de Testosterona <i>Worst Pills, Best Pills.</i>	13

Reações Adversas

Ácido zoledrônico. Revisão do ácido zoledrônico [Reclast®] para o tratamento da osteoporose <i>Worst Pills, Best Pills.</i>	15
AINEs durante a gestação: doença renal crônica na infância <i>Prescrire International</i>	18
AINEs no início da gravidez: malformações congênitas (continuação) <i>Prescrire International</i>	18
Anticorpos monoclonais na asma: anafilaxia fatal <i>Prescrire International</i>	19
Aspirina, eventos cardiovasculares e hemorragias graves em idosos: acompanhamento prolongado do ensaio ASPREE J.J. McNeil, R. Wolfe, J.C. Broder, Z. Zhou, A.M. Murray, J. Ryan, A.T. Chan, M.R. Nelson, R. L.Woods, M.E. Ernst, S.G. Orchard, et al	19

Benfluorex: ainda casos de hipertensão pulmonar, 15 anos após sua retirada do mercado <i>Prescrire International</i>	20
Carbonato de cálcio na gravidez: hipercalcemia severa <i>Prescrire International</i>	20
Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor. Efeitos adversos identificados recentemente com o uso da combinação de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, para o tratamento da fibrose cística. <i>Instituto de Salud Pública de Chile</i>	21
Fluoroquinolonas: hipertensão intracraniana <i>Prescrire International</i>	23
Fluoroquinolonas: aneurisma e dissecação da aorta (continuação) <i>Prescrire International</i>	24
Gabapentina ou pregabalina para dor neuropática em crianças: uma revisão dos seus efeitos adversos <i>Prescrire International</i>	24
Inibidores de BRAF: uveíte <i>Prescrire International</i>	25
Neurolépticos atípicos. Disfunção sexual induzida por medicamentos em mulheres <i>Prescrire International</i>	25
Neurolépticos em crianças: discinesia tardia <i>Prescrire International</i>	26
Progestágenos e meningioma: desogestrel também <i>Prescrire International</i>	27
Sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoína: reações adversas cutâneas graves <i>Prescrire International</i>	28
Transtornos do controle de impulsos induzidos por medicamentos: uma análise dos efeitos devastadores na vida dos pacientes <i>Prescrire International</i>	28

Interações

A associação entre medicamentos antineoplásicos e inibidores da bomba de prótons está relacionada a uma sobrevivência mais curta <i>Prescrire International</i>	29
Ipilimumab + nivolumab como tratamento de primeira linha para melanoma inoperável ou metastático: não se demonstrou que prolongue a sobrevida <i>Prescrire International</i>	31
Interações medicamentosas importantes com o álcool <i>Worst Pills, Best Pills</i>	32

Precauções

Agonistas de GLP-1 ou tirzepatida + levotiroxina: ajuste a dose de levotiroxina de acordo com o peso corporal <i>Prescrire International</i>	35
Apneia do sono induzida por medicamentos <i>Prescrire International</i>	35
Caftores em lactentes: anomalias na função hepática e possivelmente cataratas <i>Prescrire International</i>	37
Denosumabe para metástases ósseas: osteonecrose da mandíbula frequente <i>Prescrire International</i>	38
Gliflozinas: maior risco de amputações e procedimentos de revascularização periférica (continuação) <i>Prescrire International</i>	39
Hidroclorotiazida, clortalidona. Hiponatremia com diuréticos tiazídicos: desde os primeiros dias de exposição <i>Prescrire International</i>	39

Inibidores da bomba de prótons. Tratamento de longo prazo com IBPs: aumenta a incidência e sua recorrência de câncer gástrico <i>Prescrire International</i>	41
Inibidores da ECA: formas graves de psoríase, ocasionalmente <i>Prescrire International</i>	42
Inibidores dos pontos de controle imunológico PD-1 ou PD-L1: colangite <i>Prescrire International</i>	43
Pregabalina, gabapentina: fraturas de quadril <i>Prescrire International</i>	44

Outros Temas de Farmacovigilância

Metotrexato semanal: avaliação das medidas de minimização de riscos solicitada pela Agência Europeia de Medicamentos <i>Prescrire International</i>	45
Últimas notícias: FDA recomenda a classificação dos produtos à base de 7-OH como substâncias controladas <i>Worst Pills, Best Pills</i>	46
Principais aprendizados das recentes diretrizes para a redução gradual do uso de benzodiazepínicos, financiadas pela FDA <i>Worst Pills, Best Pills</i>	47

Solicitações e Retiradas de Produtos do Mercado

Alfa-andexanete . **Atualização da Segurança Andexxa®** (*Update on the Safety of Andexxa*)
FDA, 18 de dezembro de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/update-safety-andexxa>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: segurança do Andexxa®, alfa-andexanete , *apixabana*, *rivaroxabana*, eventos tromboembólicos, vendas do Andexxa® morte por trombose

Resumo da Questão

Desde a aprovação, a FDA recebeu dados de segurança pós-comercialização sobre eventos tromboembólicos, incluindo desfechos graves e fatais, em pacientes tratados com Andexxa® (fator de coagulação Xa recombinante, inativado-zhzo). Com base nos dados disponíveis, os riscos graves, incluindo o aumento de eventos tromboembólicos, são tais que a FDA considera que os riscos do produto excedem os seus benefícios. A FDA comunicou essa posição à AstraZeneca, e a empresa apresentou um pedido para retirar voluntariamente o Pedido de Licença para Produto Biológico (BLA) do produto por motivos comerciais. Além disso, a empresa confirmou que encerrará as vendas comerciais nos EUA até 22 de dezembro de 2025. O Andexxa® não será mais fabricado nem vendido nos EUA pela AstraZeneca a partir de 22 de dezembro de 2025.

O monitoramento e a avaliação contínuos da segurança de todos os produtos biológicos, incluindo o Andexxa®, são prioridade para a FDA, e continuamos comprometidos em informar o público sempre que dispusermos de novas informações sobre esses produtos.

Antecedentes:

A FDA concedeu inicialmente a aprovação acelerada (AA) do Andexxa®, uma proteína recombinante do fator Xa (FXa) humano modificado, em 2018, indicado para pacientes tratados com *rivaroxabana* ou *apixabana* quando a reversão da anticoagulação é necessária devido a hemorragias ameaçadoras de vida ou não controladas. A aprovação inicial incluiu uma advertência em caixa sobre os riscos tromboembólicos. AA foi concedida com base na variação, em relação à linha de base, da atividade anti-FXa ativado (anti-FXa) em voluntários saudáveis, como um desfecho substituto razoavelmente provável de prever benefício clínico.

Na época do AA do Andexxa®, a AstraZeneca (Requerente) estava sujeita à exigência de realizar um ensaio clínico randomizado e controlado (NCT03661528) para verificar o benefício clínico do Andexxa®, em pacientes com hemorragia intracerebral após tratamento com *rivaroxabana* ou *apixabana*. Em 31 de janeiro de 2024, o Requerente apresentou um Pedido de Licença de Produtos Biológicos Suplementar (sBLA) para o Andexxa®, com os resultados do ensaio ANNEXA-I para satisfazer este requisito. A FDA convocou uma reunião do Comitê Consultivo (AC) de Terapias Celulares, Teciduais e Genéticas em 21 de novembro de 2024, para discutir os resultados do ensaio ANNEXA-I [1].

Os principais resultados de segurança discutidos na reunião da AC incluíram uma dobra na taxa de tromboembolismos e mortes

relacionadas a tromboembolismos no 30º dia no braço do Andexxa®, em comparação com os cuidados usuais (UC):

- Aumento do risco de trombose: o ensaio ANNEXA-I demonstrou maior incidência de trombose (14,6% versus 6,9%) e de mortes relacionadas à trombose no dia 30 (2,5% versus 0,9%) no braço Andexxa® em comparação com o braço UC.
- Dos 35 pacientes do grupo Andexxa® que sofreram evento tromboembólico, 18 (53%) tiveram o evento mais precocemente do que os 1 de 16 pacientes (6,3%) no grupo de cuidados usuais.
- Mortes relacionadas a eventos tromboembólicos ao longo de 30 dias ocorreram em 6 pacientes (2,5%) no grupo Andexxa®, em comparação com 2 pacientes (0,9%) no grupo de cuidados usuais.
- A FDA continuará trabalhando com a AstraZeneca para manter profissionais da saúde e o público informados enquanto a AstraZeneca se prepara para encerrar a comercialização do Andexxa®.

A FDA continuará trabalhando em conjunto com a AstraZeneca para manter os profissionais da saúde e o público informados enquanto a AstraZeneca se prepara para encerrar a comercialização do Andexxa®.

Comentário de Salud y Fármacos: A FDA concedeu aprovação acelerada ao Andexxa® com base em um *desfecho substituto (surrogate endpoint)*, e não em um desfecho clínico direto (primário). Ou seja, a decisão de aprovação baseou-se na redução dos níveis de atividade anti-fator Xa (anti-FXa) em comparação com o valor basal, medida em voluntários saudáveis. A atividade anti-FXa reflete o grau de inibição do fator Xa induzida por anticoagulantes como *rivaroxabana* ou *apixabana*. Assim, a diminuição dos níveis de atividade anti-fator Xa após administração do Andexxa® foi interpretada pelos avaliadores da FDA como evidência de reversão da anticoagulação.

A FDA considerou que essa alteração na atividade anti-FXa constituía um desfecho indireto com uma “*probabilidade razoável*” de prever o benefício clínico. É compreensível que o benefício clínico se refira à melhoria do controle do sangramento em situações de hemorragia grave ou potencialmente fatal em pacientes submetidos a anticoagulação com *rivaroxabana* ou *apixabana*. Contudo, por não se tratar de um desfecho clínico primário (como seria a redução da mortalidade por hemorragias graves em pacientes anticoagulados com *rivaroxabana* ou *apixabana* ou o controle efetivo do sangramento nesses pacientes), a aprovação ficou condicionada à realização de ensaios confirmatórios posteriores que verificassem o benefício clínico real nos pacientes candidatos ao Andexxa®.

Veja aqui mais informações sobre *alfa-andexanete* :

https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago202505/12_an/

Referência:

1. U.S. Food & Drug Administration. Anuncio de la reunión del Comité Asesor de Terapias Celulares, Tisulares y Génicas del 21 de noviembre de 2024. Reunión virtual del Comité Asesor, 21 de noviembre de 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/cellular-tissue-and-gene-therapies-advisory-committee-november-21-2024-meeting-announcement-11212024>

Peróxido de benzoíla. Medicamentos para acne à base de peróxido de benzoíla: Recolhimentos limitados apesar de evidências de degradação em benzeno

(*Benzoyl Peroxide Acne Drugs: Limited Recalls Despite Evidence of Degradation into Benzene*)
Worst Pills, Best Pills, outubro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: peróxido de benzoíla, Acanya, Benzamycin, Cabtreo, Duac, Epiduo, Epsolay, Onexton, Twyneo, benzeno, risco de câncer, leucemia, neoplasia hematológica, Valisure, bactericida, acne, adapaleno, ácido salicílico

Em março de 2024, a Valisure, um laboratório privado sediado em Connecticut, apresentou à FDA uma petição solicitando a retirada do mercado e a suspensão das vendas, nos Estados Unidos, de produtos contendo *peróxido de benzoíla*, incluindo Acanya®, Benzamycin®, Cabtreo®, Duac®, Epiduo®, Epsolay®, Onexton®, Twyneo® e genéricos [1].

Comumente disponíveis em diversas formulações tópicas, vendidas sem ou com receita médica, incluindo cremes, géis, loções e sabonetes, os produtos à base de *peróxido de benzoíla* são utilizados no tratamento da acne devido à sua ação bactericida. A petição da Valisure baseou-se em análises realizadas pelo próprio laboratório, que demonstraram que muitos produtos à base de *peróxido de benzoíla* continham altos níveis de *benzeno*, uma substância química conhecida por causar leucemia e outros tipos de câncer hematológicos.

Há evidências adicionais que corroboram as conclusões da Valisure. Em março de 2025, porém, a FDA atribuiu os altos níveis de benzeno a alguns produtos à base de *peróxido de benzoíla* que haviam sido recolhidos do mercado, deixando a maioria dos demais produtos ainda à venda nos Estados Unidos.

As evidências iniciais da Valisure

A análise da Valisure envolveu amostras de 99 produtos para acne à base de peróxido de benzoíla e 76 produtos para acne com outros princípios ativos, como adapaleno ou ácido salicílico. O requerente adquiriu esses produtos em grandes varejistas e distribuidores farmacêuticos licenciados.

Os cientistas da Valisure descobriram que, em temperaturas normais, 95% dos produtos à base de *peróxido de benzoíla* testados apresentaram resultado positivo para *benzeno*, em muitos casos com valores muito acima do limite permitido pela FDA para medicamentos, de duas partes por milhão (ppm), no caso de medicamentos com “avanço terapêutico significativo” [2]. Em contrapartida, os outros 76 produtos para acne testados não apresentaram *benzeno* detectável ou apresentaram níveis abaixo do limite permitido pela FDA.

A Valisure relatou que, quando armazenados por duas semanas a temperaturas inferiores a 50 °C, alguns medicamentos à base de

peróxido de benzoíla formaram benzeno em níveis 800 vezes superiores ao limite permitido pela FDA. Além disso, o *benzeno* formado pode vazar de embalagens intactas de *peróxido de benzoíla* para o ar ambiente, criando um risco relevante de inalação.

Importante ressaltar que, segundo a Valisure, a presença de *benzeno* em medicamentos à base de *peróxido de benzoíla* não parece decorrer de contaminação durante o processo de fabricação, mas sim da decomposição do princípio ativo em *benzeno*.

Evidências adicionais

Em outubro de 2024, a Valisure e pesquisadores das universidades de Yale e de Long Island publicaram, no *Journal of Investigative Dermatology*, um artigo com os resultados de uma nova análise dos níveis de *benzeno* em produtos à base de *peróxido de benzoíla* [3,4].

Em resposta às críticas às altas temperaturas utilizadas na análise inicial, o novo estudo testou produtos à base de *peróxido de benzoíla* à temperatura ambiente, logo após serem retirados das prateleiras, com o objetivo de reproduzir as condições de uso pelos consumidores.

Dos 111 produtos à base de *peróxido de benzoíla* testados, 38 (34%) apresentaram níveis de benzeno acima do limite permitido pela FDA, com concentrações que chegaram a 35 ppm em alguns casos. De modo geral, o estudo mostrou que a exposição à luz solar e o armazenamento à temperatura ambiente podem favorecer a formação de *benzeno*. Em contrapartida, a refrigeração desses produtos pode reduzir sua degradação em *benzeno*.

Em agosto de 2024, um escritório de advocacia sediado na Flórida, Aylstock, Witkin, Kreis & Overholtz, apresentou à FDA uma petição em nome de alguns clientes para que fossem recolhidos e suspensos, nos Estados Unidos, os produtos à base de *peróxido de benzoíla* devido à presença de *benzeno* [5]. Essa petição baseou-se em testes dos níveis de *benzeno* em produtos à base de *peróxido de benzoíla* adquiridos sem prescrição médica, de forma semelhante ao estudo da Valisure.

Os testes foram realizados por um laboratório privado, o Eurofins Consumer Product Testing, e os produtos não foram submetidos a temperaturas elevadas. O requerente listou 27 produtos de diferentes fabricantes, com teores de *benzeno* variando de 60 a

655 ppm, mas não especificou o número total de produtos testados na petição.

Retiradas limitadas de produtos

Em março de 2025, a FDA anunciou que havia iniciado seus próprios testes para aferir os níveis de *benzeno* em produtos à base de *peróxido de benzoíla* [6]. Dos 95 produtos testados, mais de 90% apresentavam níveis de *benzeno* “indetectáveis ou extremamente baixos”, segundo a agência. Apenas seis produtos apresentaram níveis elevados de *benzeno*, e seus fabricantes concordaram voluntariamente em recolhê-los do mercado. FDA também observou que alguns dos produtos recolhidos estavam próximos da data de validade e recomendou que os consumidores descartassem produtos de *peróxido de benzoíla* vencidos

Apesar das retiradas limitadas no varejo, FDA não orientou especificamente os consumidores a descartar os produtos de *peróxido de benzoíla* que ainda estejam dentro do prazo de validade e em sua posse. A agência informou que publicaria os resultados de seus testes em data posterior.

Até agosto, três produtos adicionais foram retirados do mercado, as a FDA ainda não havia se pronunciado sobre as petições.

O que você pode fazer

Se você estiver usando produtos com *peróxido de benzoíla*, o risco ainda é relativamente baixo, pois o risco de câncer associado ao uso desses produtos exige exposição prolongada. Discuta outras opções de tratamento, como aquelas que contêm *ácido salicílico*, *ácido azelaico* ou retinoides tópicos, com seu médico [7]. Caso contrário, é melhor não iniciar o uso de produtos com *peróxido de benzoíla* até que haja informações mais conclusivas.

Referências

1. Valisure. Valisure citizen petition on benzene in benzoyl peroxide drug products. March 5, 2024. Disponível em: https://assets-global.website-files.com/6215052733f8bb8fea016220/65e8560962ed23f744902a7b_Valisure%20Citizen%20Petition%20on%20Benzene%20in%20Benzoyl%20Peroxide%20Drug%20Products.pdf. Accessed July 1, 2025.
2. Food and Drug Administration. Q3C — Tables and list: Guidance for industry (revision 4). August 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/133650/download>. Accessed July 1, 2025.
3. Valisure. New Valisure scientific paper on benzene in benzoyl peroxide products. Disponível em: <https://www.valisure.com/valisure-newroom/new-valisure-scientific-paper-on-benzene-in-benzoyl-peroxide-products>. Accessed July 2, 2025.
4. Kucera K, Zenzola N, Hudspeth A, et al. Evaluation of benzene presence and formation in benzoyl peroxide drug products. *J Invest Dermatol*. 2025;145(5):1147-1154.e11.
5. Aylstock, Witkin, Kreis & Overholtz, PLLC. Citizen petition regarding benzene content in benzoyl peroxide products. August 20, 2024. Disponível em: <https://www.regulations.gov/document/FDA-2024-P-3997-0001>. Accessed July 2, 2025.
6. Food and Drug Administration. Limited number of voluntary recalls initiated after FDA testing of acne products for benzene; findings show a small number of products with elevated levels of benzene contamination. March 11, 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/limited-number-voluntary-recalls-initiated-after-fda-testing-acne-products-benzene-findings-show>. Accessed July 2, 2025.
7. American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology statement on benzoyl peroxide in OTC personal care products. March 24, 2025. Disponível em: <https://www.aad.org/news/benzoyl-peroxide-personal-care-products>. Accessed July 2, 2025.

Solicitações e Mudanças na Rotulagem/Ficha Técnica

Acetato de medroxiprogesterona. Alteração na rotulagem do Depo®-Provera® alerta para o risco de meningioma
Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: Depo®-Provera®, anticoncepcional hormonal, progestágenos e meningioma, acetato de medroxiprogesterona, risco de meningioma, tumores cerebrais e anticoncepcionais

O Depo®-Provera® é um anticoncepcional que foi aprovado nos Estados Unidos da América (EUA) em 1992 e cujo princípio ativo é o *acetato de medroxiprogesterona*. De acordo com dados do Centro Nacional de Estatísticas de Saúde, entre 2015 e 2019, cerca de 25% das mulheres sexualmente ativas utilizaram o medicamento injetável comercializado pela Pfizer, o Depo®-Provera®.

Nos últimos anos, cerca de 2.000 pessoas entraram com ações judiciais com base em estudos antigos, alguns publicados desde 1983, que já sugeriam uma associação entre o uso prolongado da injeção trimestral de *acetato de medroxiprogesterona* e o desenvolvimento de meningioma.

Um relatório do National Health Statistics de dezembro de 2023 estimou que cerca de 25% de todas as mulheres sexualmente ativas nos EUA utilizaram o Depo-Provera em algum momento

entre 2015 e 2019 [2], dado que pode dar uma ideia da magnitude do número de mulheres expostas a um risco inadvertido. As autoras da ação alegam que a Pfizer tinha o dever de realizar pesquisas sobre esse risco e alertar oportunamente todas as partes envolvidas (profissionais de saúde, autoridades e população em geral).

Um relatório do National Health Statistics de dezembro de 2023 estimou que cerca de 25% de todas as mulheres sexualmente ativas nos EUA utilizaram Depo®-Provera® em algum momento entre 2015 e 2019 [2], dado que pode ajudar a dimensionar o número de mulheres expostas a um risco inadvertido. As autoras da ação alegam que a Pfizer tinha o dever de realizar pesquisas sobre esse risco e de alertar oportunamente todas as partes envolvidas, incluindo profissionais da saúde, autoridades e a população em geral.

Meningioma é um tumor benigno que se origina nas meninges, as membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal, e geralmente cresce lentamente. Quando aumenta de tamanho, pode causar dor de cabeça, alterações na visão, perda de audição

ou da fala, convulsões e outros sinais neurológicos, dependendo da área cerebral comprimida pela massa tumoral.

Devido à gravidade e à progressão desses sintomas, os médicos geralmente indicam a remoção cirúrgica do meningioma. A neurocirurgia envolve riscos significativos, incluindo lesões em estruturas cerebrais adjacentes, complicações inerentes aos procedimentos intracranianos e possíveis sequelas neurológicas permanentes.

Nesse contexto, a FDA aprovou recentemente uma alteração na rotulagem da injeção anticoncepcional Depo®-Provera® para alertar explicitamente as pacientes sobre o risco de meningioma. Essa mudança recente na rotulagem pode enfraquecer um argumento central que a Pfizer vem defendendo nos tribunais.

Pfizer afirmou que identificou o possível risco após realizar uma revisão da literatura em 2023 e que, posteriormente, poucos meses antes do ajuizamento das ações, apresentou à FDA uma proposta de alteração da rotulagem [1]. No entanto, ao final daquele mesmo ano, a agência rejeitou a proposta, o que levou a empresa a alegar que não dispunha de margem regulatória para agir.

Do ponto de vista da Pfizer, a empresa não assumia responsabilidade pelos casos de meningioma, pois a legislação federal impediria essas ações judiciais [1]. Embora a maioria das ações seja julgada em tribunais federais, os juízes aplicam as leis estaduais de negligência e de responsabilidade por produtos defeituosos dos estados de residência das demandantes. As empresas farmacêuticas frequentemente invocam o argumento da prevalência federal para pedir a extinção de ações judiciais estaduais, alegando que tinham conhecimento de um risco potencial, mas não podiam atualizar a rotulagem sem a aprovação da FDA.

A EMA recomendou a atualização da bula do Depo-Provera para refletir o risco de meningioma, com base na análise de estudos epidemiológicos. Dentre eles, um estudo publicado no *The BMJ* em março de 2024 identificou uma associação entre o uso prolongado de certos progestágenos e um risco aumentado de meningioma [2].

De acordo com a *Stat News*, Ellen Relkin, sócia do escritório de advocacia Weitz & Luxenberg e envolvida no caso, afirma que a Pfizer não apresentou inicialmente à FDA o estudo do *BMJ* nem outros com evidências semelhantes sobre o risco de meningioma ao solicitar a primeira alteração da rotulagem [1].

Em 2024, a Pfizer apresentou uma nova proposta de revisão da rotulagem do Depo®--Provera®, que a FDA aprovou com as alterações solicitadas. “Este fato marca um ponto de inflexão e acreditamos que os tribunais deveriam rejeitar o argumento da prioridade desde o início”, afirmou Relkin. “Isso também demonstra que a empresa poderia ter implementado uma alteração adequada na bula se tivesse tentado antes” [1].

Em resposta à solicitação suplementar da Pfizer apresentada nos termos da seção 505(b) da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, a FDA referiu-se aos seguintes produtos [3]:

- NDA 020246/S-074 Depo-Provera CI (*acetato de medroxiprogesterona*) IM
- NDA 021583/S-045 Depo-Subq Provera 104 (*acetato de medroxiprogesterona*) SC

A Pfizer deve atualizar e apresentar a rotulagem do Depo®--Provera®- CI e do **Depo®-Provera® Subcutâneo** (ou Depo-SubQ Provera 104) para que corresponda exatamente às informações aprovadas para profissionais da saúde e pacientes, incluindo todas as alterações em andamento no âmbito do mecanismo regulatório *Changes Being Effected* (CBE)) [4].

A FDA exigiu que a Pfizer enviasse essas informações em formato eletrônico estruturado e as publicasse em repositórios de acesso público para que qualquer pessoa pudesse consultá-las [3].

Adicionalmente, a FDA determinou que a Pfizer atualize todos os pedidos complementares relacionados a alterações na rotulagem, incorpore as modificações aprovadas e comunique também as alterações que devam ser notificadas nos relatórios anuais, a fim de garantir que as informações sobre o medicamento sejam completas, consistentes e transparentes para os usuários e profissionais da saúde

Nota de Salud y Fármacos: Acesse aqui para mais informações sobre o *acetato de medroxiprogesterona* e o risco de meningioma: https://www.saludyfarmacos.org/boletim-farmacos/boletines/feb202501/20_ac/

Referências:

1. Silverman, E. FDA approves brain tumor warning on Depo-Provera label as court battle grows over side effects. ‘This is a game changer,’ said one attorney about the impact on Pfizer’s legal arguments adobe. Statnews, 17 de diciembre 2025. Disponível em: <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/12/17/fda-pfizer-contraception-cancer-preemption-depoprovera/>
2. Roland et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *BMJ* 2024; 384 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078078>. Publicado el 27 de marzo de 2024.
3. U.S. Food & Drug Administration. Oficio de respuesta de la FDA sobre el cambio de etiquetado de Depo-Provera CI y Depo-Subq Provera, 12 de diciembre de 2025. Disponível em: Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2025/020246Orig1s074.021583Orig1s045ltr.pdf
4. U.S. Food & Drug Administration. Structured Product Labeling Resources, 1 de agosto de 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/fda-data-standards-advisory-board/structured-product-labeling-resources>

Ácido tranexâmico. A FDA divulga atualização aos profissionais da saúde sobre o risco de administração intratecal (espinhal) acidental da injeção de ácido tranexâmico (FDA Provides Update to Health Care Professionals About Risk of Inadvertent Intrathecal (Spinal) Administration of Tranexamic Acid Injection)

FDA, 21 de outubro de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-provides-update-health-care-professionals-about-risk-inadvertent-intrathecal-spinal>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: *ácido tranexâmico, via de administração do ácido tranexâmico, Cyklokapron, contraindicações da administração do ácido tranexâmico, injeção neuroaxial*

A FDA está exigindo alterações na rotulagem para reforçar as advertências de que a injeção de *ácido tranexâmico* deve ser administrada somente por via intravenosa (na veia). Os produtos de injeção de ácido tranexâmico não devem ser administrados por via intratecal (na coluna vertebral) ou como injeção epidural. A FDA está tomando essa medida após ter identificado e avaliado casos de erros de medicação envolvendo a administração neuraxial (intratecal ou epidural) inadvertida de *ácido tranexâmico*. Nesses casos, o *ácido tranexâmico* foi administrado erroneamente por via neuroaxial em vez do anestésico local pretendido (por exemplo, *bupivacaína, lidocaína, mepivacaína e ropivacaína*), o que resultou em consequências graves para os pacientes, incluindo internação prolongada e morte.

Fatores humanos relacionados à prática médica e às instalações (por exemplo, armazenar a injeção de *ácido tranexâmico* perto de anestésicos locais e não verificar o produto antes da administração) contribuíram para os erros relacionados aos medicamentos.

A injeção de *ácido tranexâmico* é indicada para uso de curta duração (2 a 8 dias) em pacientes com hemofilia, com o objetivo de reduzir ou prevenir hemorragias e diminuir a necessidade de terapia de reposição durante e após extração dentária.

Os profissionais da saúde devem administrá-la somente por via intravenosa.

O produto é fornecido em ampolas e frascos de dose única, contendo 1.000 mg de *ácido tranexâmico* em 10 mL, e comercializado como *Cyklokapron®* (marca) ou genérico.

O *ácido tranexâmico* também está disponível em bolsas de *cloreto de sódio* de dose única, com 1.000 mg em 100 mL de solução para uso intravenoso.

A FDA está exigindo as seguintes alterações nas informações de prescrição da injeção de *ácido tranexâmico*:

- Adicionar uma advertência em caixa para informar sobre o risco de erros relacionados aos medicamentos envolvendo a administração neuraxial inadvertida da injeção de ácido tranexâmico
- Adicionar uma declaração indicando que o *ácido tranexâmico* injetável é contraindicado para injeção neuraxial
- Atualizar a seção “Posologia e Administração” para esclarecer que a injeção de ácido tranexâmico deve ser administrada

somente por via intravenosa e para fornecer instruções sobre a preparação e administração da solução diluída.

Adicionalmente, a FDA recomenda que a rotulagem das embalagens da injeção de *ácido tranexâmico* apresente de forma destacada o nome do produto e a via de administração intravenosa.

Os profissionais da saúde devem considerar as seguintes medidas para minimizar o risco de administração neuraxial acidental da injeção de *ácido tranexâmico*:

Armazenamento

- Não armazene frascos ou ampolas de injeção de *ácido tranexâmico* perto de anestésicos locais ou em kits que contenham anestésicos locais destinados à anestesia espinhal ou epidural.
- Armazene os frascos de medicamentos de forma que os rótulos fiquem visíveis, para evitar a identificação dos medicamentos apenas pela cor da tampa do frasco.
- Utilize a leitura de código de barras ao reabastecer os armários de medicamentos para garantir que o medicamento correto seja colocado no compartimento de armazenamento apropriado.
- Armazene os frascos e ampolas de injeção de *ácido tranexâmico* em carrinhos separados fora da sala de cirurgia ou em compartimentos chaveados que requeram a leitura de código de barras para serem retirados do compartimento.

Administração

- Utilize bolsas de infusão intravenosa de *ácido tranexâmico* disponíveis no mercado ou preparadas em farmácia, sempre que possível, para minimizar a confusão com anestésicos locais fornecidos em frascos ou ampolas.
- Utilize a leitura de código de barras e verifique sempre o rótulo do recipiente para garantir que o produto correto seja selecionado e administrado.
- Se remover o *ácido tranexâmico* injetável de um frasco ou ampola, identifique imediatamente cada seringa assim que estiver preparada, a menos que seja administrada imediatamente.
- Se estiver usando kits pré-embalados para raquianestesia ou epidural, inspecione cuidadosamente os rótulos dos medicamentos incluídos no kit para verificar o medicamento pretendido antes do uso.

Recomendações adicionais para estabelecimentos de saúde

- Adicione um aviso de advertência auxiliar bem visível com a mensagem “contém ácido tranexâmico” a todos os frascos e ampolas que contenham injeção de ácido tranexâmico.
- Inclua ácido tranexâmico injetável nas listas internas de medicamentos de alto risco e elabore procedimentos e políticas para garantir o uso seguro e minimizar o risco de confusão com outros medicamentos.

Ácido valpróico. Depakine®: tribunal de apelação decide sobre a responsabilidade do Estado francês
(Depakine®: appeal court rules on the liability of the French state)

Prescrire International 2025; 34 (276): 307

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

- No início de 2025, em uma decisão sobre um conjunto de processos de recurso movidos contra o Estado francês, o juiz atribuiu ao Estado uma parcela maior de responsabilidade pelos danos sofridos pelas vítimas do ácido valpróico. Em janeiro de 2025, em um processo de apelação que reuniu quatro ações movidas por vítimas de danos causados pelo uso de ácido valpróico (Depakine®) durante a gravidez, o Tribunal Administrativo de Apelação de Paris confirmou a responsabilidade do Estado ao decidir que a Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos e dos Produtos de Saúde (ANSM) foi culpada por não ter cumprido suas obrigações de supervisionar as informações fornecidas aos profissionais da saúde e aos pacientes [1].

Em diversas ocasiões, no que diz respeito às crianças nascidas entre 1999 e 2009, a ANSM demorou a atualizar os resumos das características do produto (RCP) e os fichas técnicas para o paciente do Depakine® de modo a incluir o risco de malformações e transtornos do desenvolvimento neuropsicológico atribuídos ao uso desse medicamento durante a gravidez. Os elementos da decisão do tribunal de primeira instância contra os quais os requerentes interpuseram recurso incluíram a decisão de fixar a quota de responsabilidade do Estado somente em 40%, sendo o restante atribuído à empresa farmacêutica Sanofi e aos prescritores [1-5].

Para as famílias das duas vítimas, o tribunal de apelação divergiu da decisão do tribunal de primeira instância ao atribuir à ANSM 100% da responsabilidade. Em ambos os casos, o tribunal considerou que a Sanofi não tinha culpa, com base no fato de que as alterações propostas pela empresa farmacêutica ao SmPC e a ficha técnica do paciente haviam sido rejeitadas pela ANSM.

A FDA incentiva os profissionais da saúde e os pacientes a comunicarem eventos adversos, erros relacionados aos medicamentos e problemas de qualidade de produtos relacionados ao uso de qualquer produto médico ao MedWatch: Programa de Informações de Segurança e Notificação de Eventos Adversos da FDA:

1. Preencha e envie o relatório online em www.fda.gov/medwatch/report.htm; ou
2. Baixe e preencha o formulário, e envie-o por fax para o número 1-800-FDA-0178.

Também não encontrou qualquer evidência de que os médicos tivessem descumprido seu dever de informar os pacientes [2,5].

O tribunal de apelação introduziu um elemento fundamental para a análise da “relação de causalidade entre a falha e o dano” nesses quatro casos. Embora não tenha negado os graves danos atribuíveis ao ácido valpróico, o tribunal decidiu que a falta de informações no SmPC e no ficha técnica tinha privado as vítimas da oportunidade de evitar esses danos.

O juiz avaliou essa perda de oportunidade entre 25% e 90%, dependendo da vítima, estimando a possibilidade de as mães em questão, na época em que ocorreram os fatos, terem evitado os riscos ao decidirem não engravidar, optar pela interrupção da gravidez ou mudar para um tratamento diferente, levando em consideração, em particular: o estado do conhecimento científico, as alternativas terapêuticas disponíveis, quaisquer tratamentos anteriores que tivessem falhado e os efeitos adversos das alternativas terapêuticas durante a gravidez [1-5].

Esta decisão do tribunal administrativo não isenta, de forma alguma, a Sanofi de sua parcela de responsabilidade por este desastre de saúde pública [6].

Referências

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

Burosumabe. Risco de hipercalcemia grave em pacientes que recebem Crysvida

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: burosumabe, Crysvida, hipercalcemia severa, hipofosfatemia ligada al cromossomo X, osteomalacia induzida por tumores, hiperparatiroidismo terciário

O *burosumabe* (Crysvida®) é indicado em adultos e crianças com mais de 6 meses para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao

cromossomo X (uma doença hereditária rara que causa níveis baixos de fósforo no sangue) e para tratar a hipofosfatemia causada pelo excesso de uma proteína chamada FGF23 em adultos que sofrem de osteomalácia induzida por tumores, quando os tumores responsáveis não podem ser removidos completamente por cirurgia ou não possam ser localizados.

O *burosumabe* é uma solução injetável para administração subcutânea e está disponível em concentrações de 10 mg/mL, 20 mg/mL ou 30 mg/mL.

Recentemente, a Health Canada emitiu novas informações de segurança para profissionais da saúde alertando sobre o risco de hipercalcemia grave em pacientes que apresentam hiperparatireoidismo terciário pré-existente e em pessoas com outros fatores de risco identificados, como imobilização prolongada, desidratação, hipervitaminose D ou insuficiência renal.

Foram relatados aumentos de cálcio sérico (hipercalcemia) leves a moderados em pacientes tratados com *burosumabe*, até mesmo no início do tratamento, e, em alguns casos, foi observado um aumento concomitante dos níveis do hormônio paratireoide (PTH). No contexto pós-comercialização do *burosumabe*, foram documentados casos de hipercalcemia grave em pacientes com hiperparatireoidismo terciário subjacente e com fatores de risco adicionais, o que ressalta a importância da vigilância clínica durante o tratamento.

Para minimizar esses riscos, os profissionais da saúde devem abster-se de administrar *burosumabe* em pacientes com hipercalcemia moderada a grave até que a condição seja adequadamente controlada. É fundamental monitorar continuamente os níveis séricos de cálcio e PTH antes e durante o tratamento.

A hipercalcemia leve ou moderada pode ser assintomática, mas, quando os sintomas se manifestam, podem incluir constipação,

náuseas, vômitos, dor abdominal, perda de apetite e poliúria. A hipercalcemia prolongada ou grave pode levar a complicações graves, como lesão renal, arritmias cardíacas e disfunção do sistema nervoso.

Health Canada, em colaboração com a Kyowa Kirin, Inc., atualizou a Monografia do Produto Crysvida para incluir essas informações e está comunicando essas descobertas por meio de sua base de dados de alertas de segurança e por meio de notificações eletrônicas aos profissionais da saúde.

Os pacientes devem ser informados sobre a importância de relatar quaisquer efeitos adversos e discutir com seu profissional da saúde quaisquer dúvidas relacionadas ao medicamento Crysvida. Qualquer caso de hipercalcemia ou de outros efeitos adversos deve ser relatado à Kyowa Kirin, Inc. ou à Health Canada, por meio dos canais estabelecidos.

Em conclusão, o *burosumabe* representa uma opção terapêutica efetiva para o tratamento da hipofosfatemia secundária às condições mencionadas, e seu uso seguro requer vigilância rigorosa dos níveis séricos de cálcio e PTH, especialmente em pacientes com hiperparatireoidismo terciário e outros fatores de risco associados, para prevenir complicações graves.

Fonte Original:

1. Health Canada. Important Safety Information on CRYSVITA (burosumab) and the Risk of Severe Hypercalcemia in Patients with Tertiary Hyperparathyroidism. 25 de agosto de 2025. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-information-crysvida-burosumab-and-risk-severe-hypercalcemia-patients>

Inavolisib. Alerta sobre cetoacidose grave em pacientes sob tratamento de câncer de mama

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: *inavolisibe* (Itovebi®), inibidor de PI3K-alfa, *palbociclibe*, *fulvestranto*, câncer de mama metastático e mutação PIK3CA

A Health Canada emitiu uma advertência dirigida aos profissionais da saúde envolvidos no tratamento do câncer de mama (oncologistas, cirurgiões oncológicos, farmacêuticos, enfermeiros oncologistas), sobre a detecção de casos de cetoacidose grave ou fatal em pacientes tratados com *inavolisibe* (Itovebi®), um inibidor da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) subunidade alfa (PI3K-alfa) indicado, juntamente com *palbociclibe* e *fulvestranto*, para o tratamento do câncer de mama metastático com receptores hormonais positivos, HER2 negativo e mutação PIK3CA.

Produto que gera o alerta: *inavolisibe* (Itovebi®) comprimidos de 3 mg e 9 mg.

No período pós-comercialização, foram notificados dois casos de cetoacidose com resultados graves, ambos em pacientes com diabetes tipo 2, um deles com insuficiência renal e controle glicêmico deficiente. A cetoacidose é uma emergência médica caracterizada pela hiperglicemia, desequilíbrio hidroeletrólítico, acidose metabólica e acúmulo sérico de corpos cetônicos (cetonemia), que pode causar complicações potencialmente fatais se não for tratada imediatamente.

Apesar de não terem sido registados casos de cetoacidose no ensaio clínico INAVO120 (WO41554, NCT04191499), a hiperglicemia é reconhecida como um risco relacionado aos inibidores PI3K/AKT, devido à alteração do mecanismo de sinalização da insulina.

Health Canada recomenda não iniciar o tratamento com *inavolisibe* até que os níveis de glicose no sangue estejam bem controlados e estáveis. Os pacientes devem permanecer bem hidratados antes e durante o tratamento com *inavolisibe*. Adicionalmente, devem ser realizados testes de glicose em jejum e hemoglobina glicosilada antes e durante o tratamento, e a frequência do monitoramento deve ser aumentada, especialmente em pacientes com diabetes e em pacientes com alto risco de hiperglicemia, como pessoas em tratamento com corticosteroides ou com infecções ativas.

Em caso de hiperglicemia, devem ser seguidas as diretrizes de ajuste de dose conforme monografia canadense do produto (*Canadian Product Monograph*, CPM). Aconselha-se considerar a avaliação por um especialista em endocrinologia, diabetologista ou com experiência em pacientes que requerem controle intensivo da glicemia.

Para os pacientes, é enfatizada a importância de se manterem bem hidratados e de procurarem atendimento médico imediato diante de sintomas compatíveis com cetoacidose, como sede excessiva, necessidade de urinar com maior frequência (poliúria), náuseas, fraqueza, dificuldade para respirar ou alterações no odor do hálito semelhantes ao de maçã fermentada (halitose cetônica).

Como medida regulatória, a Health Canada, em colaboração com a Hoffmann-La Roche Limited, atualizou a Monografia do Produto do **Itovebi**®, para incluir essas advertências e recomendações de uso.

A informação foi divulgada por meio da Base de Dados de Alertas e Retiradas de Produtos e do sistema de notificação MedEffect™, reforçando a farmacovigilância.

Os profissionais da saúde e os pacientes são encorajados a comunicar qualquer caso de cetoacidose ou outros efeitos adversos graves associados ao uso de **Itovebi**®, a fim de contribuir para a detecção antecipada e gestão dos riscos relacionados com este medicamento.

Fonte Original:

Health Canada. ITOVEBI (inavolisib) and the risk of life-threatening ketoacidosis. Recalls and safety alerts [Internet]. Ottawa: Health Canada; 2025 Oct 9 [cited 2026 Feb 27]. Disponível em: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/itovebi-inavolisib-and-risk-life-threatening-ketoacidosis>.

Inibidores da recaptação da serotonina (IRS) e riscos do seu uso durante a gravidez não indicados na rotulagem

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: inibidores da recaptação da serotonina, ISRS, IRSN, gravidez, depressão na gravidez

A Public Citizen solicitou à FDA que atualizasse as advertências sobre os inibidores da recaptação da serotonina (ISRS e IRSN) durante a gravidez. A solicitação exige o reforço das informações sobre o risco de síndrome de má adaptação neonatal, a advertência sobre o uso concomitante com benzodiazepínicos ou outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) no terceiro trimestre da gravidez e a exigência de estudos pós-comercialização que avaliem os desfechos a curto e longo prazo na prole exposta pré-natalmente aos ISRS.

Depressão durante a gravidez

A depressão é a complicação mais frequente da gravidez e afeta até 13% das gestantes; entre 2001 e 2013, 6% das gestantes com depressão receberam ISRS nos EUA, o que expôs pelo menos 215.000 fetos por ano.

A depressão gestacional não tratada aumenta o risco materno de pré-eclâmpsia, parto prematuro, depressão pós-parto e suicídio, além de aumentar a probabilidade de o recém-nascido apresentar baixo peso ao nascer e sofrer de distúrbios do desenvolvimento.

Persistem incertezas específicas sobre a eficácia dos antidepressivos durante a gravidez.

Solicitação à FDA para medidas visando o uso racional dos IRS

A síndrome de má adaptação neonatal ocorre em recém-nascidos expostos a **ISRS**: durante o terceiro trimestre da vida intrauterina e se manifesta com sintomas cardiovasculares, respiratórios, neurológicos, gastrointestinais e motores. Os rótulos atuais dos fármacos **ISRS**: descrevem, entre as possíveis complicações em fetos expostos a **ISRS**:, dificuldade respiratória, convulsões, alterações do tônus muscular, hipoglicemia e necessidade de hospitalização prolongada, suporte respiratório ou alimentação por sonda.

No entanto, a bula dos produtos **ISRS**: não especifica que alguns estudos estimam uma prevalência de complicações de até 30%

em fetos expostos ao IRS, que o risco pode depender da dose, nem que os sintomas podem se prolongar além das duas primeiras semanas de vida. A petição da Public Citizen propõe incluir essas informações específicas e recomendar o parto hospitalar para mães que utilizaram **ISRS**: durante a gravidez, com monitoramento neonatal de pelo menos 24 horas após o parto.

Risco aumentado de interação entre o ISRS: e benzodiazepínicos ou outros depressores do SNCA.

Aproximadamente 3% das gestantes utilizam benzodiazepínicos. As bulas alertam sobre o risco de sedação neonatal, hipotonia, depressão respiratória e sintomas de abstinência. As evidências indicam que a exposição concomitante a **ISRS**: e benzodiazepínicos durante o terceiro trimestre da gestação aumenta o risco e a gravidade da síndrome de desadaptação neonatal.

Apesar desse risco aumentado, as rotulagens dos **ISRS**: não contraindicam essa combinação. A petição da Public Citizen também solicita que a rotulagem inclua uma advertência explícita para evitar o uso concomitante de benzodiazepínicos e **ISRS**: no último trimestre da gravidez.

Riscos potenciais de alterações neurológicas estruturais e do desenvolvimento neurológico

Devido à alta permeabilidade da placenta aos IRS e ao potencial desse grupo de fármacos de alterar as vias de sinalização da serotonina e de aumentar seus níveis no cérebro e em outros órgãos, não é improvável que os **ISRS**: possam afetar o desenvolvimento embrionário e fetal. Estudos pré-clínicos mostram alterações estruturais e comportamentais na prole, enquanto estudos de neuroimagem em humanos relatam achados limitados e inconclusivos.

Os rótulos atuais do IRS (Instrumento Respiratório Suíço) não incluem advertências sobre as potenciais consequências neurocomportamentais a longo prazo, apesar da plausibilidade biológica e das evidências experimentais a respeito desse risco. A petição da Public Citizen propõe a inclusão de uma advertência

nos rótulos do IRS que enfatize a incerteza em torno dessas consequências e exija uma avaliação individualizada de risco-benefício.

Requisito de estudo pós-comercialização

A petição da Public Citizen insta a FDA a exigir que os titulares de NDA (sigla em inglês para *New Drug Application*) realizem um estudo abrangente de farmacovigilância pós-comercialização a longo prazo em crianças expostas pré-natalmente ao ISRS. A legislação federal autoriza a FDA a ordenar alterações na rotulagem diante de evidências razoáveis de associação causal e a exigir estudos que avaliem riscos graves conhecidos ou inesperados.

Na petição enviada à FDA pela Public Citizen, são apresentados critérios clássicos de causalidade (frequência, gradiente dose-resposta, consistência farmacológica e relação temporal) que

fundamentam a atualização dessas advertências nos rótulos dos medicamentos de venda sem receita.

Considerações adicionais de segurança

Os rótulos mais recentes incluíram o risco de hemorragia pós-parto associado aos ISRS, com um aumento de menos de duas vezes quando a exposição ocorre no mês anterior ao parto. Nos EUA existe um registro prospectivo de exposição gestacional a antidepressivos que monitora os resultados maternos e neonatais. A recomendação também enfatiza que os médicos devem evitar a interrupção abrupta durante a gravidez para prevenir recaídas ou síndrome de abstinência e devem oferecer acompanhamento rigoroso às mães e aos recém-nascidos.

Fonte Original:

Public Citizen. FDA Petition to require updated pregnancy warnings for serotonin reuptake inhibitors, 14 de noviembre de 2025.

<https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2765.pdf?>

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina sob análise da Public Citizen

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: antidepressivos, Celexa®, citalopram, Lexapro®, Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), Prozac®, fluoxetina, Luvox®, Paxil®, Zoloft®, Anafranil®, Cymbalta®, Tofranil®, Remeron®, Serzone®, Eflexor®, antidepressivos são associados a maior risco de suicídio, antidepressivos dobram o risco de suicídio, reações adversas graves dos antidepressivos, risco de suicídio em menores de 25 anos.

O recente artigo pela Mad in America expõe como a Public Citizen apresentou uma petição formal à FDA para que fosse imposta uma advertência de tarja preta (*“black box warning”*) nos antidepressivos da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) devido ao risco de suicídio induzido [1].-Porém, a agência reguladora negou o pedido, argumentando que não havia evidências suficientes ou conclusivas para justificar tal medida.

Sob a direção do Dr. Sidney Wolfe, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen documentou, ao longo de décadas, os efeitos adversos de diversos medicamentos, revelando que mais de 100.000 pessoas morrem anualmente devido a reações adversas evitáveis. Em 1988, o Dr. Wolfe publicou a diretriz "Worst Pills, Best Pills", na qual classificou centenas de medicamentos quanto à sua segurança. Ele alertou que muitos, incluindo os antidepressivos ISRS, apresentam riscos que superam seus benefícios e, portanto, devem ser evitados ou usados com cautela.

A pesquisa do Dr. Steven Hyman, ex-diretor do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos da América (EUA), revelou que os ISRS alteram, tanto qualitativamente quanto quantitativamente, as funções de neurotransmissão. Em 2017, o Dr. Peter Gøtzsche, cofundador da Colaboração Cochrane, analisou 70 ensaios clínicos e concluiu que os ISRS dobram o risco de suicídio e comportamentos violentos. Um ano depois, um artigo publicado na *JAMA* confirmou que diversos medicamentos prescritos podem causar depressão como efeito adverso, incluindo os ISRS pela primeira vez nessa categoria [1].

A Public Citizen criticou a falta de independência do órgão regulador diante da pressão da indústria farmacêutica pela demora em seu pronunciamento oficial sobre as advertências de efeitos graves associados aos ISRS. Esses efeitos incluem o aumento do risco de suicídio, disfunção sexual e sintomas graves de abstinência. Apesar da falta de evidências sólidas sobre a eficácia dos ISRS - confirmada por estudos como o STAR*D de 2006, que demonstrou resultados semelhantes aos do placebo -, esses fármacos continuam a ser amplamente prescritos [1].

A rejeição da FDA evidencia a tensão latente entre a sociedade civil organizada, representada pela Public Citizen, e as entidades reguladoras em questões de farmacovigilância. A Public Citizen argumenta que o volume de dados pós-comercialização e os relatórios de eventos adversos justificam uma atualização da bula desses medicamentos, especialmente para pacientes jovens, e pelo aumento da prescrição de ISRS em diferentes contextos clínicos. Por outro lado, a FDA adota uma posição cautelosa, gerando críticas sobre sua agilidade em responder às evidências apresentadas.

Do ponto de vista da farmacovigilância, este caso destaca aspectos-chave:

- A existência de sinais que colocam em risco a segurança de populações específicas (como o aumento do risco de suicídio entre adultos jovens), o que pode requerer uma reavaliação regulatória.
- A dificuldade de traduzir esses sinais em decisões regulatórias (por exemplo, impor advertências graves) quando os dados não são definitivos ou conclusivos, apesar do risco identificado.
- O acesso público às evidências e a pressão de atores externos para que os mecanismos de supervisão respondam prontamente às novas descobertas refletem falhas de transparência.

- A continuidade da exposição a medicamentos com riscos pós-comercialização amplamente reconhecidos, priorizando a manutenção do produto no mercado em detrimento da proteção dos direitos fundamentais à saúde e à vida.

A petição da Public Citizen tem implicações concretas para médicos, pacientes e sistemas de saúde. Embora os ISRS possam ter um papel terapêutico estabelecido em distúrbios de humor e ansiedade, o risco de suicídio (e a exigência de advertências mais rígidas) obriga a reforçar a vigilância, a comunicação de riscos e a tomada de decisões compartilhadas. Além disso, eles enfatizam a importância da vigilância pós-comercialização ativa, do relato sistemático de eventos adversos e de que os profissionais da saúde estejam alertas a sinais que possam alterar a relação risco-benefício dos tratamentos prescritos.

Este caso também pode servir de aviso para sistemas regulatórios em outros países, nos quais a introdução, o acompanhamento e a atualização de advertências de segurança devem estar alinhados com os princípios de eficácia, segurança, acessibilidade e

equidade. "No contexto globalizado do mercado farmacêutico, as decisões de grandes agências como a FDA afetam indiretamente as regulamentações regionais e as práticas clínicas. Por isso, torna-se essencial uma deliberação robusta, baseada em evidências e com a participação de múltiplos atores."

Nota de SyF: Você pode obter mais informações sobre os riscos associados aos ISRS aqui:

https://www.saludyfarmacos.org/boletim-farmacos/boletines/may202505/70_pr/
https://www.saludyfarmacos.org/boletim-farmacos/boletines/may202501/35_an/

Fonte Original:

Leventhal A. Public Citizen, the FDA, and SSRI Safety. Mad in America [Internet]. 2025 Aug 28 [cited 2026 Mar 2]. Disponível em: <https://www.madinamerica.com/2025/08/public-citizen-the-fda-and-ssri-safety/>

Metilfenidato. Mudança na rotulagem/ficha técnica dos estimulantes de liberação prolongada para tratar o TDAH em crianças

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: anfetaminas, metilfenidato, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, TDAH, perda de peso em crianças

A FDA reforçou as medidas de segurança para os estimulantes de liberação prolongada utilizados no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (que inclui anfetaminas e *metilfenidato*) e exige que todos os produtos desse tipo incluam na rotulagem (ou ficha técnica) uma advertência explícita na seção "Limitação de uso".

Esta modificação é fundamentada em evidências recentes que mostram o aumento do risco de perda de peso e outros efeitos adversos em crianças menores de seis anos, população para a qual esses medicamentos não têm aprovação regulatória.

A análise dos dados clínicos e farmacocinéticos revelou que crianças menores de seis anos apresentam níveis plasmáticos mais elevados e reações adversas mais intensas a esses fármacos do que crianças mais velhas. Em particular, foi documentada uma perda de peso clinicamente relevante (equivalente a uma diminuição igual ou superior a 10% do peso corporal), tanto em

estudos de curto como de longo prazo. Com base nessas descobertas, a agência concluiu que, nessa faixa etária, os benefícios do tratamento não superam seus riscos.

Diante desse cenário, a FDA orientou os profissionais da saúde a monitorarem o crescimento e o desenvolvimento das crianças em tratamento e a considerarem a suspensão ou mudança ou alteração do medicamento se houver evidência de perda de peso. Por sua vez, os fabricantes deverão atualizar suas bulas para refletir a maior exposição sistêmica e a frequência aumentada de eventos adversos em crianças menores de seis anos.

A agência lembrou que, embora possa ser prescrito fora da indicação (*off-label*), as decisões devem fundamentar-se numa avaliação rigorosa do equilíbrio risco-benefício individual.

Fonte Original:

1. Englovitch J. New label requirement for ADHD stimulants warns of weight-loss risk in young children. *Regulatory News*. 2025 Jul [cited 2026 Mar 16]. Disponível em: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2025/7/new-label-requirement-for-adhd-stimulants-warns-of>

Tirzepatida. Nova advertência sobre efeito adverso potencialmente fatal no rótulo do Mounjaro®

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)

Tags: Eli Lilly, tirzepatida, Mounjaro®, possíveis efeitos colaterais, dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, casos fatais e Mounjaro®

A Eli Lilly atualizou, em 31 de outubro de 2025, a ficha técnica para pacientes do Mounjaro® (*tirzepatida*) e incluiu uma advertência explícita sobre a pancreatite aguda como uma condição grave e potencialmente fatal.

A empresa Eli Lilly informou que os pacientes devem interromper o uso do medicamento e procurar atendimento médico de urgência caso apresentem dor abdominal intensa e persistente, com ou sem náuseas e vômitos, pois esses sintomas são compatíveis com quadro clínico de pancreatite aguda.

A ficha técnica do Mounjaro® já alertava que pessoas com histórico de pancreatite deveriam consultar um profissional da

saúde antes de iniciar o tratamento e também classifica a pancreatite aguda como uma reação adversa “pouco frequente” dos fármacos, com uma frequência de até 1 caso a cada 100 pacientes.

Uma porta-voz da *Royal Pharmaceutical Society* destacou que esta atualização da bula do Mounjaro® reforça que, embora os agonistas do receptor GLP-1 ofereçam benefícios clínicos, eles também acarretam possíveis riscos à saúde que exigem vigilância ativa [1]. A *Royal Pharmaceutical Society* instou os profissionais da saúde e os pacientes a notificarem suspeitas de reações adversas por meio do sistema *Yellow Card*.

Em junho de 2025, a MHRA (sigla em inglês para Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) solicitou aos profissionais da saúde que relatassem os casos de pancreatite aguda associados aos fármacos do grupo dos agonistas do GLP-1 e ofereceu aos pacientes a possibilidade de participar de um estudo do UK Biobank para analisar marcadores genéticos associados às reações adversas a medicamentos [1].

Public Citizen solicita à Food and Drug Administration que contraindique o uso de dois medicamentos promotores da vigília durante a gravidez

(*Public Citizen Petitions the FDA To Contraindicate Use of Two Wakefulness-Promoting Drugs During Pregnancy*)
Worst Pills, Best Pills. setembro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Em maio de 2025, a Public Citizen apresentou uma petição à Food and Drug Administration (FDA) para solicitar a contraindicação do uso dos medicamentos orais amplamente utilizados para promover a vigília, *modafinil* (Provigil® e genéricos) [1] e *armodafinila* (NUVIGIL® e genéricos) [2] durante a gravidez, devido ao seu potencial de causar malformações congênitas graves em bebês expostos. [3] Da mesma forma, solicitamos à agência que exigisse a contraindicação do uso de *modafinila* e *armodafinila* em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais eficazes. Além disso, solicitamos à FDA que exigisse advertências nas caixas (as advertências mais proeminentes que a agência pode exigir) para destacar o risco de toxicidade em embriofetal no rótulo de ambos os medicamentos.

O rótulo atual do modafinil nos Estados Unidos da América (EUA) indica que ele "deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto", e o rótulo do armodafinil afirma que "não se sabe se [o medicamento] prejudicará o feto". Sendo assim, há evidências suficientes de estudos em animais e de estudos observacionais pós-comercialização — incluindo resultados provisórios de um registro exigido pela FDA — que apoiam as advertências de contraindicação por precaução durante a gravidez solicitadas em nossa petição.

Sobre o modafinil e o armodafinil

Em 1998 e 2007, a FDA aprovou os medicamentos *modafinil* e *armodafinil*, de ação central e com estrutura semelhante, respectivamente, para melhorar o estado de vigília em adultos com sonolência excessiva associada à narcolepsia. A narcolepsia é um transtorno crônico raro do sono caracterizado por sonolência diurna excessiva e breves episódios de sono

O aumento do consumo de fármacos para perda de peso no Reino Unido coincidiu com um aumento nos relatos de eventos adversos. Em 2025, a MHRA recebeu 16.687 notificações não graves e 5.477 notificações graves relacionadas à *tirzepatida*, além de 53 relatos com desfecho fatal [1].

Os efeitos gastrointestinais representaram 65% do total de notificações; esses eventos constituíram 72% dos relatos não graves, 43% dos graves e 55% dos relatos com desfecho fatal. As mulheres representaram 84% do total de relatos e 75% dos casos com desfecho fatal [1].

Fonte Original:

1. Robertson J. Life-threatening condition' added to Mounjaro patient information leaflet. *The Pharmaceutical Journal*, 2025; Vol 315(8003). DOI:10.1211/PJ.2025.1.387870, 28 de novembro 2025 <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/life-threatening-condition-added-to-mounjaro-patient-information-leaflet>

involuntário, assim como outros sintomas, incluindo paralisia do sono e alucinações relacionadas ao sono.

Subsequentemente a FDA estendeu as indicações aprovadas para o *modafinil* e o *armodafinil* como promotores da vigília para incluir adultos com apneia obstrutiva do sono (bloqueio repetido, obstrução das vias aéreas superiores durante o sono) e transtorno do sono e trabalho por turnos (sonolência excessiva ou insônia em pessoas que trabalham por turnos ou em horários irregulares durante o período normal de sono).

Os dois medicamentos também são comumente usados para fins não aprovados (off-label), como o tratamento dos sintomas do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), fadiga crônica, *jet lag*, esclerose múltipla e doença de Parkinson.

Danos fetais em estudos com animais

Um estudo de pré-clínico que examinou o uso de modafinil em ratas grávidas mostrou que o medicamento era tóxico para o feto ao longo de todo o período de organogênese (formação de órgãos). Especificamente, a exposição ao *modafinil* causou aumento das taxas de reabsorção (desintegração), hidronefrose (inchaço dos rins devido ao acúmulo de urina) e alterações estruturais anormais nos órgãos internos (vísceras) e no esqueleto do feto em desenvolvimento.

Outros estudos pré-clínicos em animais não encontraram efeitos nocivos do *modafinil* no desenvolvimento embrionário-fetal. Um desses estudos, porém, envolveu doses de *modafinil* que eram “baixas demais para avaliar adequadamente os efeitos do modafinil no desenvolvimento embrionário-fetal”. O outro estudo foi criticado pela FDA devido a problemas metodológicos em sua execução.

Um ensaio pós-comercialização em coelhos, exigido pela FDA, demonstrou aumento nas taxas de reabsorção fetal, resultando em menor número de fetos vivos, além de malformações esqueléticas, variações anormais e redução no peso corporal fetal devido à exposição ao *modafinil*. Esses achados confirmam preocupações com a toxicidade do fármaco no desenvolvimento embrionário-fetal em doses clinicamente relevantes. Em 2006, um revisor da FDA recomendou classificar o modafinil como agente tóxico para o desenvolvimento com base nesses resultados.

Um estudo pré-aprovação do *armodafinil* em ratos identificou aumento estatisticamente significativo na reabsorção fetal e redução do peso corporal fetal associado à exposição ao fármaco. Foram observadas alterações como dilatação renal e redução na ossificação óssea nos fetos expostos. Um revisor da FDA concluiu que o armodafinil deve ser rotulado como tóxico para o desenvolvimento com base nesses resultados.

Danos fetais em análises intermediárias de um registro dos EUA

Os revisores da FDA recomendaram criar um registro de gravidez para *modafinil* e *armodafinil* devido aos danos fetais observados em estudos animais com doses clinicamente relevantes [4,5]. A agência identificou um sinal de restrição de crescimento intrauterino nos filhos de mulheres expostas a esses fármacos durante a gestação.

Portanto, a agência exigiu que os fabricantes dos dois medicamentos criassem um registro de gravidez nos Estados Unidos, denominado Registro de Gravidez Nuvigil e Provigil. O objetivo do registro é comparar os resultados da gravidez, fetais e neonatais associados à exposição ao *modafinil* e ao *armodafinil* durante a gestação com aqueles de uma população controle não exposta, proveniente do Programa de Defeitos Congênitos da Região Metropolitana de Atlanta.

Vários resultados provisórios deste registro demonstraram maior prevalência de malformações congênitas graves entre bebês expostos ao *modafinil* ou *armodafinil* no útero. Por exemplo, um relatório provisório de 2018 dos dados do registro apresentados à Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido indicou que a taxa estimada de malformações congênitas graves entre bebês nascidos vivos de mães que usaram modafinil ou *armodafinil* durante a gravidez foi de aproximadamente 15%, em comparação com apenas 3% entre a população geral dos EUA [6]. Além disso, a taxa estimada de anomalias cardíacas entre nascidos vivos expostos ao modafinil ou ao *armodafinil* durante a gravidez foi de aproximadamente 5%, em comparação com 1% na população geral dos EUA.

Da mesma forma, uma análise financiada pela indústria, em 2021, com base nos dados do mesmo registro, descobriu que 13% e 3% dos 102 nascidos vivos prospectivos com exposição pré-natal a esses medicamentos apresentavam malformações congênitas graves e malformações cardíacas, respectivamente [7]. Exemplos de malformações congênitas incluem torcicolo (uma condição em que os músculos do pescoço se contraem, torcendo a cabeça para um lado) e hipospádia (uma condição em que a uretra não se desenvolve completamente nos homens, resultando em uma localização anormal de sua abertura).

Outros estudos observacionais

Uma análise dos dados dos registros nacionais de saúde dinamarqueses, de 2004 a 2017, descobriu que 12% dos bebês expostos ao *modafinil* durante a gravidez apresentavam malformações congênitas, em comparação com 4,5% dos bebês expostos ao medicamento para TDAH *metilfenidato* e 3,9% dos que não foram expostos a nenhum dos dois fármacos [8]. No geral, a taxa de chances ajustada de malformações congênitas devido à exposição ao *modafinil* foi três vezes maior do que a observada com *ometilfenidato*.

Uma análise realizada em 2024 por pesquisadores internacionais utilizou dados de 12 países envolvendo uma amostra de 153 nascidos vivos expostos ao modafinil durante a gravidez, descobriu e identificou que os percentis da circunferência cefálica neonatal e do peso ao nascer desses recém-nascidos eram inferiores aos padrões de referência [9]. Apesar desse efeito inibidor do crescimento fetal associado à exposição ao *modafinil*, não houve aumento do risco de malformações congênitas graves. Porém, os pesquisadores concluíram que “até que as questões de segurança... sejam investigadas mais extensivamente, os pacientes devem evitar a ingestão de *modafinil* durante a gravidez”.

Medidas tomadas pelos reguladores internacionais

Há vários anos, os reguladores de muitos países — incluindo a Austrália [10, 11], Canadá [12], Irlanda [13] e Reino Unido [14] — exigem a contra-indicação do uso de *modafinil* e *armodafinil* durante a gravidez e em mulheres em idade fértil e que não estejam usando anticoncepcionais eficazes. Em contrapartida, a FDA ainda não adotou medidas semelhantes. A FDA não pode mais adiar o cumprimento do princípio da precaução em saúde pública, alertando pacientes e médicos sobre os riscos potenciais de malformações associados a esses fármacos.

Solicitou-se à FDA que agisse rapidamente em relação à nossa petição devido à gravidade das malformações congênitas associadas ao uso de *modafinil* e *armodafinil* até o momento, ao uso extensivo desses medicamentos off-label e ao fato de que quase metade das gestações nos EUA não são planejadas [15].

O que você pode fazer

Não use modafinil ou armodafinil se estiver grávida, planejando engravidar ou utilizando apenas anticoncepcional hormonal como método contraceptivo, pois esses medicamentos diminuem a eficácia dos anticoncepcionais hormonais.

Se você pode engravidar e precisa de tratamento com modafinil ou armodafinil, consulte seu médico para descartar gravidez antes de iniciar o tratamento com esses medicamentos e utilize anticoncepcional eficaz durante o tratamento, bem como por dois meses após sua descontinuação.

Devido aos graves efeitos adversos na pele, ao risco de abuso e a outros riscos, não recomendamos o uso de modafinil ou armodafinil por qualquer motivo, exceto para o tratamento da narcolepsia, conforme orientação da Agência Europeia de Medicamentos desde 2010 [16].

Referências

1. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: modafinil (PROVIGIL). December 2022. [citado 2025 jul 5]. Disponível

- em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e16c26ad-7bc2-d155-3a5d-da83ad6492c8&type=display>.
2. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: armodafinil (NUVIGIL). December 2022. [citado 2025 July 5], Disponível em: <https://www.nuvigil.com/globalassets/nuvigil-consumer/prescribinginformation.pdf>.
 3. Public Citizen. FDA Petition to require contraindicating use of modafinil (PROVIGIL and generics) and armodafinil (NUVIGIL) during pregnancy. May 28, 2025. Disponível em: <https://www.citizen.org/article/fda-petition-to-require-contraindicating-use-of-modafinil-provigil-and-generics-and-armodafinil-nuvigil-during-pregnancy/>. Accessed July 5, 2025.
 4. Food and Drug Administration. Medical review, Part 1, NDA 21-875, armodafinil (Nuvigil). June 2, 2007. [citado 2025 Jul 5]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s00_0_MedR_P1.pdf.
 5. Food and Drug Administration. Review and evaluation of pharmacology and toxicology (by J. Edward Fisher, Ph.D. et al.), armodafinil (Nuvigil), NDA: 21-875. April 28, 2006. [citado 2025jul 5]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s00_0_PharmR.pdf.
 6. U.K.'s Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Modafinil (Provigil): increased risk of congenital malformations if used during pregnancy. November 16, 2020. [citado 2025 jul 5]. Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/modafinil-provigil-increased-risk-of-congenital-malformations-if-used-during-pregnancy>.
 7. Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, Bartov N. Pregnancy and fetal outcomes following exposure to modafinil and armodafinil during pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2021;181[2]:275-277.
 8. Damkier P, Broe A. First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. *JAMA.* 2020;323[4]:374-376.
 9. Onken M, Lohse L, Coulm B, et al. Effects of maternal modafinil treatment on fetal development and neonatal growth parameters — a multicenter case series of the European Network of Teratology Information Services (ENITS). *Acta Psychiatr Scand.* 2024;150[5]:372-384.
 10. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: Modafinil (APO-MODAFINIL). June 2023. [citado 2025 jul 5] Disponível em: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01696-1>.
 11. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: armodafinil (NUVIGIL). November 2024. Disponível em: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02888-1>. Accessed July 5, 2025.
 12. Teva Canada. Canadian label: Modafinil (ALERTEC). July 2023. [citado 2025 jul 5] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071543.PDF.
 13. Bluefish Pharmaceuticals. Irish label: modafinil September 2022. [citado 2025 jul 5]. Disponível em: https://assets.hpra.ie/products/Human/19717/Licence_PA1436-031-002_08092022120619.pdf.
 14. Teva Pharma B.V. U.K. label: modafinil (PROVIGIL). June 2021. [citado 2025 jul 5] Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5412/smpe/print>.
 15. Rossen LM, Hamilton BE, Abma JC, et al. Updated methodology to estimate overall and unintended pregnancy rates in the United States. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat 2(201)*. 2023. [citado 2025 jul 5] Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_02/sr02-201.pdf.
 16. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. July 22, 2010. [citado 2025 jul 5]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil>. Accessed July 5, 2025.

FDA Remove de Forma Irresponsável a Advertência Sobre o Risco de Doenças Cardiovasculares da Rotulagem de Testosterona

(FDA Recklessly Removes Boxed Warning for Risk of Cardiovascular Disease from Testosterone Labels) *Worst Pills, Best Pills.* agosto de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Em fevereiro de 2025, a FDA comunicou aos fabricantes de todos os produtos à base de *testosterona* mudanças importantes na rotulagem desses medicamentos. A agência recomendou a remoção, da advertência em caixa, do risco aumentado de desfechos cardiovasculares adversos (como infarto, acidente vascular cerebral ou morte), que anteriormente figurava como o alerta mais proeminente nesses produtos. Além disso, a FDA passou a exigir apenas uma advertência geral sobre o risco de aumento da pressão arterial (hipertensão) para todos os produtos de *testosterona*, refletindo a ênfase regulatória atual no monitoramento e manejo da pressão arterial durante o uso desses medicamentos.

A FDA tomou essas decisões com base nos resultados de um único ensaio clínico pós-comercialização financiado pela indústria (TRAVERSE) [2], que possui limitações detalhadas abaixo. A agência desconsiderou evidências prévias que, há 10 anos, justificaram advertência em caixa sobre riscos cardiovasculares para *testosterona*.

Sobre os produtos à base de testosterona

A *testosterona* é um hormônio essencial para o

crescimento e desenvolvimento dos órgãos sexuais masculinos, bem como para a manutenção das características secundárias masculinas. Os níveis normais de *testosterona* no sangue em homens adultos variam de 291 a 1.100 nanogramas por decilitro (ng/dL). Esses níveis de *testosterona* diminuem naturalmente com o envelhecimento.

A FDA aprovou várias formulações de *testosterona* sintética (consulte a tabela abaixo para obter uma lista de medicamentos atualmente no mercado dos EUA). Esses produtos foram aprovados como terapia de reposição exclusivamente para homens com baixos níveis de *testosterona* decorrentes de condições médicas específicas nos testículos, glândula pituitária ou hipotálamo, conhecidas como hipogonadismo. Exemplos incluem a incapacidade dos testículos de produzir *testosterona* devido a problemas genéticos ou danos por quimioterapia ou infecções. Apesar de sua indicação aprovada limitada, os produtos de *testosterona* têm sido amplamente utilizados off-label em homens com baixos níveis de *testosterona* sem causa aparente além do envelhecimento. Os benefícios e a segurança desse uso não aprovado não foram estabelecidos.

Quadro de produtos com testosterona aprovados pela FDA

Formas farmacêuticas	Nomes dos medicamentos
Metiltestosterona*	
Comprimidos ou cápsulas orais	Genéricos*
Testosterona	
Chip ou implante de pellet injetável (intramuscular)	Testopel [®] Aveed [®] ,* Azmiro [®] ,* Deposteron [®] ,* <i>cipionato de testosterona</i> ,* <i>enantato de testosterona</i> * e genéricos
Injetável (subcutâneo)	Xyosted [®] (AUTOAPLICÁVEL) **
Nasal	Natesto [®] *
Comprimidos orais	Jatenzo [®] ,** Kyzatrex [®] ,** <i>Undecanoato de testosterona</i> ** Tlando [®] **
Gel transdérmico	AndroGel [®] ,* Testim [®] ,* Vogelxo [®] y genéricos*
Solução transdérmica (bomba dosadora/dispensador)	Somente genéricos

*Designado como “Uso Limitado” pela Worst Pills, Best Pills News

**Designado como “Não Usar” pela Worst Pills, Best Pills News

Aviso inicial sobre segurança cardiovascular

Em fevereiro de 2014, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen requereu à FDA que exigisse a inclusão de um aviso na caixa na rotulagem de todos os produtos de *testosterona*, alertando sobre o risco aumentado de infarto agudo do miocárdio e eventos cardiovasculares adversos [4].

Essa demanda fundamentou-se em dados de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que evidenciam o aumento de riscos cardiovasculares associado ao tratamento com *testosterona* [4].

Em julho de 2014, a FDA negou a solicitação. Dois meses depois, porém, a agência convocou uma reunião do comitê [5] consultivo para avaliar os mesmos estudos mencionados na petição, bem como outros estudos adicionais. Em março de 2015, a FDA reconheceu o “possível” aumento do risco cardiovascular associado ao uso de *testosterona* e exigiu alterações na rotulagem dos produtos de *testosterona* quanto a esse risco. A agência também determinou que os fabricantes realizassem um ensaio clínico bem concebido para avaliar se há risco aumentado de infarto agudo do miocárdio ou de acidente vascular cerebral entre usuários de *testosterona*.

O ensaio TRAVERSE e suas limitações

O ensaio TRAVERSE foi financiado pela AbbVie e outros fabricantes de produtos de *testosterona* para atender aos requisitos pós-mercado impostos pela FDA em 2015 [6]. Os pesquisadores recrutaram 5.246 homens de 45 a 85 anos com doença cardiovascular estabelecida (ou alto risco cardiovascular) que relataram sintomas de hipogonadismo (como redução da libido, fadiga ou diminuição da frequência de barbear) e apresentaram dois exames sanguíneos em jejum (matinais) com níveis de *testosterona* abaixo de 300 ng/dL.

Os participantes foram randomizados para receber, diariamente, gel transdérmico de *testosterona* a 1,62% (com dose ajustada para manter níveis de testosterona entre 350 e 750 ng/dL) ou gel placebo, por uma média de 22 meses, com acompanhamento médio de 33 meses.

A testosterona ou o placebo foi descontinuado nos participantes com níveis séricos de *testosterona* acima de 750 ng/dL ou hematócrito (porcentagem de glóbulos vermelhos no sangue) superior a 54%, bem como naqueles diagnosticados com câncer de próstata durante o ensaio.

Durante o acompanhamento, proporções semelhantes de participantes (7% em ambos os grupos) apresentaram o desfecho primário de segurança cardiovascular: qualquer componente de infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral, ou morte por causas cardiovasculares.

No entanto, os usuários de testosterona apresentaram pior desempenho em resultados secundários de segurança cardiovascular. Especificamente, observou-se leve aumento da pressão arterial nesse grupo. Arritmias não fatais (batimentos cardíacos irregulares) que requereram intervenção ocorreram em 5% dos usuários de *testosterona* e 3% dos usuários de placebo. Fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca) foi registrada em 4% dos usuários de *testosterona* e 2% dos de placebo. Além disso, 1% dos usuários de *testosterona* desenvolveram embolia pulmonar, contra 0,5% no grupo placebo. Ressalta-se que o ensaio TRAVERSE apresenta limitações significativas que restringem sua generalização, como baixa adesão ao tratamento: apenas 39% dos participantes de ambos os grupos mantiveram o uso do gel prescrito.

Ademais, devido ao ajuste rigoroso de dose fundamentado no monitoramento de níveis séricos de *testosterona*, os usuários desse grupo mantiveram concentrações consistentemente próximas ao limite inferior da faixa normal (cerca de 350 ng/dL) ao longo do ensaio. Esses níveis são inferiores aos alvos habituais na prática clínica [7].

Ademais, o ensaio analisou apenas o gel de *testosterona*, excluindo formulações injetáveis e orais. Essas vias causam maior elevação dos níveis de hematócrito [8], com potencial para riscos cardiovasculares mais elevados entre usuários de testosterona do que os observados no estudo [9].

Considerações adicionais

Considerando a relação comprovada entre o aumento da pressão arterial e as doenças cardiovasculares, a FDA não deveria ter exigido simultaneamente um aviso sobre hipertensão arterial e removido o aviso sobre doenças cardiovasculares. Da mesma forma, os produtos à base de testosterona aumentam o risco de coágulos sanguíneos [10], o que também pode elevar o risco de doenças cardiovasculares.

Em 2017, um relatório dos ensaios clínicos com *testosterona* (T Trials) identificou aumento no volume de placa não calcificada nas artérias coronárias de homens idosos com hipogonadismo sintomático relacionado à idade tratados com gel de *testosterona*, em comparação com o grupo placebo similar, após um ano [11].

Portanto, teria sido mais prudente manter o aviso sobre riscos cardiovasculares na rotulagem dos produtos de *testosterona* até que ensaios clínicos mais robustos, de maior duração e abrangendo múltiplas formulações esclarecessem melhor a segurança cardiovascular do tratamento em homens com hipogonadismo.

O que você pode fazer

Considere a terapia com *testosterona* apenas em homens com diagnóstico confirmado de hipogonadismo decorrente de condição médica conhecida. Avalie com seu médico se os benefícios potenciais da reposição hormonal superam os riscos cardiovasculares e outros, como abuso, dependência (necessidade de doses crescentes) e sintomas de abstinência (incluindo depressão, fadiga, insônia e irritabilidade). Caso contrário, evite o uso de produtos de *testosterona* para indicações não aprovadas, como tratamento de sintomas do envelhecimento normal. Abordagens mais seguras e eficazes — como exercícios físicos e manutenção de peso saudável — são preferíveis.

Se estiver utilizando qualquer produto à base de testosterona, procure atendimento médico imediato ao apresentar sintomas de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, como dor ou pressão torácica, dispneia, taquicardia ou arritmias, fala arrastada ou fraqueza unilateral.

Monitore regularmente sua pressão arterial e permaneça atento a sintomas de trombose venosa profunda nas pernas (dor, edema, calor e vermelhidão) ou embolia pulmonar (dispneia súbita intensa).

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. February 28, 2025. [citado 2025 jun 9]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>.
2. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389[2]:107-117.
3. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. [citado 2025 jun 9] Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed June 9, 2025.
4. Public Citizen. Petition to the FDA for black box warnings on all testosterone products. February 25, 2014. [citado 2025 jun 9] Disponível em: <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2184.pdf>.
5. Public Citizen. Press release. FDA should require warnings on testosterone; Public Citizen tells advisory committee. September 17, 2014. [citado 2025 jun 9]. Disponível em: <https://www.citizen.org/news/the-fda-should-require-warnings-on-testosterone-products-public-citizen-tells-fda-advisory-committees/>
6. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389[2]:107-117.
7. Krishnan S, Aldana-Bitar J, Golub I, et al. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: TRAVERSE with caution. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;86(September-October):73-74.
8. Nackeran S, Kohn T, Gonzalez D, et al. Association between testosterone therapy and change in hematocrit: A systematic review and network meta-analysis of randomized control trials. *Fertil Steril*. 2021;116[3]: e358.
9. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease — the Framingham Study: A 34-year follow-up. *Am Hear J*. 1994;127[3]: 674-682.
10. Antares. Label: testosterone enanthate (XYOSTED). March 2025. [citado 2025 jun 9] Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8a3d204c-be26-49e0-8599-0ac12a272e81&type=display>.
11. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317[7]:708-716.

Reações Adversas

Ácido zoledrônico. **Revisão do ácido zoledrônico [Reclast®] para o tratamento da osteoporose**
(*Review of Zoledronic Acid [Reclast] for the Treatment of Osteoporosis*)

Worst Pills, Best Pills. Outubro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: ácido zoledrônico, Reclast, bisfosfonatos, ibandronato, alendronato, Binosto, Fosamax, risco de fratura, osteoporose, osteopenia, risedronato, Actonel, Atelvia, risco de danos renais, hipocalcemia, pós-menopausa, osteonecrose, doença de Paget

Em 2001, a FDA aprovou o *ácido zoledrônico* (Reclast® e genéricos) para o tratamento e a prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, uma condição que ocorre quando a

massa óssea e a densidade mineral óssea diminuem [1]. A FDA também aprovou o medicamento para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose, para o tratamento e prevenção da osteoporose induzida pelo uso de glicocorticoides e para o tratamento da doença óssea de Paget em homens e mulheres. O *ácido zoledrônico* é administrado por infusão intravenosa (5 miligramas em 100 mililitros [mL] de solução) uma vez ou a cada um ou dois anos, dependendo da indicação.

O *ácido zoledrônico* é um medicamento bisfosfonato, frequentemente recomendado como tratamento de primeira linha para a osteoporose [2]. Porém, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen recomenda somente três bisfosfonatos orais: *alendronato* (Binosto[®], Fosamax[®] e genéricos), *ibandronato* (apenas genéricos) e *risedronato* (Actonel[®], Atelvia[®] e genéricos). Como esses medicamentos estão associados a eventos adversos graves, discutidos em mais detalhes abaixo, nós os classificamos como de Uso Limitado e recomendamos que sejam utilizados somente para tratar pacientes com alto risco de fraturas.

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen vem alertando sobre o *ácido zoledrônico* desde 2005. Em 2015, esse medicamento foi classificado como “Não Recomendado” para o tratamento da osteoporose. Adicionalmente, o *ácido zoledrônico* aumenta o risco de danos renais [3].

Com base na análise de novas evidências, passamos a classificar o *ácido zoledrônico* como medicamento de uso limitado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa que apresentam alto risco de fraturas, mas não toleram bisfosfonatos orais.

Eficácia e segurança do ácido zoledrônico no tratamento da osteoporose

A aprovação do *ácido zoledrônico* pela FDA para o tratamento da osteoporose baseou-se em dois ensaios clínicos [4]. Ambos os ensaios demonstraram que, em comparação com o placebo, o *ácido zoledrônico* aumentou significativamente a densidade mineral óssea e reduziu significativamente a incidência de fraturas.

O primeiro ensaio clínico foi um estudo controlado por placebo com duração de três anos, envolvendo 7.736 mulheres na pós-menopausa com osteoporose, que foram randomizadas para receber *ácido zoledrônico* ou placebo uma vez por ano [5]. A incidência de eventos adversos graves (29,2% vs. 30,1%) e de mortalidade por todas as causas (3,4% vs. 2,9%) foi comparável entre as participantes dos grupos de *ácido zoledrônico* e placebo, respectivamente.

O segundo ensaio randomizou 2.127 mulheres e homens com osteoporose que sofreram uma fratura de quadril após um trauma leve para receber *ácido zoledrônico* ou placebo uma vez por ano [6]. A incidência de eventos adversos graves (38,3% vs. 41,3%) e de mortalidade por todas as causas (9,6% vs. 13,3%) foi menor nos participantes tratados com *ácido zoledrônico* do que naqueles que receberam placebo.

Eficácia e segurança dos bisfosfonatos orais em comparação com os intravenosos

Os bisfosfonatos, incluindo o *ácido zoledrônico*, são eficazes na prevenção de fraturas, incluindo fraturas de quadril, em mulheres na pós-menopausa com alto risco de fraturas [7, 8]. Vários estudos demonstraram que a eficácia e a segurança dos bisfosfonatos são, em geral, comparáveis [9, 10].

Porém, todos os bisfosfonatos estão associados a eventos adversos graves, incluindo hipocalcemia (níveis baixos de cálcio no sangue); doença renal; dores intensas nos músculos, ossos e articulações; e fraturas atípicas do fêmur (osso da coxa) [11, 12],

Outro efeito adverso raro, mas grave, é a osteonecrose (perda óssea) da mandíbula. Para os bisfosfonatos orais, o risco é de cerca de 1 em 10.000 a 1 em 100.000 anos-paciente.

O *ácido zoledrônico* intravenoso apresenta efeitos adversos adicionais [13]. Entre eles estão sintomas semelhantes aos da gripe, geralmente nos primeiros três dias após a administração, como febre, dor de cabeça e dores musculares e articulares [14], assim como náuseas, diarreia e vômitos.

O período de ocorrência dos eventos adversos também difere entre os bisfosfonatos orais e os intravenosos [15]. Uma revisão sistemática e meta-análise de oito ensaios clínicos, envolvendo um total de 1.863 participantes, comparou injeções anuais de *ácido zoledrônico* com *alendronato* oral uma vez por semana no tratamento da osteoporose. O estudo constatou que, nos três primeiros dias após a dose do bisfosfonato, o *alendronato* foi associado a taxas significativamente mais baixas de eventos adversos em geral do que o *ácido zoledrônico*. Após três dias, porém, os pacientes que receberam *alendronato* apresentaram uma incidência significativamente maior de eventos adversos gastrointestinais do que aqueles que receberam *ácido zoledrônico*. Esses eventos adversos podem persistir ao longo do tratamento.

Para pessoas com osteoporose em alto risco de fraturas que não toleram bisfosfonatos orais, o *ácido zoledrônico* pode ser uma alternativa [16].

Os bisfosfonatos são armazenados nos ossos por longos períodos e são liberados lentamente ao longo do tempo [17, 18]. Por esse motivo, o tratamento contínuo por mais de alguns anos não parece oferecer benefícios adicionais e pode, ao contrário, aumentar o risco de eventos adversos.

O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen recomenda, portanto, que o tratamento com bisfosfonatos orais seja, em geral, limitado a cinco anos. De acordo com as informações de prescrição, o tratamento com *ácido zoledrônico* deve ser descontinuado após três a cinco anos, embora a duração ideal do tratamento não seja conhecida [19].

Para fornecer mais informações sobre a duração do tratamento, um estudo de 2025 investigou se as infusões de *ácido zoledrônico* a cada cinco ou dez anos, em vez de anualmente, eram eficazes na prevenção de fraturas vertebrais [20]. Financiado pelo Conselho de Pesquisa em Saúde da Nova Zelândia, o ensaio incluiu 1.003 mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 e 60 anos que não tinham sido previamente diagnosticadas com osteoporose. As participantes foram divididas em três grupos; as do primeiro grupo receberam *ácido zoledrônico* tanto no início do ensaio quanto após cinco anos, as do segundo grupo receberam *ácido zoledrônico* no início do ensaio e placebo após cinco anos, e as do terceiro grupo receberam somente placebo.

O estudo constatou que o tratamento com *ácido zoledrônico*, administrado somente uma ou duas vezes ao longo de 10 anos, foi eficaz na prevenção de fraturas vertebrais. No estudo, 6,3% dos participantes que receberam duas infusões de *ácido zoledrônico* e 6,6% daqueles que receberam uma infusão

apresentaram fratura vertebral, em comparação com 11,1% dos participantes do grupo placebo.

Doença renal

O ácido zoledrônico tem sido associado a comprometimento da função renal e insuficiência renal, que podem levar à internação ou à diálise; esses eventos adversos graves podem ocorrer mesmo após uma única administração [21]. Um estudo de 2022, baseado na análise dos prontuários eletrônicos de 327 pacientes com osteoporose com 75 anos ou mais, que receberam, no total, 558 infusões, constatou que lesão renal aguda ocorreu em 1,4% desses pacientes [22].

O ácido zoledrônico não deve ser utilizado por pessoas com depuração da creatinina inferior a 35 mL/min, um indicador de função renal reduzida [23]. A função renal e o uso de outros medicamentos com risco renal devem ser avaliados antes do tratamento, e os pacientes devem estar bem hidratados antes de receberem uma infusão de ácido zoledrônico.

O que você pode fazer

Se você tem osteoporose, converse com seu médico. Certas mudanças no estilo de vida não só ajudam a prevenir a osteoporose, como também podem ser utilizadas para tratá-la. Entre elas estão exercícios com peso e de equilíbrio, ingestão adequada de cálcio e vitamina D, consumo reduzido ou nulo de álcool e a cessação do tabagismo.

Caso seja necessário tratamento medicamentoso, os bisfosfonatos, como o alendronato, o ibandronato e o risedronato, são recomendados como tratamento inicial, mas devem ser reservados a pacientes com alto risco de fratura. Embora o ácido zoledrônico não pareça ser mais benéfico do que os bisfosfonatos orais, o medicamento é uma alternativa para aqueles que não toleram os bisfosfonatos orais.

Referências

- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- New research shows bisphosphonates prevent osteoporosis-related hip fractures. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1391>. Accessed August 13, 2025.
- Ibid.*
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- Ibid.*
- New research shows bisphosphonates prevent osteoporosis-related hip fractures. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1391>. Accessed August 13, 2025.
- em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1391>. Accessed August 13, 2025.
- Rosen H.R. Bisphosphonate therapy for the treatment of Osteoporosis. *UpToDate*. Updated March 10, 2025.
- Wang Q, Yu Q, Zeng P, et al. Efficacy and safety of annual infusion of zoledronic acid and weekly oral alendronate in the treatment of primary osteoporosis: A meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2023 Apr;63(4):455-465.
- Uehara M, Nakamura Y, Suzuki T, et al. Efficacy and safety of oral ibandronate versus intravenous zoledronic acid on bone metabolism and bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Clin Med*. 2021 Nov 20;10(22):5420.
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- Rosen H.R. Risks of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis. *UpToDate*. Updated January 9, 2025.
- Ibid.*
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- Wang Q, Yu Q, Zeng P, et al. Efficacy and safety of annual infusion of zoledronic acid and weekly oral alendronate in the treatment of primary osteoporosis: A meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2023 Apr;63(4):455-465.
- Rosen H.R. Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis. *UpToDate*. Updated March 10, 2025.
- A guide to treatments for osteoporosis. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2015. Disponível em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/960>. Accessed August 13, 2025.
- Rosen H.R. Bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis. *UpToDate*. Updated March 10, 2025.
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- Bolland MJ, Nisa Z, Mellar A, et al. Fracture prevention with infrequent zoledronate in women 50 to 60 years of age. *N Engl J Med*. 2025 Jan 16;392(3):239-248.
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.
- Fixen CW, Fixen DR. Renal safety of zoledronic acid for osteoporosis in adults 75 years and older. *Osteoporos Int*. 2022 Nov;33(11):2417-2422.
- Sandoz. Label: zoledronic acid (RECLAST). November 2023. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5a9b3737-9ce6-4a89-b76e-6aab79eba9cf&type=display>. Accessed August 13, 2025.

AINEs durante a gestação: doença renal crônica na infância (*NSAIDs in utero: chronic kidney disease in childhood*)*Prescrire International* 2025; 34 (275): 274Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)**Tags: uso de AINEs durante a gravidez, doença renal crônica em crianças, diálise na infância, transplante renal em crianças**

Em 2024, uma equipe de Taiwan investigou o risco de doença renal crônica em crianças expostas in utero a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) [1]. Utilizando bancos de dados nacionais de saúde de Taiwan, eles constituíram uma coorte de 680.696 crianças, incluindo 163.516 cujas mães haviam recebido pelo menos uma prescrição de um AINE entre a última menstruação e o parto. 61% das mães expostas receberam uma prescrição de AINE durante o primeiro trimestre da gravidez; 33% dos bancos de dados permitiram o acompanhamento das crianças por um longo período, com uma mediana de acompanhamento de cerca de 10 anos [1]. Foram diagnosticadas com doença renal crônica, sendo que 273 delas requereram diálise ou transplante renal. As análises foram ajustadas para levar em conta uma série de características das mães e dos recém-nascidos. Em comparação com crianças não expostas a um AINE no útero, as crianças expostas apresentaram maior risco de desenvolver doença renal crônica na infância, com uma taxa de risco ponderada (wHR) de 1,10 (intervalo de confiança de 95% [IC95] 1,05–1,15), o que foi estatisticamente significativo independentemente do trimestre em que a exposição ocorreu [1]. As análises abrangeram vários AINEs comumente usados em Taiwan. Não foram observadas diferenças notáveis entre os medicamentos estudados [1].

A toxicidade renal é um efeito adverso bem estabelecido dos AINEs. O mecanismo está relacionado à inibição da síntese de prostaglandinas. Os AINEs apresentam risco de lesão renal aguda, que se manifesta no feto como uma quantidade insuficiente de líquido amniótico (oligodrâmio). Essa toxicidade aguda decorrente da exposição a um AINE durante a gravidez está bem documentada. O presente estudo taiwanês fornece novos dados sobre os resultados a longo prazo em crianças expostas [2,3].

Na Prática

É importante evitar qualquer exposição a AINEs durante a gravidez. Eles estão associados a múltiplos riscos, incluindo aumento do risco de aborto espontâneo no início da gravidez, fechamento prematuro do ducto arterioso, hipertensão pulmonar e lesão renal aguda. O aumento do risco de doença renal crônica após o nascimento, que provavelmente persiste na idade adulta, é mais um motivo para evitar o uso de AINEs durante toda a gravidez.

Referências

- 1- Tain YL et al. “Gestational exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in childhood” *JAMA Pediatr* 2025; 179 (2): 171-178 + Suppl: 30 pages.
- 2- Prescrire Rédaction “AINS et grossesse: troubles cardiopulmonaires et rénaux chez les enfants (suite)” *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 438-439.
- 3- Prescrire Rédaction “AINS: ibuprofène, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

AINEs no início da gravidez: malformações congênicas (continuação)*(NSAIDs in early pregnancy: congenital malformations (continued))**Prescrire International* 2025; 34 (276): 303Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Em 2024, uma equipe chinesa realizou uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar o risco de malformações congênicas decorrentes da exposição intrauterina a um anti-inflamatório não esteroide (AINE) durante o primeiro trimestre da gravidez.

Os 31 estudos de coorte ou de caso-controle selecionados compararam mulheres que receberam um AINE durante o primeiro trimestre da gravidez com gestantes que não receberam um AINE ou um medicamento teratogênico. O risco global de malformações congênicas graves, com um (Overall Risk, OR) de 1,19 (intervalo de confiança de 95% , revelou um risco aumentado de malformações cardíacas (OR 1,20; IC 95% 1,08-1,33), malformações da parede abdominal (OR 1,52; IC 95% 1,26-1,83), defeitos do tubo neural (OR 1,81; IC 95% 1,22-2,68), hipospádia (OR 1,35; IC 95% 1,08-1,69) e malformações múltiplas (OR 1,21; IC 95% 1,02-1,44) [1].

As análises relativas a cada AINE são inconclusivas. No caso do *ibuprofeno* e do *naproxeno*, os resultados dos estudos foram heterogêneos e não se mostraram diferentes daqueles observados com os AINEs em geral, uma vez que as metanálises se basearam

em estudos publicados entre 1976 e 2016, e o contexto e as doses utilizadas variaram amplamente.

Os resultados relativos ao risco de malformações sérias são inconclusivos. Porém, vários estudos apontaram para um risco maior de malformações da parede abdominal com o uso de aspirina do que sem o uso de AINEs. Não foi demonstrado um aumento do risco de outros tipos de malformações [1].

Na Prática

Não se deve tomar AINEs durante a gravidez. Esta revisão sistemática apresenta limitações importantes, mas vale ressaltar que o uso de AINEs durante o primeiro trimestre da gravidez parece aumentar o risco de aborto espontâneo precoce [2,3]. No segundo e terceiro trimestres, esses medicamentos expõem o feto ao risco de fechamento prematuro do ducto arterioso e de insuficiência pulmonar. Em resumo, os AINEs devem ser evitados desde o início da gravidez e durante todo o seu período.

Referências

- 1- Chen X et al. “Pregnancy outcomes and birth defects in offspring following non-steroidal anti-inflammatory drugs exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis” *Reprod Toxicol + suppl.* 2024; online: 34 pages.

2- Prescrire Editorial Staff “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the start of pregnancy: early miscarriages” *Prescrire Int* 2019; 28 (208): 240-241.

3- Prescrire Rédaction “AINS et grossesse: troubles cardiopulmonaires et rénaux chez les enfants (suite)” *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 438-439.

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

Prescrire International 2025; 34 (276): 304

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: anticorpos monoclonais, anticorpo anti-IgE, *omalizumabe*, *Xolair*, anticorpos anti-interleucina 5, *mepolizumabe*, *Nucala*, *reslizumabe*, *Cinquaero*, *benralizumabe*, *Fasenra*, anticorpo anti-interleucina 4, anti-interleucina 13, *dupilumabe*, *Dupixent*, asma, anafilaxia

Em 2024, utilizando o banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), uma equipe italiana investigou os efeitos adversos dos seguintes anticorpos monoclonais administrados por via subcutânea no tratamento da asma: o anticorpo anti-IgE *omalizumabe* (*Xolair*®); os anticorpos anti-interleucina-5 *mepolizumabe* (*Nucala*®), *reslizumabe* (*Cinquaero*®) e *benralizumabe* (*Fasenra*®); e o anticorpo anti-interleucina-4 e anti-interleucina-13 *dupilumabe* (*Dupixent*®). Entre os efeitos adversos relatados, as reações anafiláticas foram 12 vezes mais frequentes com esses anticorpos monoclonais do que com medicamentos inalatórios para asma contendo corticosteroides e agonistas beta-2 de ação prolongada: razão de chances (OR) 12,3; intervalo de confiança de 95% (IC95) 9,7-15,6 [1].

Esses resultados são consistentes com os de estudos semelhantes, realizados anteriormente, que incluíram milhares de casos, alguns dos quais fatais [2,3]. Em 2024, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) relatou o óbito de uma criança 5 horas após a primeira injeção de *mepolizumabe* [4].

A anafilaxia é uma reação alérgica sistêmica de início rápido, que pode ser fatal em questão de minutos devido a parada respiratória ou colapso cardiovascular. Ela se manifesta como uma erupção cutânea urticária na pele e nas membranas mucosas, acompanhada de prurido e edema facial, além de dispnéia causada por broncoespasmo e hipotensão com sintomas de comprometimento da perfusão orgânica (hipotonia, síncope, etc.). Esses sintomas são, por vezes, acompanhados por sintomas

laríngeos, como estridor, alterações vocais e dificuldade para engolir, além de transtornos gastrointestinais, como cólicas abdominais e vômitos [5].

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

Na Prática

Uma reação anafilática é uma emergência que requer tratamento adequado sem demora. É importante informar os pacientes sobre os sinais de alerta e sintomas, e alertá-los de que estes podem ocorrer muito tempo após a administração do medicamento, mesmo quando não se trata da primeira injeção. Ao considerar o uso de um anticorpo monoclonal no tratamento da asma, os riscos devem ser avaliados em relação aos benefícios esperados em comparação com outros tratamentos disponíveis.

Referências

- Cutroneo PM et al. “Safety of biological therapies for severe asthma: An analysis of suspected adverse reactions reported in the WHO pharmacovigilance database” *BioDrugs* 2024; 38: 425-448.
- Park S et al. “A risk of serious anaphylactic reactions to asthma biologics: a pharmacovigilance study based on a global real-world database” *Sci Rep* 2023; 13: online: 7 pages.
- Li L et al. “Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab” *Clin Transl Allergy* 2021; online: 7 pages.
- ANSM “Comité scientifique permanent pharmacovigilance et Bon Usage. Formation restreinte Signal. Séance du 10 décembre 2024” Published online at ansm.sante.fr 22 January 2025: 12 pages.
- Campbell RL et al. “Anaphylaxis: acute diagnosis” *UpToDate*. www.uptodate.com accessed 18 December 2024: 22 pages.
- European Commission “SmPC-Nucala” 1 July 2024.

Aspirina, eventos cardiovasculares e hemorragias graves em idosos: acompanhamento prolongado do ensaio ASPREE

(*Aspirin, cardiovascular events, and major bleeding in older adults: extended follow-up of the ASPREE trial*)

J.J. McNeil, R. Wolfe, J.C. Broder, Z. Zhou, A.M. Murray, J. Ryan, A.T. Chan, M.R. Nelson et al.

Eur Heart J. 2025 Aug 12; ehaf514. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf514

<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf514/8232480> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Resumo

Antecedentes e Objetivos. As diretrizes recomendam contra o início rotineiro da administração de baixas doses de aspirina em idosos para a prevenção primária de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Este estudo teve como objetivo estimar os efeitos a longo prazo e pós-ensaio da aspirina em eventos cardiovasculares adversos graves (MACE) e hemorragias graves, utilizando os participantes do ensaio ASPREE para um acompanhamento estendido.

Métodos. Foram analisados dados do período do ensaio (2010-2017) e pós-ensaio (2017-2022). Na inclusão, os participantes apresentavam idade ≥ 70 anos (≥ 65 anos para minorias étnicas nos EUA), sem histórico de eventos cardiovasculares, demência ou incapacidade física que comprometesse a independência. A randomização distribuiu os participantes para aspirina em baixa dose diária ou placebo correspondente, durante uma mediana de 4,7 anos.

Resultados. De entre os 19.114 participantes randomizados (9.525 para aspirina e 9.589 para placebo), 15.668 sem MACE durante o ensaio consentiram no acompanhamento prolongado pós-ensaio. Não se observou benefício a longo prazo da randomização para aspirina em MACE durante todo o período (ensaio + pós-ensaio) [HR 1,04; IC 95% 0,94-1,15]. No entanto, no período pós-ensaio (mediana de 4,3 anos), houve maior incidência de MACE nos randomizados para aspirina versus

placebo (HR 1,17; IC 95% 1,01-1,36). Ao longo de todo o período, registrou-se maior taxa de hemorragia grave no grupo aspirina comparado ao placebo (HR 1,24; IC 95% 1,10-1,39).

Conclusões. O presente estudo oferece novas evidências sobre MACE a longo prazo e hemorragias após aspirina em idosos inicialmente saudáveis. A ausência de benefício cardiovascular persistente deve orientar decisões clínicas quando se considera seu uso nesse contexto.

Benfluorex: ainda casos de hipertensão pulmonar, 15 anos após sua retirada do mercado

(Benfluorex: still cases of pulmonary hypertension, 15 years after its market withdrawal)

Prescrire International 2025; 34 (274): 248

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: benfluorex, Mediator, sobrepeso, valvopatias, hipertensão arterial pulmonar, transplante de pulmão, mortes relacionadas ao Mediator®

O *benfluorex* (comercializado como Mediator® na França de 1976 até sua retirada do mercado em 2009) causou valvopatias e hipertensão arterial pulmonar (HAP) em numerosos pacientes [1].

A Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos Francesa (ANSM) identificou 1.273 casos de HAP no período compreendido entre janeiro de 1976 e março de 2015, além de 126 casos de HAP documentados e notificados entre abril de 2015 e setembro de 2020 [1].

Em setembro de 2024, a ANSM publicou dados referentes ao período de outubro de 2020 a setembro de 2023 [2,3]. Foram investigados 30 relatórios recebidos pelos centros regionais de farmacovigilância e 24 casos apresentados por empresas farmacêuticas. Desses 24 casos, 23 foram identificados na sequência de um pedido de indenização documentado apresentado ao Escritório Nacional de Indenização por Acidentes Médicos (ONIAM) da França e não haviam sido comunicados aos centros regionais de farmacovigilância. Após excluir duplicatas e casos sem cateterismo cardíaco direito, foram analisados 43 relatos de HAP confirmada [2,3]. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o relato foi de 35 meses, semelhante ao observado no relatório anterior da ANSM.

Foram registrados 24 casos de HAP pré-capilar (17 mulheres e 7 homens; idade média de 66 anos). O motivo para o uso de *benfluorex* era conhecido em 10 dos 24 casos (para excesso de peso corporal em 7 casos). A duração do tratamento era

conhecida em 34 casos e foi de 3 anos, em média. A mediana do tempo desde o início da exposição até o diagnóstico foi de 16 anos [2,3].

Estão disponíveis dados de acompanhamento para 17 pacientes. Todos receberam tratamento para HAP, incluindo oxigênio em 4 casos. Um paciente recebeu um transplante de pulmão e 2 pacientes foram colocados na lista de espera para transplante. Quatro pacientes haviam falecido ao final do período de acompanhamento [2,3]. O *benfluorex* continua a causar efeitos adversos graves em pessoas que foram expostas a ele. O intervalo entre o início da exposição ao *benfluorex* e o diagnóstico de HAP é, por vezes, muito longo. O mais longo foi de cerca de 45 anos, em um paciente que começou a usá-lo em 1975 e foi diagnosticado com HAP em dezembro de 2022. Alguns pacientes foram expostos por menos de 6 meses e diagnosticados mais de 20 anos posteriormente [2,3].

Na Prática

É importante não esquecer deste desastre de saúde pública e continuar a aprender com essa experiência, para que esse sofrimento injustificado dos pacientes não se repita.

Referências

1. Prescrire Rédaction “Mediator®: notifications tardives” *Rev Prescrire* 2023; 43 (482): 946.
2. ANSM “Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 17 septembre 2024. Enquête nationale de pharmacovigilance concernant le risque d’hypertension artérielle pulmonaire sous *benfluorex*”: 15-18.
3. ANSM “Rapport d’expertise (version n° 6) Médiator Benfluorex Mylan et Benfluorex Qualimed (Benfluorex) Laboratoires Servier et Qualimed/Mylan” updated September 2023: 14 pages.

Carbonato de cálcio na gravidez: hipercalcemia severa (*Calcium carbonate in pregnancy: severe hypercalcaemia*)

Prescrire International 2025; 34 (276): 302

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: Carbonato de cálcio, hipercalcemia grave, refluxo gastroesofágico, síndrome do leite alcalino

Em 2024, após dois relatos espontâneos, a agência federal Health Canada chamou a atenção para o risco de hipercalcemia associada à síndrome do leite e álcalis em mulheres grávidas que tomam *carbonato de cálcio* para aliviar a dor causada pelo refluxo gastroesofágico [1].

Cerca de dez relatos de casos de síndrome do leite e álcali em mulheres grávidas foram publicados. A ingestão de *carbonato de cálcio* costumava ser elevada, associada a uma dose diária excessiva ou à duração do uso. Por exemplo, uma mulher tomava 10 comprimidos por dia de um produto contendo *carbonato de cálcio*, o que totalizava 2.000 mg de cálcio elementar por dia.

Uma outra mulher bebia dois litros de leite por dia e também tomava uma dose alta de *carbonato de cálcio*. Os transtornos relatados foram hipercalcemia, lesão renal aguda, hipertensão, náusea, vômito e letargia ou alteração do nível de consciência. Em três casos, foram observadas alterações nas flutuações da frequência cardíaca fetal. Na maioria dos casos, os transtornos regrediram sem sequelas, tanto na mãe quanto no bebê [1,2].

Os transtornos surgiram com maior frequência durante o terceiro trimestre da gravidez. Um relato de caso descreveu um caso grave ocorrido no início do segundo trimestre de uma gravidez gemelar. A mãe desenvolveu insuficiência renal aguda que requereu diálise, hipercalcemia (cerca do dobro do limite superior do normal) e alcalose metabólica. Ela estava em tratamento de longo prazo com *carbonato de cálcio*, na dose de 750 mg até 6 vezes ao dia para refluxo gastroesofágico, e apresentava uma ingestão alimentar moderada de cálcio. Nenhuma outra causa de hipercalcemia foi identificada nessa paciente, incluindo hiperparatireoidismo, câncer ou níveis plasmáticos elevados de vitamina D. A hipercalcemia e a insuficiência renal se resolveram após a descontinuação do *carbonato de cálcio*, sem recorrência até o final da gravidez [2].

A síndrome do leite e álcali é caracterizada por uma combinação de hipercalcemia, alcalose metabólica e lesão renal aguda, associada à ingestão de grandes quantidades de cálcio e substâncias alcalinas. A síndrome foi descrita pela primeira vez após o uso de leite e bicarbonato de sódio como tratamento para

úlceras gastroduodenais. A incidência da síndrome do leite e álcali diminuiu consideravelmente após a comercialização de outros medicamentos para úlceras gastroduodenais, representando a terceira causa mais comum de hipercalcemia, depois do hiperparatireoidismo e do câncer [3].

O *carbonato de cálcio* está presente em diversos antiácidos, frequentemente vendidos sem prescrição médica. É utilizado no tratamento do refluxo gastroesofágico, comum durante a gravidez. O vômito pode causar desidratação e alcalose metabólica, fatores de risco para esse transtorno [3].

Na Prática

O *carbonato de cálcio* está disponível sem prescrição médica. Ele apresenta risco de hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal, especialmente em mulheres grávidas. Se o refluxo gastroesofágico se tornar incômodo, é recomendável usar antiácidos que contenham alumínio, magnésio ou *bicarbonato de sódio*, que não apresentam esse risco.

Referências

1. Health Canada “Calcium carbonate antacids and milk-alkali syndrome in pregnancy. Health Product InfoWatch” August 2024: 4-8.
2. Beamish P et al. “Calcium-alkali syndrome as a rare cause of severe hypercalcemia requiring dialysis in early twin gestation” *Obstet Med* 2024; 17 (2): 116-118.
3. Yu ASL et al. “The milk-alkali syndrome” UpToDate. www.uptodate.com accessed 26 December 2024: 12 pages.

Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor. Efeitos adversos identificados recentemente com o uso da combinação de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, para o tratamento da fibrose cística. (Efectos adversos identificados recientemente con el uso de la combinación elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, para el tratamiento de la fibrosis quística)

Instituto de Salud Pública de Chile, 22 de septiembre de 2025

https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2025/09/DD_3438082_250925_P.pdf

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Resumo:

O Instituto de Saúde Pública (ISP) identificou, no âmbito de uma revisão programada de segurança, evidências recentes publicadas internacionalmente que associam o uso da combinação *elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor* (ELX/TEZ/IVA) a dois novos efeitos adversos antes não descritos: lesão hepática com necessidade de transplante e alterações no humor e no comportamento.

Ao analisar as suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) notificadas ao ISP com ELX/TEZ/IVA como medicamento suspeito, identificaram-se 17 notificações, sendo três delas relativas a condições psiquiátricas, incluindo piora da ansiedade.

Em relação ao sistema hepático e biliar, identificaram-se quatro casos com os termos "transaminases aumentadas" e "efeito hepatotóxico". Reitera-se a importância de notificar ao ISP qualquer suspeita de reação adversa a esses medicamentos, por meio do Sistema de Vigilância Integrada.

No Chile, existem dois registros sanitários aprovados e em vigor que contêm ELX/TEZ/IVA, ambos correspondentes à denominação comercial Trikafta [1]:

1. E34/23 TRIKAFTA 50/25/37,5 mg + 75 mg comprimidos revestidos
2. E-35/23 TRIKAFTA 100/50/75 mg + 150 mg comprimidos revestidos

Recomendações do Instituto de Saúde Pública do Chile:

1. Recomendações aos profissionais da saúde

- Informar os pacientes de que o ELX/TEZ/IVA tem sido associado a risco grave de lesão hepática induzida por fármaco, podendo resultar, em alguns casos, em insuficiência hepática, transplante ou morte, inclusive em pacientes sem doença hepática prévia.
- Solicitar exames de função hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina) antes de iniciar o tratamento com ELX/TEZ/IVA e, subsequentemente, mensalmente nos primeiros seis meses, trimestralmente nos 12 meses seguintes e, depois, ao menos uma vez por ano.
- Em pacientes com histórico de doença hepática ou elevação das aminotransferases, recomenda-se monitoramento mais frequente. Caso ALAT ou ASAT ultrapassem 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN), ou >3 vezes o LSN com bilirrubina >2 vezes o LSN, interrompa o uso e realize

exames laboratoriais rigorosos até a normalização. Após redução das aminotransferases, avalie benefícios e riscos antes de retomar o tratamento.

- Recomenda-se orientar os pacientes a interromperem o uso de ELX/TEZ/IVA ao surgirem sintomas sugestivos de dano hepático, como icterícia, dor no quadrante superior direito do abdômen, náuseas ou vômitos recorrentes, alteração do estado mental ou ascite. Eles devem notificar imediatamente o profissional da saúde para avaliação. Essa orientação visa prevenir complicações graves associadas à hepatotoxicidade potencial do medicamento.
- Vigiar o aparecimento de efeitos adversos, como humor deprimido ou alterado, ansiedade, problemas de sono, concentração e/ou esquecimento em pacientes de todas as idades; se um paciente desenvolver esses sintomas, reavaliar o equilíbrio risco-benefício do tratamento com ELX/TEZ/IVA. Pessoas com doenças que limitam a vida, como fibrose cística, apresentam um risco maior de ter sua saúde mental afetada. Existe um pequeno aumento no risco de reações adversas psicológicas em pessoas com fibrose cística tratadas com ELX/TEZ/IVA. Também existe um risco indireto de efeitos adversos psicológicos devido à dificuldade de se adaptar às melhorias relacionadas ao tratamento com ELX/TEZ/IVA, na saúde física e na qualidade de vida.

2. Recomendações para pacientes e seus cuidadores

- Caso apresente sintomas sugestivos de lesão hepática, como icterícia (pele e olhos amarelados), dor no quadrante superior direito do abdômen, náuseas ou vômitos persistentes, confusão mental ou ascite, consulte imediatamente o médico responsável. Essa orientação aplica-se especialmente ao uso de ELX/TEZ/IVA, visando detectar precocemente dano hepático grave. A interrupção do tratamento deve ocorrer até a avaliação profissional.
- Esteja atento a efeitos adversos psicológicos, como ansiedade, mau humor, alterações no sono, falta de concentração ou esquecimento, especialmente nos primeiros três meses de tratamento. Essas reações podem surgir mesmo em pacientes sem histórico prévio de problemas mentais. Notifique imediatamente o médico responsável para avaliação e manejo adequado.
- Em algumas crianças, reações adversas psicológicas ao ELX/TEZ/IVA podem se manifestar como mudanças comportamentais persistentes durante o tratamento. Sinais incluem maior disruptividade ou dificuldade de controle. Monitore e informe o médico imediatamente para avaliação.
- Informe às pessoas próximas, como amigos e familiares, que você está em tratamento com ELX/TEZ/IVA e os possíveis efeitos adversos que ele pode causar. Elas podem perceber mudanças sutis de comportamento ou humor e ajudar a identificar sintomas precocemente. Essa comunicação facilita o monitoramento conjunto e a notificação rápida ao médico.

- Consulte o seu médico o mais rápido possível caso você, alguém da sua família ou seus amigos percebam sinais ou sintomas de efeitos adversos psicológicos.

Acesse a nota informativa completa do Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP) sobre riscos associados a ELX/TEZ/IVA, incluindo dano hepático e efeitos psicológicos, disponível em: https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2025/09/DD_3438082_250925_P.pdf.

Referência: Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de consulta de productos registrados [Internet]. [citado 2026 Mar 12]. Disponível em: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

Nota da SyF: Outras entidades reguladoras notificaram efeitos adversos relacionados com ELX/TEZ/IVA. Em dezembro de 2024, a FDA publicou a decisão de alterar as informações de segurança do Trikafta, incorporando um quadro (Black Box Warning) com a advertência: “Lesão e insuficiência hepáticas induzidas por medicamentos”, para alertar sobre o risco de danos hepáticos graves e potencialmente fatais. [1].

A Agência do Reino Unido (MHRA, sigla em inglês), onde a combinação é comercializada sob o nome Kaftrio, emitiu um comunicado em maio de 2025, informando sobre o risco de efeitos adversos psicológicos em pessoas com fibrose cística tratadas com Kaftrio (ansiedade, mau humor, alterações no sono, falta de concentração e esquecimento) [2].

No Boletim sobre Segurança de Medicamentos para Uso Humano de maio de 2025, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS) informou que foram notificados casos de insuficiência hepática nos primeiros seis meses de tratamento com Kaftrio, que levaram a transplantes. Além disso, foram notificados casos de ansiedade ou insônia em pacientes tratados com Kaftrio e, em crianças pequenas de dois a cinco anos, alterações no comportamento, principalmente nos dois primeiros meses de tratamento; em alguns casos, observou-se melhora dos sintomas após a interrupção do medicamento [3].

Referências:

1. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Trikafta [Internet]. 2025 [citado 14 Out 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchange/s/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2358>
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Kaftrio (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor): risk of psychological side effects [Internet]. 2025 [citado 14 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/kaftrio-ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-risk-of-psychological-side-effects>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Mayo 2025 [Internet]. 2025 [citado 14 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-mayo-de-2025/#index-4>

Fluoroquinolonas: hipertensão intracraniana (*Fluoroquinolones: intracranial hypertension*)*Prescrire International* 2025; 34 (273): 220Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- Na base de dados francesa de farmacovigilância, foram registradas 17 notificações de hipertensão intracraniana associada ao tratamento com fluoroquinolonas, entre 1985 e 2023. Vários transtornos visuais foram relatados, incluindo um caso de cegueira. Uma mulher veio a óbito.

Em 2024, um centro regional francês de farmacovigilância identificou 17 casos de hipertensão intracraniana atribuída a fluoroquinolonas na base de dados nacional, referentes ao período de 1985 a 2023. Os pacientes (8 homens e 7 mulheres) tinham entre 7 e 77 anos, com mediana de 27 anos; cinco tinham 15 anos ou menos. Um paciente apresentava sobrepeso e dois, obesidade, com índice de massa corporal mediano de 23,8 kg/m². As fluoroquinolonas envolvidas foram *ciprofloxacino* (7 casos), *pefloxacino* (3), *levofloxacino* (2), *ofloxacino* (2), *norfloxacino* (2) e *moxifloxacino* (1), prescritas para diferentes infecções, como infecção do trato urinário, sepse pós-operatória e osteíte/osteomielite [1,2].

O tempo mediano até o início da hipertensão intracraniana após o uso da fluoroquinolona foi de 14 dias (variação: de 1 dia a 1 ano). Edema cerebral ocorreu em 3 pacientes e papiledema em 7 [2]. Nos 13 casos com desfecho conhecido, a resolução foi rápida em 11 após interrupção do antimicrobiano, por vezes com acetazolamida ou drenagem liquoriana. Cefaleia e náusea/vômito afetaram 4 pacientes; distúrbios visuais (diplopia bilateral em 2, estrabismo agudo em 1, perda visual parcial em 2) ocorreram em 4; convulsões em 2; confusão mental em 2 idosos (70 e 77 anos); e agitação/agressividade em 2 crianças (7 e 12 anos) [2].

Um caso de cegueira foi descrito em detalhes em uma paciente de 12 anos que havia tomado *pefloxacina*. Os sintomas de hipertensão intracraniana desenvolveram-se no terceiro dia de tratamento, com descontinuação da fluoroquinolona 11 dias após. Uma mulher de 31 anos veio a óbito em coma, que se desenvolveu poucas horas após a primeira dose de *ciprofloxacino*. A ressonância magnética do cérebro mostrou hipertensão intracraniana com edema cerebral difuso e herniação cerebral (sem outros detalhes fornecidos) [1,2].

A associação entre a exposição às fluoroquinolonas e a hipertensão intracraniana foi avaliada por meio de análise de desproporcionalidade caso/não caso, com dados da base francesa de farmacovigilância (a). A hipertensão intracraniana foi relatada cerca de 2,5 vezes mais frequentemente com fluoroquinolonas do que com outros medicamentos da base (razão de chances de notificação [ROR] 2,6; IC 95% 1,6-4,2) [1,2].

A hipertensão intracraniana é um efeito adverso grave mencionado nos resumos franceses das características do produto (SmPCs) para produtos que contêm *ciprofloxacino*, *levofloxacino*, *moxifloxacino*, *ofloxacino* e *pefloxacino*, mas não para produtos que contêm *norfloxacino* [3].

A hipertensão intracraniana manifesta-se predominantemente como cefaleia e perda do campo visual, com papiledema quase

sempre observado na fundoscopia. As principais complicações são transtornos visuais, que podem levar à cegueira permanente [4]. A hipertensão intracraniana é mais comum em mulheres e em pacientes com obesidade ou que ganharam peso recentemente [4,5]. O mecanismo pelo qual as fluoroquinolonas causam hipertensão intracraniana permanece desconhecido.

As fluoroquinolonas apresentam uma relação risco-benefício desfavorável em muitas infecções comuns, devido aos seus efeitos adversos, que incluem transtornos neuropsiquiátricos, danos às fibras de colágeno (distúrbios musculoesqueléticos, aneurisma e dissecação aórtica, descolamento de retina) e arritmias cardíacas (por vezes fatais) devido ao prolongamento do intervalo QT [6,7]. O risco de hipertensão intracraniana é uma das muitas razões para cautela no uso de fluoroquinolona [7].

Na Prática. Se a cefaleia ou os transtornos visuais em paciente tratado com fluoroquinolona ocorrerem ou se agravarem, é fundamental considerar a possibilidade de hipertensão intracraniana induzida pelo medicamento. A descontinuação imediata geralmente leva à regressão dos sintomas, prevenindo a cegueira.

A “análise de desproporcionalidade” é um método utilizado para gerar sinais de segurança por meio da análise de relatórios em bases de dados de farmacovigilância. Consiste em determinar a proporção de relatórios de um efeito adverso associado a um medicamento específico, em comparação com a proporção desse efeito associada a outros medicamentos (controles). Esse tipo de estudo fornece evidências de baixo nível, pois é influenciado por fatores como a motivação para notificação espontânea e o nível de exposição populacional ao medicamento (ref. 8).

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Azzouz B et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data” *Fundam Clin Pharmacol* 2024; 38 (Suppl 1): 95 (poster + abstract PS-003: full version 2 pages).
2. Hureauux A et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data review” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024; 43: 379-381.
3. ANSM “RCP-Ciflox” 11 July 2024 + “RCP-Izilox” 16 July 2024 + “RCP-Norfloxacin EG”
4. 8 June 2023 + “RCP-Oflozet” 1 July 2023 + “RCP-Tavanic” 1 July 2023 + “RCP- Peflacine” 30 November 2015.
5. Lee AG et al. “Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Clinical features and diagnosis” *UpToDate*. Disponível em: www.uptodate.com [citado 23 jan 2025].: 30 pages.
6. Chen J et al. “Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hyper-tension” *Int Ophthalmol Clin* 2014; 54 [1]: 12 pages.
7. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
8. Prescrire Rédaction “Dans l’actualité – Fluoroquinolones: des effets indésirables graves qui justifient de cibler attentivement leur utilisation” 26 July 2024.
9. Prescrire Rédaction “C’est-à-dire? Analyse dite de disproportionnalité” *Rev Prescrire* 2025; 45 (498): 276.

Fluoroquinolonas: aneurisma e dissecação da aorta (continuação) (*Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection (continued)*)
Prescrire International 2025; 34 (276): 303

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: Fluoroquinolonas, aneurisma aórtico, dissecação aórtica, uso adequado de antimicrobianos

As fluoroquinolonas apresentam risco de aneurisma e dissecação aórtica [1]. Estudos publicados em 2025 forneceram dados sobre a incidência a curto e longo prazo desse efeito adverso [2,3].

Um estudo de coorte, utilizando bancos de dados de planos de saúde alemães, comparou pacientes que receberam uma primeira prescrição de uma fluoroquinolona em monoterapia com aqueles que receberam um antimicrobiano diferente em monoterapia. Os pacientes incluídos eram adultos sem histórico de aneurisma ou dissecação arterial e que não haviam sido internados ou recebido prescrição de antimicrobiano durante o ano anterior [2]. 1.881.918 pacientes que receberam uma fluoroquinolona entre 2013 e 2019 foram pareados, com base em uma série de características relevantes, com pacientes que receberam um macrolídeo. Entre esses pacientes, 599 no grupo das fluoroquinolonas (0,032%) e 335 no grupo dos macrolídeos (0,018%) desenvolveram aneurisma ou dissecação aórtica que levou à hospitalização nos 60 dias seguintes à prescrição do antimicrobiano: razão de risco ajustada (RRa) 1,5; intervalo de confiança de 95% (IC95) 1,3-1,7 [2]. Um aumento estatisticamente significativo no risco também foi observado quando os usuários de fluoroquinolonas foram comparados com aqueles que tomavam tetraciclina (1 312 680 pacientes; RRa 1,9), penicilinas (1.888.401 pacientes; aHR 1,5), cefalosporinas (2.103.084 pacientes; RRa 1,2) ou lincosamidas (1.166.519 pacientes; RRa 1,7) [2].

Outro estudo de coorte, utilizando um banco de dados do sistema de saúde de Taiwan, incluiu 232.552 pacientes que receberam prescrição de fluoroquinolona oral ou intravenosa entre 2004 e

2010. Cada paciente foi pareado, com base em uma série de características relevantes, com um paciente controle que não recebeu prescrição de fluoroquinolona durante esse período. Em ambos os grupos, foram registrados casos de aneurisma ou dissecação aórtica diagnosticados mais de um mês após a prescrição de fluoroquinolona e até o final de 2019. Durante esse período, 1.389 usuários de fluoroquinolonas desenvolveram aneurisma ou dissecação aórtica, ou seja, 8 por 10.000 pacientes por ano de acompanhamento, contra 675 controles, ou seja, 3 por 10.000 pacientes por ano de acompanhamento (RR 1,6; IC 95% 1,5-1,8).

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

Na Prática

Os efeitos adversos graves das fluoroquinolonas, incluindo aneurisma e dissecação da aorta, além do risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, são motivos para limitar o uso desses antimicrobianos

Referências

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

Gabapentina ou pregabalina para dor neuropática em crianças: uma revisão dos seus efeitos adversos
(Gabapentin or pregabalin in neuropathic pain in children: a review of adverse effects)

Prescrire International 2025; 34 (272): 190

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- Até 2023, o banco de dados francês de farmacovigilância registrou 34 relatos de efeitos adversos em crianças tratadas com *gabapentina* ou *pregabalina* para dor neuropática (uso off-label). Metade dos casos foi grave, incluindo transtornos neurológicos, psiquiátricos, cutâneos, hematológicos ou gastrointestinais; cinco crianças apresentaram sequelas de longo prazo e uma faleceu.

A gabapentina e a pregabalina são análogos do ácido gama-aminobutírico (GABA). Estão autorizadas na França e em outros países para dor neuropática em adultos, como neuropatia diabética ou neuralgia pós-herpética. A *gabapentina* também é aprovada para certas formas de epilepsia a partir dos 6 anos [1-3]. A *pregabalina* não é autorizada para menores de 18 anos, pois o resumo europeu das características do produto (SmPC) indica ausência de evidências conclusivas de eficácia na epilepsia pediátrica e maior frequência de efeitos adversos em relação aos adultos [3].

Os efeitos adversos em crianças tratadas com gabapentina e/ou pregabalina para dor neuropática (uso off-label), registrados no banco de dados francês de farmacovigilância até março de 2023, foram descritos em uma tese de farmácia [4]. Dos 34 relatos (15 meninas e 19 meninos; idade média de 12 anos, variação 2-17 anos), a *gabapentina* isolada foi implicada em 17 casos, a *pregabalina* em 15 e a combinação em 2. Dezessete casos foram graves (10 com internação ou prolongamento hospitalar); o desfecho foi favorável em 26 crianças, 5 apresentaram sequelas de longo prazo e 1 faleceu [4].

A maioria dos 60 efeitos adversos relatados com esses medicamentos já era conhecida em adultos, incluindo: neurológicos (12 casos; 7 graves), como tontura, sonolência e ataxia; psiquiátricos (12 casos; 2 graves), como agressividade, alucinações, transtornos de humor e ideação suicida; cutâneos (7 casos; 2 graves), como erupções e bolhas cutâneas; sistêmicos (5 casos; 4 graves), como edema periférico e síncope;

hematológicos (5 casos; todos graves), como agranulocitose e eosinofilia; gastrintestinais/hepáticos (6 casos; 3 graves), como pancreatite aguda e colestase; oculares (3 casos), como perda de acuidade visual e diplopia; cardíacos (2 casos de taquicardia; 1 grave); e enurese em adolescente de 12 anos [4].

Outros casos incluíram envenenamento (1 grave por overdose), erro de dose, dispensação de medicamento incorreto e administração inadequada (sem detalhes) [4].

Nos casos com dados disponíveis, os efeitos adversos surgiram após aumento da dose e regrediram com sua redução ou descontinuação [4]. Ademais, o contexto de “vigilância de dependência” registrou cerca de 200 relatos de *gabapentina* ou *pregabalina* em crianças, incluindo abuso e overdose intencional [4].

Inibidores de BRAF: uveíte (*BRAF inhibitors: uveitis*)

Prescrire International 2025; 34 (274): 248

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: Inibidores de BRAF, antineoplásico, uveíte, *vemurafenibe*, *Zelboraf*[®], *dabrafenibe*, *Tafinlar*[®], *Finlee*[®], *dabrafenibe* + *trametinibe*, *Mekinist*[®], *Spexotras*[®], alterações visuais, câncer de pulmão, melanoma

Em 2024, um estudo coreano que utilizou bancos de dados de saúde da Coreia do Sul investigou o risco de uveíte não infecciosa associada à exposição a um medicamento antineoplásico da classe dos inibidores de BRAF: *vemurafenibe* (*Zelboraf*[®]), *dabrafenibe* (*Tafinlar*[®], *Finlee*[®]) ou *dabrafenibe* + *trametinibe* (*Mekinist*[®], *Spexotras*[®]) [1].

O estudo incluiu pacientes tratados por câncer de pulmão ou melanoma. Os 396 pacientes expostos a um inibidor de proteína quinase B-Raf serina/treonina quinase (B-RAF) foram comparados a um grupo de controle que não havia sido exposto a um medicamento dessa classe. Entre o grupo de controle, 22.474 pacientes haviam recebido um inibidor de ponto de controle imunológico e 54.453 pacientes haviam recebido quimioterapia citotóxica. Em alguns casos, a quimioterapia citotóxica foi combinada com outro tratamento [1].

Durante o primeiro ano de exposição, a incidência cumulativa de uveíte foi de 2,3% nos pacientes expostos a um inibidor de BRAF, contra 0,35% naqueles expostos a um inibidor de ponto de controle imunológico e 0,33% naqueles que receberam

Neurolépticos atípicos. Disfunção sexual induzida por medicamentos em mulheres (*Drug-induced sexual dysfunction in women*)

Prescrire International 2025; 34 (275): 275

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: Disfunção sexual feminina, neurolépticos atípicos; *aripiprazol*, *risperidona*, *olanzapina*, *quetiapina*, antiepilépticos e disfunção sexual, fármacos análogos às anfetaminas, *bupropiona*, *metilfenidato*, antiparkinsonianos e disfunção sexual; *amantadina*, *apomorfina*, *levodopa*, *ropinirol*, *certolizumab pegol*, *erenumab*, *galcanezumabe*; *lítio*; *donepezila*

Na Prática

Vários efeitos adversos descritos em crianças não constam nas SmPCs de *gabapentina* ou *pregabalina*, embora também ocorram em adultos: enurese, eosinofilia, colestase e erupção cutânea [1-3]. Para definir seus perfis de segurança, é essencial notificar efeitos adversos aos centros de farmacovigilância, especialmente em pediatria. Relatos de abuso e overdose intencional devem orientar a avaliação do uso off-label para dor neuropática infantil.

Revisão da literatura até 3 de dezembro de 2024

1. Prescrire Rédaction. *Gabapentine et prégabaline. Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.
2. ANSM. RCP-Neurontin. 13 dez 2024.
3. European Commission. SmPC-Lyrica. 19 dez 2024.
4. Carañana A. Étude descriptive des effets indésirables des gabapentinoïdes dans la base nationale de pharmacovigilance utilisés hors AMM chez l'enfant dans les douleurs neurogènes. Tese Farmácia n° 2023/TOU3/2123. Toulouse; 2023. 132 p.

quimioterapia citotóxica. O risco de uveíte não infecciosa foi 7,5 vezes maior com um inibidor de BRAF do que com quimioterapia citotóxica (intervalo de confiança de 95% [IC95] 3,8-14,7) [1].

Em uma análise na qual os pacientes serviram como seu próprio grupo de controle, o risco de desenvolver uveíte foi 3,7 vezes maior durante o ano seguinte ao início do tratamento com um inibidor de BRAF do que durante o ano anterior ao início do tratamento (IC 95% 1,1-13,4) [1].

Na Prática

Este estudo fornece informações adicionais sobre a incidência de uveíte associada aos inibidores de BRAF, que é um efeito adverso conhecido desses medicamentos [2]. É importante informar os pacientes sobre a importância do acompanhamento oftalmológico e incentivá-los a procurar orientação médica imediatamente caso surjam distúrbios visuais.

Referências

1. Jung H et al. “Real-world incidence of incident noninfectious uveitis in patients treated with BRAF inhibitors: A nationwide clinical cohort study” *Am J Ophthalmol* 2024; 267: 142-152.
2. Prescrire Rédaction “Anti-BRAF: *vémurafénib*, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

- Este é um trecho de um artigo publicado em nossa edição francesa, no qual compilamos os principais dados sobre medicamentos que apresentam risco de disfunção sexual nas mulheres.

Nas mulheres, os problemas relacionados à função sexual, sejam eles permanentes ou transitórios, aumentam com a idade e com o agravamento do estado de saúde. Em todo o mundo, cerca de

40% das mulheres relatam disfunção sexual, envolvendo principalmente redução do desejo sexual, diminuição da excitação ou dificuldade em atingir o orgasmo. Esses transtornos prejudicam a qualidade de vida. A dor, seja sentida durante ou fora da relação sexual, também pode afetar a atividade sexual [1-4].

Nas mulheres, quais são os principais medicamentos que apresentam risco de disfunção sexual? Estes são os principais dados compilados a partir de nossa revisão da literatura. Porém, alguns estudos excluem mulheres que não mantêm atividade sexual, o que limita os dados disponíveis, especialmente no caso de mulheres cujos problemas sexuais constituem um obstáculo à formação de relações sexuais [1].

Muitos medicamentos psicotrópicos estão associados ao aparecimento de disfunções sexuais. A maioria dos antidepressivos apresenta risco de diminuição do desejo sexual (que, por vezes, persiste após a interrupção do tratamento), secreta vaginal e priapismo clitoriano. Também foram relatados casos de diminuição do desejo sexual e anorgasmia com o uso de neurolépticos. Por outro lado, a perda de controle do comportamento sexual tem sido relatada com neurolépticos “atípicos” (aripirazol, risperidona, olanzapina ou quetiapina), antiepilépticos e medicamentos similares às anfetaminas (bupropiona, metilfenidato), às vezes em crianças (ver também “Transtornos de controle de impulsos induzidos por medicamentos: uma visão sobre os efeitos devastadores na vida dos pacientes”, pp. 273-274) [5].

Um desequilíbrio hormonal ou insuficiência de hormônios sexuais relacionada ao uso de anticoncepcionais ou antiestrogênicos acarreta o risco de diminuição do desejo sexual e

secura vaginal. Os hormônios tireoidianos, assim como os medicamentos que podem causar disfunção tireoidiana, também são suscetíveis de reduzir o desejo sexual [5].

Os medicamentos antiparkinsonianos (*amantadina*, *apomorfina*, *levodopa*, *ropinirol*, etc.) apresentam risco de transtornos do controle dos impulsos, incluindo perda de controle do comportamento sexual (ver também pp. 273-274). Eles também podem causar ou agravar a secreta vaginal [5].

Os medicamentos que baixam a pressão arterial (inibidores da ECA, betabloqueadores, diuréticos, etc.) também podem reduzir o desejo sexual (5). Outros medicamentos associados ao aparecimento da disfunção sexual incluem, em particular: imunossupressores, incluindo inibidores do TNF-alfa, como o certolizumabe pegol; inibidores do CGRP usados no tratamento da enxaqueca, como o erenumabe e o galcanezumabe; lítio; donepezila; e medicamentos que causam ou agravam a depressão, como os retinóides ou a *vareniclina* [5].

Referências

- Shifren JL et al. “Overview of sexual dysfunction in females: Epidemiology, risk factors, and evaluation” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 April 2025: 38 pages.
- Clayton AH and Valladares Juarez EM “Female sexual dysfunction” *Med Clin North Am* 2019; 103 (4): 681-698.
- Davis SR et al. “Sexual dysfunction in women” *N Engl J Med* 2024; 391 (8): 736-745.
- Anand M et al. “Female sexual pain: Differential diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 18 November 2024: 37 pages.
- Prescrire Rédaction “Troubles sexuels d’origine médicamenteuse chez les femmes” *Rev Prescrire* 2025; 45 (500): 434-440.

Neurolépticos em crianças: discinesia tardia (*Neuroleptics in children: tardive dyskinesia*) *Prescrire International* 2025; 34 (275): 275-276

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: Neurolépticos em crianças, discinesia tardia na infância causada por medicamentos antidopaminérgicos

Em 2024, uma equipe britânica publicou uma revisão sistemática que analisou o risco de discinesia tardia em crianças que tomavam um neuroléptico. Até janeiro de 2024, foram identificados 13 estudos de coorte, envolvendo um total de 13.215 crianças e adolescentes [1].

De acordo com esses estudos, a prevalência de discinesia tardia em crianças expostas a um neuroléptico variou entre 5% e 20%. Os transtornos geralmente surgiram após mais de um ano de tratamento.

As taxas de prevalência obtidas retrospectivamente a partir de bancos de dados de saúde foram mais baixas (cerca de 1%) do que as relatadas em estudos de acompanhamento de pacientes, indicando que esse efeito adverso pode ser ignorado, mal reconhecido, codificado incorretamente ou, de alguma forma, subdiagnosticado [1].

Os fatores de risco comprovados para o aparecimento da discinesia tardia foram doses altas e longos períodos de exposição. Os neurolépticos de “primeira geração” pareciam

estar associados ao transtorno com mais frequência do que os neurolépticos “atípicos” mais recentes; no entanto, o fato de estes últimos terem a “reputação” de estarem menos frequentemente associados ao transtorno pode ter influenciado a probabilidade de o transtorno ser registrado nas bases de dados [1].

A discinesia tardia refere-se ao espectro de transtornos incapacitantes caracterizados por movimentos involuntários repetitivos. A discinesia orofacial grave causa desfiguração e pode afetar a fala, a alimentação, a deglutição ou a respiração. Esses transtornos raramente são reversíveis, e não há tratamento satisfatório conhecido. A discinesia tardia é um transtorno exclusivamente induzido por medicamentos, associado principalmente a fármacos com ação antidopaminérgica, como os neurolépticos, sejam eles utilizados como antipsicóticos, antieméticos, anti-histamínicos ou para outros fins. A discinesia tardia frequentemente se desenvolve no momento da redução da dose ou após a descontinuação do medicamento causador, o que geralmente resulta no agravamento dos sintomas [2,3].

Na Prática,

A discinesia tardia afeta o rosto e tem um impacto negativo duradouro na vida cotidiana e nas relações sociais. Em geral,

tende a piorar, em vez de regredir, na descontinuação do neuroléptico. Esse risco é mais um motivo para evitar o uso de neurolépticos. Porém, ao considerar a prescrição de um neuroléptico para o tratamento antipsicótico, esse risco deve ser levado em conta e explicado aos pacientes e seus cuidadores.

Progestágenos e meningioma: desogestrel também (*Progestogens and meningioma: desogestrel, too*)
Prescrire International 2025; 34 (275): 276

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: Progestágenos, meningioma, desogestrel, ciproterona, clormadinona, nomegestrol, medrogestona, medroxiprogesterona e promegestona

Vários progestágenos aumentam o risco de meningioma: *ciproterona, clormadinona, nomegestrol, medrogestona, medroxiprogesterona e promegestona* [1].

O grupo científico francês Epi-Phare estudou o risco de meningioma associado a dois outros progestágenos amplamente utilizados na França para a anticoncepção oral regular: *desogestrel* 75 microgramas; e *levonorgestrel* 30 microgramas (isolado) ou *levonorgestrel* 50, 100, 125 ou 150 microgramas, combinado com *etinilestradiol* [2].

Foi realizado um estudo de caso-controle utilizando informações do Sistema Nacional de Dados de Saúde da França (SNDS). As 8.391 mulheres que foram submetidas a cirurgia para tratamento de um meningioma pela primeira vez entre 2020 e 2023, e que não tinham histórico de gravidez nos três anos anteriores, foram definidas como os “casos”. Elas foram comparadas a 83.910 mulheres definidas como “controles”, que tinham a mesma idade e residiam na mesma região geográfica da França, mas que não apresentavam meningioma.

Cada caso foi emparelhado com 10 controles. Entre as mulheres submetidas a cirurgia para meningioma, 3,4% haviam usado 75 microgramas de *desogestrel*, 1,9% uma combinação de *levonorgestrel* + *etinilestradiol* e 0,2% apenas *levonorgestrel* [2].

A exposição ao *levonorgestrel*, isoladamente ou em combinação com *etinilestradiol*, não foi associada ao aumento estatisticamente significativo do risco de meningioma (2). Em contrapartida, observou-se uma taxa maior de meningioma intracraniano tratado cirurgicamente com *desogestrel* 75 microgramas: razão de chances (RC) 1,25; intervalo de confiança de 95% (IC95) 1,10-1,42. Esse risco tornou-se estatisticamente significativo após 5 anos de uso de *desogestrel*, com um caso adicional ocorrendo em aproximadamente cada 17.000 mulheres que usaram *desogestrel* por 5 anos [2].

Referências

1. Besag FM et al. “Tardive dyskinesia with antipsychotic medication in children and adolescents: A systematic literature review” *Drug Saf* 2024; 47: 1095- 1126.
2. Deik A et al. “Tardive dyskinesia: Etiology, risk factors, clinical features and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 9 January 2025: 25 pages.
3. Prescrire Rédaction “Fiche E12m. Dyskinésies tardives médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Os fatores de risco identificados neste estudo foram: idade igual ou superior a 45 anos e exposição, nos 6 anos anteriores, a pelo menos um dos outros progestágenos conhecidos por aumentar o risco de meningioma [2]. Consequentemente, a partir de março de 2025, a Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos e Produtos de Saúde (ANSM) recomendou a realização de uma ressonância magnética cerebral:

– Em mulheres que utilizam desogestrel como anticoncepcional e que apresentem sinais sugestivos de meningioma, tais como cefaleia persistente, distúrbios visuais, fraqueza muscular, distúrbios do equilíbrio, transtornos da linguagem, perda de memória ou epilepsia de início recente ou agravamento;

– No início do tratamento anticoncepcional com desogestrel em mulheres que tenham sido previamente expostas, por mais de um ano, a um ou mais dos progestágenos já conhecidos por apresentarem risco de meningioma; em mulheres que utilizam um anticoncepcional oral contendo 150 microgramas de desogestrel por comprimido; e naquelas com um implante anticoncepcional contendo etonogestrel, um metabólito ativo do desogestrel [1].

Na Prática, o desogestrel passa a integrar a lista de progestágenos que apresentam risco de meningioma. Caso seja diagnosticado um meningioma associado à exposição a progestágenos, o medicamento deve ser suspenso para permitir a estabilização ou mesmo a regressão do tumor, reduzindo assim a probabilidade de necessidade de cirurgia.

Referências

1. Prescrire Rédaction “Médrogestone, médroxyprogestérone, promégestone: surveillance par IRM cérébrale en raison du risque de méningiome” *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 423-424.
2. Roland N et al. “Contraception orale progestative et risque de méningiome intracrânien: une étude cas-témoins à partir des données du système national des données de santé (SNDS)” 19 December 2024: 86 pages

Sulfonamidas, cefalosporinas, nitrofurantoína: reações adversas cutâneas graves*(Sulfonamides, cephalosporins, nitrofurantoin: severe cutaneous adverse reactions)**Prescrire International 2025; 34 (272): 192*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Uma equipe canadense conduziu um estudo de caso-controle para avaliar o risco de reações adversas cutâneas graves associadas a diversos antimicrobianos [1].

Utilizando bancos de dados canadenses de saúde, foi estabelecida uma coorte composta por mais de 3 milhões de pacientes com 66 anos ou mais que receberam pelo menos um antimicrobiano oral entre 2002 e 2022. Nessa coorte, foram identificados 21.758 pacientes que apresentaram uma reação cutânea severa, levando a uma consulta no pronto-socorro ou internação, dentro de 60 dias após o preenchimento de uma receita de antimicrobiano oral, ou seja, cerca de 7 casos por 1.000 pacientes expostos. O tempo médio para o início da reação cutânea após o preenchimento da receita de antimicrobiano foi de 14 dias. 2.852 (13%) desses pacientes foram internados, com uma permanência mediana de 6 dias. Cinquenta pacientes foram diagnosticados com síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. 273 pacientes foram tratados em uma unidade de terapia intensiva ou unidade de tratamento de queimaduras. 150 dos pacientes internados morreram no hospital, incluindo 10 como resultado da síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica [1].

Cada caso foi comparado com quatro controles da coorte que receberam antimicrobianos, mas não desenvolveram uma reação

cutânea de severa gravidade, o que gerou um grupo de 87.025 controles. Tanto nos casos quanto nos controles, o antimicrobiano foi prescrito por um período com mediana de sete dias [1].

O risco de reações cutâneas severas pareceu ser menor com macrolídeos, como *azitromicina* ou *claritromicina*. Após o ajuste, o risco de desenvolver uma reação cutânea severa pareceu ser pelo menos duas vezes maior com sulfonamidas, cefalosporinas e nitrofurantoína do que com macrolídeos. Os resultados foram semelhantes quando a análise se limitou a pacientes internados [1].

Na Prática. Numerosos antimicrobianos expõem os pacientes ao risco de reações adversas cutâneas severas, algumas das quais requerem tratamento em terapia intensiva e podem até ser fatais. O nível de risco varia entre os medicamentos. É prudente interromper o tratamento se ocorrer uma reação cutânea e rever a necessidade do tratamento e a escolha do antimicrobiano

Referências

1. Lee Ey et al. "Oral antibiotics and risk of serious cutaneous adverse drug reactions" JAMA 2024; online + suppl.: 15 pages.

Transtornos do controle de impulsos induzidos por medicamentos: uma análise dos efeitos devastadores na vida dos pacientes*(Drug-induced impulse control disorders: an insight into the devastating effects on patients' lives)**Prescrire International 2025; 34 (275): 273-274*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: Transtornos do controle dos impulsos induzidos por medicamentos, *pramipexol*, *aripiprazol*, hipersexualidade, compras compulsivas, hiperfagia, cleptomania, tricotilomania, comportamentos de acumulação, problemas conjugais, ciúmes delirantes

- Uma análise dos relatos de reações adversas a medicamentos envolvendo *pramipexol* ou *aripiprazol*, registrados no banco de dados de farmacovigilância dos EUA, mostrou que 7,5% e 4,5% dos relatos, respectivamente, incluíam um transtorno de controle de impulsos, como vício em jogos de azar, hipersexualidade, impulsividade, compras compulsivas ou hiperfagia.
- Cerca de 60% das notificações relacionadas ao *pramipexol* foram enviadas por pacientes. No caso do *aripiprazol*, 40% dos relatos foram apresentados por pacientes e cerca de 30% por advogados dos pacientes. Adicionalmente, esses relatos descreviam o impacto familiar e social na vida dos pacientes: problemas conjugais, divórcio, falência, desemprego, falta de moradia, gravidez indesejada, doenças sexualmente transmissíveis, ciúme delirante, etc.
- Esses dados oferecem uma visão sobre os efeitos devastadores que os transtornos de controle de impulsos podem ter na vida dos pacientes e das pessoas ao seu redor. Ao lidar com um paciente em quem tal transtorno se desenvolveu ou se agravou,

é útil considerar a possibilidade de que um medicamento seja o responsável, uma vez que pode ser possível alterar o tratamento e limitar suas consequências prejudiciais.

Os primeiros medicamentos reconhecidos como causadores de transtornos do controle dos impulsos foram os agonistas da dopamina, seguidos, mais recentemente, pelos neurolépticos que são agonistas parciais da dopamina, como o *aripiprazol* [1-3].

Os transtornos de controle de impulsos provocados por essas drogas incluem o vício em jogos de azar, a hipersexualidade, o consumo compulsivo, a hiperfagia, a cleptomania (roubo compulsivo), a tricotilomania (arrancamento compulsivo de cabelos) e a acumulação compulsiva. Esses comportamentos têm efeitos prejudiciais, por vezes graves, nas relações sociais e familiares dos pacientes e, de maneira mais geral, em seu bem-estar físico e mental [1-3].

Em 2024, uma equipe de pesquisa investigou as manifestações e consequências dos transtornos do controle de impulsos induzidos pelo agonista da dopamina *pramipexol* e pelo neuroléptico *aripiprazol* [1,4]. Uma análise detalhada dos relatos no banco de dados de farmacovigilância dos EUA. Os autores analisaram relatos de efeitos adversos atribuídos ao *pramipexol* ou ao *aripiprazol*, registrados no banco de dados de farmacovigilância dos EUA entre 2004 e 2022. Primeiramente, eles pesquisaram

esse banco de dados utilizando termos padronizados do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), a terminologia médica utilizada pelas principais agências regulatórias de medicamentos e sistemas de farmacovigilância [5]. 7,5% dos relatos (2.066 casos) envolvendo pramipexol e 4,5% (3.609 casos) envolvendo aripiprazol incluíram um transtorno de controle de impulsos, em particular vício em jogos de azar, hipersexualidade, impulsividade, compras compulsivas, hiperfagia, estereotipia ou acumulação compulsiva [4]. Esses transtornos de controle de impulsos ocorreram principalmente em homens. 55% dos casos relatados com pramipexol e 75% dos casos relatados com aripiprazol foram graves [4].

Consequências sociais, familiares, físicas e mentais. Os autores analisaram então os relatórios originais, antes da codificação MedDRA, a fim de examinar mais detalhadamente o vocabulário utilizado [4]. 57% dos relatórios envolvendo pramipexol foram apresentados por pacientes, enquanto 40% dos relatórios envolvendo aripiprazol foram apresentados por pacientes e 34% por advogados dos pacientes [4].

Adicionalmente, os efeitos adversos aos quais havia sido atribuído um código MedDRA foram descritos. Esses relatos descreviam seu impacto nas condições de vida dos pacientes. Foram realizadas várias análises sucessivas com o objetivo de identificar as principais consequências prejudiciais desses efeitos adversos [4]. No grupo do pramipexol, surgiram 56 tipos de efeitos adversos associados tanto a transtornos de controle de impulsos quanto às suas consequências, por exemplo: transtornos obsessivo-compulsivos (TOC), comportamentos anormais, sintomas relacionados ao estresse, hiperfagia, piromania. As consequências identificadas foram sofrimento emocional, depressão, pensamentos suicidas, tentativas de suicídio e dificuldades financeiras [4].

No grupo tratado com aripiprazol, surgiram 107 tipos de efeitos adversos, tais como: furto, hiperfagia, ciúme delirante e

piromania. As consequências identificadas foram dificuldades financeiras, perda do emprego, lesões, falência, divórcio, falta de moradia e problemas conjugais [4].

Os autores observaram vários tipos de consequências, com base em análises estatísticas. No caso do aripiprazol, constataram: divórcio, falência, perda do emprego e situação de rua; hipersexualidade, gravidez indesejada e doenças sexualmente transmissíveis; e hiperfagia e transtornos metabólicos. No caso do pramipexol, constataram: hipersexualidade, ciúme delirante, alucinações e problemas conjugais [4].

Na Prática

Esta análise detalhada e aprofundada dos relatórios de farmacovigilância revela a realidade que se esconde por trás dos termos simplistas utilizados nas bases de dados e nos resumos das características do medicamento (SmPCs): efeitos devastadores na vida dos pacientes e das pessoas ao seu redor. Essa é mais uma razão para ouvir atentamente os pacientes e as dificuldades que enfrentam em decorrência de comportamentos que não conseguem ou não conseguem mais controlar; assim como para investigar as causas da situação e questionar-se se um medicamento poderia ser o responsável.

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Atypical neuroleptics: compulsive disorders” *Prescrire Int* 2014; **23** (146): 43-44.
2. Prescrire Editorial Staff “Drugs can trigger pathological gambling” *Prescrire Int* 2002; **11** (57): 16.
3. Prescrire Editorial Staff “Aripiprazole + another neuroleptic: pathological impulses and psychotic disorders” *Prescrire Int* 2018; **27** (191): 71.
4. Fusaroli M et al. “Unveiling the burden of drug-induced impulsivity: A network analysis of the FDA Adverse Event Reporting System” *Drug Saf* 2024; **47**: 1275-1292 + Suppl 32 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “MedDRA and pharmacovigilance: a complex and little evaluated tool” *Prescrire Int* 2016; **25** (175): 247-250.

Interações

A associação entre medicamentos antineoplásicos e inibidores da bomba de prótons está relacionada a uma sobrevivência mais curta (*Antineoplastic drugs + PPIs: shorter survival*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 186-187

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- De acordo com um grande estudo realizado com pacientes com câncer de pulmão, no período de 2011 a 2021, utilizando dados de seguros de saúde franceses, a exposição concomitante a um inibidor da bomba de prótons (IBP) e a um inibidor da tirosina quinase do EGFR — como afatinibe, erlotinibe, gefitinibe ou osimertinibe — está associada a uma sobrevivência mais curta.
- Uma revisão sistemática com meta-análises comparou a sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas expostos a vários medicamentos quimioterápicos antineoplásicos — administrados por via oral ou parenteral, combinados ou não com um IBP. A exposição concomitante a um medicamento antineoplásico e a um IBP foi associada a uma sobrevivência mais curta.
- Uma revisão sistemática com meta-análises em rede de oito análises pós-hoc de ensaios clínicos produziu resultados consistentes em pacientes com vários tipos de câncer em estágio avançado tratados com quimioterapia ou imunossupressores da classe dos inibidores de pontos de controle imunológico. Resultados semelhantes foram observados com a combinação de um IBP e vários inibidores antineoplásicos de quinase: inibidor da quinase BRAF, inibidor MEK ou inibidores CDK4/CDK6.
- Na prática, o uso prolongado de um IBP acarreta risco de efeitos adversos graves — especialmente quando mantido por mais de um mês e em pacientes frágeis, como os com câncer. Isso justifica evitar a prescrição rotineira de IBPs nessa situação, salvo indicação clara de necessidade.

No início de 2019, uma análise retrospectiva europeia, com dados de dois ensaios clínicos *de pazopanibe* — medicamento citotóxico inibidor de múltiplas tirosina quinases —, em pacientes com sarcoma de tecido mole, observou sobrevivência mais curta quando associado a um IBP ou a um antagonista do receptor H2 da histamina [1].

Em 2024, um estudo de coorte com a base de dados do seguro de saúde obrigatório da França (SNDS) — incluindo cerca de 34.000 pacientes expostos a um inibidor da tirosina quinase do EGFR — demonstrou aumento na mortalidade com exposição concomitante a um IBP [2].

No início de 2025, quais são os principais dados de avaliação sobre o risco de mortalidade excessiva com a exposição concomitante a um medicamento antineoplásico e um IBP? Em que medida esses dados ajudam na tomada de decisão na área da saúde?

Um grande estudo de coorte em pacientes expostos a um inibidor da tirosina quinase do EGFR. O estudo de coorte francês resumido acima incluiu 34.048 pacientes com câncer de pulmão aos quais um inibidor da tirosina quinase do EGFR foi prescrito pela primeira vez entre 2011 e 2021. Pacientes aos quais múltiplos medicamentos desse tipo foram prescritos foram excluídos, assim como aqueles que faleceram dentro de 30 dias após a primeira prescrição. Desses, 26.133 (76,8%) foram expostos ao *erlotinibe*, 3.356 (9,9%) ao *osimertinibe*, 3.142 (9,2%) ao *gefitinibe* e 1.417 (4,2%) ao *afatinibe*.

Para cada paciente, a duração cumulativa da exposição ao medicamento foi estimada com base nas datas de dispensação, nas quantidades dispensadas e na dose diária definida (DDD) estabelecida pelo do Centro Colaborador para Metodologia de Estatística de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os autores determinaram, então, o número de dias de exposição concomitante a um IBP e a um inibidor antineoplásico do EGFR como proporção dos dias de exposição ao inibidor do EGFR [2].

No geral, pacientes com exposição concomitante a um IBP em 20% ou mais dos dias de uso do inibidor do EGFR apresentaram maior risco de morte do que os demais, com relação de risco (HR, *hazard ratio*) de 1,6 (diferença estatisticamente significativa). Esse risco variou de 1,45 (IC 95% 1,4-1,5) com 10% de exposição concomitante a 2,2 (IC 95% 2,1-2,3) com 80% de exposição concomitante.

Sobrevivência mais curta após exposição concomitante a um IBP e vários medicamentos antineoplásicos. Várias revisões sistemáticas com meta-análises produziram resultados consistentes com os deste estudo de coorte; outros estudos de coorte demonstraram efeitos semelhantes com medicamentos antineoplásicos que inibem as quinases BRAF, MEK ou CDK4/CDK6 [3-8].

Em 2022, uma equipe taiwanesa publicou uma revisão sistemática com meta-análises de 14 estudos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado recebendo quimioterapia oral ou parenteral, expostos ou não a um IBP [3]. A maioria envolveu quimioterapia baseada em inibidores da tirosina quinase do EGFR (*dacomitinibe*, *erlotinibe* ou *gefitinibe*)

ou inibidores de pontos de controle imunológico para PD-1 (*nivolumabe* ou *pembrolizumabe*) ou PD-L1 (*atezolizumabe*).

Apenas alguns estudos incluíram agentes quimioterápicos citotóxicos. A maioria era de estudos de coorte retrospectivos, além de análises pós-hoc de dados de ensaios clínicos com antineoplásicos. No geral, a sobrevivência foi menor em pacientes com exposição concomitante a um IBP e a um antineoplásico do que naqueles sem essa exposição, com HR de 1,4 (IC 95% 1,2-1,5). Os resultados foram semelhantes no subgrupo com inibidor oral da tirosina quinase do EGFR (HR 1,5; IC 95% 1,2-1,8) e no subgrupo com inibidor PD-1/PD-L1 parenteral (HR 1,4; IC 95% 1,2-1,7) [3].

Uma revisão sistemática com meta-análises em rede de oito análises pós-hoc de ensaios clínicos (uma das quais foi incluída na meta-análise descrita acima) comparou a duração da sobrevivência em pacientes com vários tipos de câncer avançado tratados com inibidores de pontos de controle imunológico ou quimioterapia, alguns dos quais também receberam IBP concomitantemente [4]. Os resultados foram consistentes com os da meta-análise de 2022 e reduziram estatisticamente significativamente a sobrevivência em pacientes expostos concomitantemente a um IBP e a um antineoplásico.

Adicionalmente, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo francês em 192 pacientes com melanoma metastático que foram expostos a um inibidor da quinase BRAF (*vemurafenibe* ou *dabrafenibe*), isoladamente ou em combinação com um inibidor da MEK (*trametinibe* ou *cobimetinibe*). O acompanhamento mediano foi de 46 meses. Considerou-se que os pacientes foram expostos a um IBP se lhes tivesse sido prescrito um IBP durante o mês anterior ou os 3 meses após o início do tratamento com esses medicamentos antineoplásicos. Esses pacientes tiveram uma mediana de sobrevivência de 2 anos, em comparação com mais de 5 anos para os pacientes não expostos a um IBP (HR 2,4; IC 95% 1,6-3,6). Neste estudo, a exposição concomitante a um IBP foi frequentemente associada à exposição a outros medicamentos (neurolépticos, corticosteroides, opioides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, etc.), mas a diferença na sobrevivência foi muito mais acentuada com a exposição concomitante a um IBP quando comparada a outros medicamentos [5].

Resultados geralmente consistentes foram observados em dois estudos em pacientes com câncer de mama metastático, acompanhados por mais de 3 meses, expostos aos inibidores antineoplásicos CDK4/6 *palbociclibe* (155 pacientes) ou *ribociclibe* (148 pacientes) [6,7].

Por fim, um estudo com banco de dados do seguro de saúde francês incluiu 1.028 pacientes com melanoma metastático recebendo inibidor da quinase BRAF ou da MEK. Nesse estudo, 361 pacientes foram expostos concomitantemente a um IBP nos primeiros meses de tratamento com o antineoplásico. A mortalidade pareceu maior com essa exposição, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (HR ponderado 1,1; IC 95% 0,9-1,4). [8].

Vários mecanismos foram propostos para explicar o aumento da mortalidade associado ao uso prolongado de IBP, como infecções, fraturas e hiponatremia [9].

Estudos revelaram aumento da mortalidade em usuários de IBP versus antagonistas H2, para tratamentos acima de um mês [9,10]."

Alguns medicamentos antineoplásicos de via oral são bases fracas e, portanto, não se dissolvem completamente em um pH superior a 6,5. A sua biodisponibilidade, ou seja, a fração da dose administrada que chega à circulação sistêmica, depende do pH gástrico. Ao aumentar o pH gástrico, os IBPs reduzem a absorção gastrointestinal e, conseqüentemente, os efeitos desses medicamentos antineoplásicos, incluindo os inibidores da tirosina quinase [10,12].

Outro mecanismo proposto é a alteração da microbiota intestinal induzida pelo IBP, que exerce inúmeras funções, incluindo as metabólicas [3,13,14]."

"Em resumo, IBPs não só acarretam riscos de efeitos adversos específicos — capazes de reduzir a sobrevivência dos pacientes —, como também parecem comprometer a eficácia de antineoplásicos via múltiplos mecanismos não totalmente esclarecidos até meados de 2025."

Na Prática. Em meados de 2025, sabe-se que os IBPs apresentam risco de efeitos adversos graves e aumento da mortalidade em comparação com os antagonistas dos receptores H2 da histamina, especialmente quando administrados por mais de um mês. As evidências de estudos publicados de que a sobrevivência é mais curta em pacientes expostos concomitantemente a um medicamento antineoplásico e a um IBP destacam a necessidade de extremo cuidado. Isso é motivo suficiente para evitar a prescrição rotineira de IBPs nessa situação, na ausência de sintomas graves e persistentes que justifiquem seu uso [15].

Quando um paciente com câncer está tomando um IBP há várias semanas e está prestes a iniciar o tratamento com um medicamento antineoplásico, é importante planejar uma redução gradual e paulatina da dose do IBP até a suspensão completa, a fim de evitar a hipersecreção ácida de rebote [16]. Quando um paciente está tomando um medicamento antineoplásico oral cuja absorção gastrointestinal é sensível ao pH gástrico, é aconselhável evitar também antagonistas do receptor H2 da histamina. Se as medidas não farmacológicas forem insuficientes para aliviar os sintomas gastroesofágicos, uma opção é usar um

antiácido, como *bicarbonato de sódio*, *carbonato de cálcio* ou *sais de magnésio*, administrado quando os sintomas surgirem. Porém, os pacientes devem ser orientados a evitar tomar outros medicamentos dentro de 2 horas após a ingestão do antiácido, uma vez que os antiácidos frequentemente reduzem a absorção gastrointestinal de antineoplásicos ou outros medicamentos [9].

Pesquisa da Literatura até 5 de dezembro de 2024

1. Prescrire Rédaction. Pazopanib + IPP ou antihistaminique H2: survie plus courte. *Rev Prescrire*. 2019;39(430):586.
2. Bordet C, et al. Deleterious association between proton pump inhibitor and protein kinase inhibitor exposure and survival for patients with lung cancer: a nationwide cohort study. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;39. Online: 8 p. + supplementary files: 8 p.
3. Wei N, et al. The association between proton pump inhibitor use and systemic anti-tumour therapy on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022. Online: 12 p. + correction: 1 p.
4. Chang Y, et al. The association between baseline proton pump inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and chemotherapy: a systematic review with network meta-analysis. *Cancers*. 2023;15(284). Online: 19 p. + supplementary file: 64 p.
5. Ramel E, et al. Clinical impact of proton pump inhibitors and other co-medications on advanced melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors. *Eur J Cancer*. 2024;197. Online: 6 p. + supplement: 8 p.
6. Eser K, et al. Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. *BMC Cancer*. 2022;22. Online: 10 p.
7. Çağlayan D, et al. The effect of concomitant use of proton pump inhibitors with CDK 4/6 inhibitors on survival in metastatic breast cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(2):243-248.
8. Poizeau F, et al. The concomitant use of proton pump inhibitors and BRAF/MEK inhibitors in metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2023;188(4):482-490.
9. Prescrire Editorial Staff. Proton pump inhibitors: increased mortality. *Prescrire Int*. 2019;28(200):13-15.
10. Prescrire Rédaction. Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.
11. Prescrire Rédaction. Biodisponibilité d'un médicament pris par voie orale. *Rev Prescrire*. 2022;42(463):349.
12. Prescrire Rédaction. Antihistaminiques H2. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.
13. Prescrire Editorial Staff. The intestinal flora: proven metabolic functions. *Prescrire Int*. 2018;27(194):156.
14. Meriggi F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature. *Tumori*. 2022;108(3):204-212.
15. Prescrire Rédaction. Reflux gastro-œsophagien chez un adulte. *Premiers Choix Prescrire*. Updated June 2022: 5 p.
16. Prescrire Rédaction. Arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

***Ipilimumab + nivolumab* como tratamento de primeira linha para melanoma inoperável ou metastático: não se demonstrou que prolongue a sobrevida**

(Ipilimumab + nivolumab as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma: not shown to extend survival)

Prescrire International 2025; 34 (273): 184

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- Em um estudo com 945 pacientes e acompanhamento de pelo menos 10 anos, a combinação de *ipilimumabe + nivolumabe* não prolongou a sobrevida mais do que o *nivolumabe* isolado, embora tenha duplicado a incidência de efeitos adversos graves. No melanoma inoperável ou metastático, o *nivolumabe* — um anticorpo imunoestimulador que inibe o ponto de

controle imunológico PD-1 — é opção de primeira linha. O *ipilimumabe*, anticorpo imunoestimulador que inibe o ponto de controle CTLA-4, tem valor incerto nessa situação clínica [1].

A combinação de *nivolumabe + ipilimumabe* foi aprovada na União Europeia em 2016 como terapia de primeira linha para

melanoma inoperável ou metastático. Essa aprovação baseou-se principalmente no estudo duplo-cego randomizado CheckMate 067, com 945 pacientes divididos em três braços: *nivolumabe + ipilimumabe*, *nivolumabe* isolado e *ipilimumabe* isolado [2].

Esse ensaio foi desenhado para comparar cada um dos dois braços de *nivolumabe* com o de *ipilimumabe* isolado, não para avaliar se a associação de *ipilimumabe + nivolumabe* representa avanço sobre o *nivolumabe* sozinho. Os resultados com acompanhamento mínimo de 6,5 anos foram publicados em 2022: 50% dos pacientes no grupo *ipilimumabe + nivolumabe* permaneciam vivos aos 6 anos, versus 43% no grupo *nivolumabe* (diferença estatisticamente insignificante) [2].

Após acompanhamento mínimo de 10 anos em todos os pacientes, a combinação de *nivolumabe + ipilimumabe* não prolongou a sobrevida em relação ao *nivolumabe* isolado. Essa análise final do CheckMate 067, publicada em 2024 [3], mostrou proporções semelhantes de sobrevida aos 3,5 e 10 anos nos grupos *nivolumabe + ipilimumabe* e *nivolumabe* em monoterapia — ambas superiores ao *ipilimumabe* isolado. Aos 10 anos, por exemplo, 43% dos pacientes na combinação permaneciam vivos, versus 37% no *nivolumabe* e 19% no *ipilimumabe* isolado; as diferenças entre associação e *nivolumabe* isolado não foram estatisticamente significativas [3].

Efeitos Adversos adicionais

Os imunostimulantes da classe dos inibidores de pontos de controle imunológico frequentemente causam efeitos adversos, por vezes graves, especialmente transtornos autoimunes multiorgânicos. No CheckMate 067, 63% dos pacientes no grupo *ipilimumabe + nivolumabe* apresentaram pelo menos um evento

adverso grave relacionado ao tratamento, ante 25% no grupo *nivolumabe* em monoterapia e 30% no grupo *ipilimumabe* isolado [3].

Na Prática Clínica

Em meados de 2025, para melanoma inoperável ou metastático, a associação de *ipilimumabe + nivolumabe* ainda não demonstrou prolongar a sobrevida além do *nivolumabe* em monoterapia, embora aumente significativamente os efeitos adversos graves. Assim, o *nivolumabe* em monoterapia surge como opção preferencial de primeira linha nessa indicação.

a- Uma análise conjunta de vários ensaios clínicos, incluindo o CheckMate 067, avaliou *nivolumabe + ipilimumabe* versus *nivolumabe* isolado em melanoma inoperável ou metastático. Contudo, não se baseou em revisão sistemática e incluiu estudos sem comparações diretas entre os tratamentos. Por esses motivos, não consideramos seus resultados (ref. 4).

Referências

1. Prescrire Editorial Staff. Nivolumab + relatlimab (Opdualag®) as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma. *Prescrire Int.* 2024;33(264):266.
2. Prescrire Rédaction. Ipilimumab + nivolumab et mélanome avancé en traitement de 1re ligne: mi-2024, un intérêt toujours incertain. *Rev Prescrire.* 2024;44(488):416.
3. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2025;392(1):11-22.
4. Long GV, Schadendorf D, Arance A, Hauschild A, Robert C, Ribas A, et al. Pooled long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2024 Nov 6:[Epub ahead of print]

Interações medicamentosas importantes com o álcool (*Important Drug Interactions With Alcohol*) *Worst Pills, Best Pills*, diciembre de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Tags: medicamentos e álcool, intoxicação alcoólica, doença hepática, cirrose, câncer de fígado, hepatocarcinoma

A maioria das pessoas sabe que beber álcool pode causar vários danos imediatos, como intoxicação alcoólica, lesões por quedas ou acidentes de trânsito. O álcool também apresenta alguns riscos à saúde a longo prazo menos conhecidos, como o aumento do risco de doenças hepáticas ou câncer [1].

Porém, é importante saber que o álcool pode causar interações clinicamente significativas e potencialmente perigosas com muitos medicamentos, tanto de venda sem prescrição como com prescrição. É especialmente importante ter essas interações em mente durante as festas de fim de ano, quando até mesmo pessoas que raramente bebem cerveja, vinho ou destilados podem consumir mais álcool do que o habitual.

Embora algumas interações entre álcool e medicamentos ocorram somente em pessoas que bebem em excesso, interações perigosas também podem ocorrer com quantidades menores de álcool [2]. O Instituto Nacional sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo define o consumo excessivo de álcool como quatro ou mais bebidas por dia para mulheres e cinco ou mais para

homens. Porém, três ou mais bebidas em uma única ocasião também são motivo de preocupação para pessoas em risco de interações medicamentosas.

É importante ressaltar que as mulheres e os idosos devem ter um cuidado especial ao consumir bebidas alcoólicas [3]. O corpo das mulheres tende a conter menos água do que o dos homens, o que significa que as concentrações de álcool no sangue podem ser mais elevadas nas mulheres do que nos homens após o consumo da mesma quantidade de álcool.

Os idosos podem tomar mais medicamentos do que os adultos mais jovens, e alguns podem já não ser capazes de metabolizar o álcool com a mesma eficiência.[4] O álcool pode permanecer no organismo por mais tempo, aumentando o potencial de interações entre álcool e medicamentos. Após o consumo de álcool, o equilíbrio e a coordenação também podem ficar mais comprometidos nos idosos do que nos indivíduos mais jovens, aumentando o risco de quedas e lesões graves.

O álcool pode interagir com medicamentos de várias maneiras, por exemplo, intensificando o efeito sedativo dos medicamentos; reduzindo ou aumentando a eficácia dos medicamentos; ou

aumentando o risco de efeitos adversos, incluindo problemas cardiovasculares, danos ao fígado ou hemorragias internas. Embora não seja abordado neste artigo, o consumo de álcool também pode afetar ou desencadear sintomas de algumas condições, como hipertensão, diabetes, gota, insônia e transtornos psiquiátricos (incluindo depressão, transtorno bipolar e psicose) [5,6].

Efeitos aditivos

O álcool, assim como muitas outras drogas, é um depressor do sistema nervoso central que pode diminuir a atividade cerebral [7]. Se o álcool for consumido juntamente com outra droga de efeitos semelhantes, os efeitos sedativos podem ser intensificados, levando, em alguns casos, a distúrbios respiratórios com risco de vida ou a overdoses [8].

Entre os medicamentos que apresentam efeitos aditivos ao álcool estão os hipnóticos, como, por exemplo, os benzodiazepínicos (*alprazolam* [XANAX] e genéricos), os medicamentos da classe Z (*zolpidem* [Ambien®] e genéricos) e os opioides (*oxicodona* [Oxycontin®, Roxicodone®, Roxybond®, Xtampza ER®] e genéricos). A [tabela](#) abaixo mostra exemplos adicionais.

A combinação de álcool com benzodiazepínicos ou medicamentos da classe Z pode aumentar o risco de efeitos adversos, como sonolência, lentidão nos tempos de reação e perda de equilíbrio ou controle motor. Tais efeitos adversos podem aumentar o risco de quedas ou outros acidentes graves, especialmente em idosos. É importante ressaltar que tomar benzodiazepínicos ou medicamentos da classe Z com álcool também pode causar perdas de memória de leve a graves [9]. Quando tomados com álcool, alguns anti-histamínicos, como a *difenidramina* (BENADRYL® e genéricos), também podem aumentar o risco de acidentes de trânsito [10].

Tabela. Medicamentos que podem intensificar os efeitos sedativos quando misturados com álcool [11,12]

Classe de Medicamento	Nome Genérico	Marca(s)†
Anti-histamínicos	chlorpheniramine	somente genéricos*
	hidroxizina	Vistaril® e genéricos
Benzodiazepínicos	clonazepam**	Klonopin® e genéricos
	diazepam***	Valium® e genéricos
Opioides	morfina	MS Contin® e genéricos
	hidrocodona	Hysingla® ER e genéricos
Medicamentos Z	Eszopiclona ***	Lunesta® e genéricos
	zaleplon***	somente genérico

†Não estão incluídos os medicamentos de marca que contêm outros princípios ativos.

*Não utilize anti-histamínicos de primeira geração para tratar sintomas de alergia nasal ou resfriados.

**Aprovado somente para certos tipos de convulsões e transtorno do pânico

***Classificado como “Não utilizar” pelo Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen

Mudanças na eficácia dos medicamentos

Como muitos medicamentos, o álcool é metabolizado no fígado. O consumo de álcool pode sobrecarregar a capacidade do

organismo de metabolizar e excretar medicamentos, o que, por sua vez, pode aumentar os níveis sanguíneos de alguns deles. Esse aumento dos efeitos dos medicamentos pode ocorrer com o uso da *tizanidina*, medicamento para o tratamento de espasmos musculares (Ontralfy®, Zanaflex® e genéricos), do anticoagulante *varfarina* (Jantoven® e genéricos) ou do betabloqueador propranolol (Hemangeol®, Inderal® LA, Innopran® XL e genéricos), entre outros medicamentos [13,14].

Às vezes, o metabolismo no fígado acelera para eliminar certos medicamentos quando estes são tomados juntamente com álcool, especialmente no caso de bebedores inveterados. Isso pode levar a uma redução dos efeitos dos medicamentos [15,16]. Exemplos desses medicamentos incluem os antibióticos eritromicina (E.E.S., ERY-TAB, ERYC e genéricos) e *doxiciclina* (Acticlate®, Doryx®, Monodox®, Oracea® e genéricos).

Maior risco de eventos adversos

A mistura de álcool com certos medicamentos pode aumentar o risco de efeitos adversos, como vômitos, desmaios, sonolência ou tontura, perda de coordenação e dores de cabeça.[17] Por exemplo, beber álcool concomitantemente com certos antimicrobianos (como *metronidazol* [FLAGYL®, LIKMEZ® e genéricos] e tinidazol [TINDAMAX® e genéricos]) ou antifúngicos (como *cetoconazol* [somente genérico]) pode levar à incapacidade do organismo de metabolizar o álcool (também chamada de reação ao *dissulfiram* ou Antabuse). A incapacidade de metabolizar o álcool pode causar sintomas desagradáveis, incluindo rubor, náusea ou vômito.[18] Outros medicamentos, como o *verapamil*, bloqueador dos canais de cálcio (VERELAN® e genéricos), também podem prejudicar a capacidade do organismo de metabolizar o álcool, levando a níveis mais elevados de álcool no sangue.

Podem ocorrer problemas cardiovasculares graves, incluindo alterações repentinas na pressão arterial, batimentos cardíacos acelerados ou irregulares (arritmia) e hipotensão (pressão arterial baixa), quando o álcool é misturado com certos medicamentos [19,20]. Entre os exemplos estão os nitratos para angina (dor no peito), como a *isossorbida* (Isordil® e genéricos); medicamentos para tratar o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, como a *anfetamina* (Adzenys XR-ODT® e genéricos), o *metilfenidato* (Concerta, Daytrana, Focalin, Relexxi, Ritalin, outros e genéricos) e a lisdexanfetamina (Arynta®, Vyvanse® e genéricos); ou o betabloqueador *propranolol*.

Os antidepressivos da classe dos inibidores da monoamina-oxidase, como a fenelzina (NARDIL® e genéricos) e a **tranilcipromina** (Parnate® e genéricos), podem causar picos graves na pressão arterial quando tomados em conjunto com bebidas ricas em tiramina (uma substância natural relacionada ao aminoácido tirosina), como vinho, cerveja ou mesmo cerveja sem álcool [21].

Misturar álcool com certos medicamentos pode aumentar o risco de danos ao fígado. Entre os exemplos estão o analgésico *paracetamol* (Tylenol® e genéricos), o antidepressivo *duloxetina*® (Drizalma Sprinkle e genéricos), o antifúngico *griseofulvina* (Fulvicin P/G, Gris-PEG e genéricos) e o antimicrobiano *isoniazida* (somente genérico) [22,23].

Quando tomados com álcool, os anti-inflamatórios não

esteroides, incluindo o *ibuprofeno* (Advil[®], Motrin IB[®] e genéricos), o *naproxeno* (Aleve[®], Anaprox DS[®], EC-Naprosyn[®], Naprelan[®] e genéricos) ou o celecoxibe (Celebrex[®], Vyscoxa[®] e genéricos), ou o anticoagulante *varfarina*, podem causar sangramento gastrointestinal grave e, às vezes, com risco de vida.

O que você pode fazer

Converse honestamente com seu médico sobre a quantidade e a frequência com que você consome álcool, e sobre quais medicamentos prescritos ou de venda livre você está usando ou pretende usar que possam interagir com o consumo moderado ou excessivo de álcool.

Se você planeja consumir álcool e está tomando medicamentos, certifique-se sempre de que é seguro tomá-los enquanto bebe, consultando seu médico e lendo as informações ao paciente fornecidas com o medicamento ou disponíveis no site Drugs@FDA (<https://www.fda.gov/drugs>). Não interrompa o uso de nenhum medicamento que esteja tomando apenas para poder consumir álcool.

Referências

1. Calls for adding cancer-related warnings to alcoholic drink labels. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2025. Disponível em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1663>. Accessed September 26, 2025.
2. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes. Revised May 8, 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Accessed September 26, 2025.
3. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Harmful interactions. Mixing alcohol with medicines. Revised 2014. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/harmful-interactions-mixing-alcohol-with-medicines>. Accessed September 26, 2025.
4. White AM, Orosz A, Powell PA, et al. Alcohol and aging - An area of increasing concern. *Alcohol*. 2023 Mar;107:19-27.
5. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
6. Mayo Clinic. Antidepressants and alcohol: What's the concern? November 6, 2024. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/antidepressants-and-alcohol/faq-20058231>. Accessed September 26, 2025.
7. [7] MedlinePlus. Alcohol. January 3, 2024. Disponível em: <https://medlineplus.gov/alcohol.html>. Accessed September 26, 2025.
8. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes. Revised May 8, 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Accessed September 26, 2025.
9. White AM, Orosz A, Powell PA, et al. Alcohol and aging - An area of increasing concern. *Alcohol*. 2023 Mar;107:19-27.
10. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
11. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes. Revised May 8, 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Accessed September 26, 2025.
12. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Harmful interactions. Mixing alcohol with medicines. Revised 2014. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/harmful-interactions-mixing-alcohol-with-medicines>. Accessed September 26, 2025.
13. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
14. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes. Revised May 8, 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Accessed September 26, 2025.
15. *Ibid*.
16. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
17. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Harmful interactions. Mixing alcohol with medicines. Revised 2014. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/harmful-interactions-mixing-alcohol-with-medicines>. Accessed September 26, 2025.
18. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
19. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Potentially serious alcohol-medication interactions in older adults (POSAMINO). Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/potentially-serious-alcohol-medication-interactions-in-older-adults.pdf>. Accessed September 26, 2025.
20. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
21. Mayo Clinic. Antidepressants and alcohol: What's the concern? November 6, 2024. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/antidepressants-and-alcohol/faq-20058231>. Accessed September 26, 2025.
22. Dangers of mixing alcohol with certain medications or diseases. *Worst Pills, Best Pills*. July 15, 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/chapters/view/416>. Accessed September 26, 2025.
23. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol-medication interactions: Potentially dangerous mixes. Revised May 8, 2025. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes>. Accessed September 26, 2025.

Precauções

Agonistas de GLP-1 ou *tirzepatida* + *levotiroxina*: ajuste a dose de *levotiroxina* de acordo com o peso corporal

(*GLP-1 agonist or tirzepatide + levothyroxine: adjust the dose of levothyroxine according to body weight*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 191

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Em 2024, uma equipe norte-americana publicou relato de caso que reforça a necessidade de ajuste na dose de *levotiroxina* em pacientes com hipotireoidismo submetidos à perda de peso significativa — especialmente induzida por *tirzepatida* (Mounjaro®) ou agonistas de GLP-1 [1].

Homem de 62 anos com hipotireoidismo em uso de *levotiroxina* 200 µg/dia (peso inicial: 132 kg) iniciou *tirzepatida*. Após perda de 40 kg em seis meses, apresentou-se ao pronto-socorro com palpitações, sudorese, confusão e tremores, sendo diagnosticada fibrilação atrial. Exames revelaram TSH sérico suprimido e T4 livre elevado [1].

O paciente continuou tomando *levotiroxina* na mesma dose após iniciar o tratamento com *tirzepatida*, sem monitoramento da função tireoidiana. A *tirzepatida* levou a uma perda de peso significativa, tornando essa dose excessiva. Esta, por si só, aumentou a perda de peso, agravando a superdosagem [1].

A dose de *levotiroxina* deve ser ajustada ao peso corporal do paciente. Qualquer perda de peso significativa — independentemente da causa — pode alterar suas necessidades de reposição tireoidiana. Além disso, agonistas do GLP-1 modificam o trânsito gastrointestinal e, consequentemente, a absorção intestinal da *levotiroxina* [1,2].

Na Prática

Os agonistas do receptor GLP-1, como *semaglutida* e *tirzepatida*, afetam a exposição a medicamentos de índice terapêutico estreito, como a *levotiroxina* [2]. Em caso de alteração ponderal, a dose de *levotiroxina* deve ser ajustada com base nos níveis séricos de TSH.

Referências

1. Karakus KE, Shah VN, Akturk HK. Tirzepatide-induced rapid weight loss-related thyrotoxicosis. *JAMA Intern Med.* 2024. doi:10.1001/jamainternmed.2024.2919
2. Prescrire Rédaction. Agonistes du GLP-1, liraglutide, etc. Interactions Médicamenteuses. *Prescrire*; 2025.

Apneia do sono induzida por medicamentos (*Drug-induced sleep apnoea*)

Prescrire International 2025; 34 (274): 242-243

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- De acordo com análise de dados do seguro de saúde francês (2006-2018), os opioides, supressores da tosse, benzodiazepínicos e relaxantes musculares estão entre os principais medicamentos associados à apneia do sono.
- Analgésicos opioides, neurolépticos e hormônios também foram previamente associados à apneia do sono. Esses fármacos interferem na função do centro respiratório ou promovem ganho de peso.

Os pacientes com apneia do sono apresentam principalmente sonolência diurna devido a microdespertares noturnos frequentes, que fragmentam o sono e reduzem sua qualidade [1,2]. A apneia do sono prejudica o desempenho cognitivo a curto prazo, causando problemas de memória e concentração. Também aumenta o risco de acidentes de trânsito devido à sonolência ao volante. Quando grave, associa-se a maior risco de eventos cardiovasculares e redução da expectativa de vida [3]. A maioria dos casos resulta de obstrução das vias aéreas — por exemplo, devido ao inchaço da língua ou colapso da base da língua —, enquanto outros têm causa central, por comprometimento do impulso respiratório durante o sono [1,2,4,5]. Esses transtornos levam à hipóxia.

Os medicamentos estão por vezes envolvidos no aparecimento da apneia do sono, especialmente por meio da sua ação central [3,5].

Uma tentativa de aproveitar dados franceses. Uma equipe de um centro regional francês de farmacovigilância investigou o papel

dos medicamentos na apneia do sono utilizando dados registrados na "Amostra Geral de Beneficiários do Seguro de Saúde" (EGB) da França, entre 2006 e 2018. A EGB foi desenhada para representar cerca de 1% da população coberta pelo seguro de saúde obrigatório na França. Na EGB, a exposição aos medicamentos é estimada a partir dos dados de reembolso dos medicamentos dispensados nas farmácias comunitárias. Utilizando este método, a equipe analisou os medicamentos consumidos por pacientes que receberam um diagnóstico hospitalar de apneia do sono ou iniciaram tratamento para apneia do sono, por exemplo, com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) [6,7].

Pacientes com doenças cardiovasculares, em particular, foram excluídos devido à conhecida associação entre essas condições e a apneia do sono [5,6].

Uma “análise de simetria de sequência” foi utilizada para comparar a incidência de duas sequências de eventos durante um período de observação de 1 ano: exposição a medicamentos seguida de apneia do sono, versus apneia do sono seguida de exposição a medicamentos. Os autores consideraram que, se a sequência “medicamento e depois apneia do sono” fosse observada com mais frequência do que “apneia do sono e depois medicamento”, o medicamento poderia ter um papel no aparecimento da apneia do sono [6].

Principalmente medicamentos psicotrópicos, incluindo alguns dos medicamentos a evitar da *Prescrire*. Os autores consideraram

que os dados sobre os seguintes medicamentos constituíam um sinal de segurança: supressores da tosse opióides, como *codeína* e *dextrometorfano*; ansiolíticos, como benzodiazepínicos e *etifoxina*; relaxantes musculares de ação central, como o benzodiazepínico *tetrazepam*; *quinina*, autorizada especialmente para uso em câimbras; e *flunarizina*, um neuroléptico usado para prevenir crises de enxaqueca, cuja ação no sistema nervoso central é conhecida por estimular o apetite e que acarreta risco de ganho de peso [6,8,9].

Os autores realizaram então uma análise de desproporcionalidade, utilizando a base de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS). Em comparação com todos os relatos registrados nesta base de dados, verificou-se uma proporção mais elevada de relatos de apneia do sono após a utilização de medicamentos pertencentes a três classes: opióides, benzodiazepínicos e relaxantes musculares de ação central. A análise revelou possíveis sinais de segurança para o tiocolchicosídeo, um relaxante muscular de ação central, e para a *betahistina*, um análogo estrutural da histamina usado no tratamento da vertigem [6].

A *etifoxina*, o tiocolchicosídeo e a flunarizina figuram entre os medicamentos a evitar da *Prescrire*, assim como a *quinina* para câimbras. Outros medicamentos interferem com os centros respiratórios, seja prejudicando a ventilação por meio da depressão respiratória central, seja estimulando esses centros, levando à hiperventilação. Os medicamentos implicados são: outros opiáceos, usados como analgésicos (por exemplo, *morfina* e *fentanil*) ou como tratamentos de substituição de opióides (como *metadona* e *buprenorfina*); benzodiazepínicos; *baclofeno*, um relaxante muscular de ação central usado em certos tipos de espasticidade ou no tratamento da dependência de álcool; *oxibato* de sódio, utilizado na narcolepsia; o antiplaquetário *ticagrelor*; e o anti-hemorrágico *eltrombopague* [2,10–14].

Medicamentos que podem provocar aumento de peso e, portanto, apneia do sono, também têm sido implicados. Alguns desses medicamentos apresentam, ademais, risco de depressão respiratória central: medicamentos psicotrópicos, incluindo neurolépticos “atípicos”, como *quetiapina* ou *clozapina*; antidepressivos, como *amitriptilina* ou *paroxetina*; o “estabilizador de humor” *lítio*; anti-epilépticos, como *ácido valpróico*, *gabapentina* e *carbamazepina*; insulina; corticosteróides em doses elevadas; andrógenos, como *testosterona*; estrogênios e progestógenos; e medicamentos que podem provocar retenção de líquidos e sódio, resultando em edema, que por sua vez pode causar dificuldades respiratórias por obstrução das vias aéreas, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores da COX-2, ou bloqueadores dos receptores adrenérgicos alfa-1 [9–11,15,16].

Outros medicamentos cujo mecanismo é desconhecido. Existem muitos outros medicamentos com os quais foi relatada apneia do

sono, mas o mecanismo subjacente ainda precisa ser elucidado: bisfosfonatos; inibidores do TNF-alfa; interferons; *esomeprazol*; *digoxina*; alguns imunossuppressores, como *natalizumabe* e *belatacept*; e o fator de crescimento mecasermina, usado no tratamento da deficiência de crescimento [11,13,14].

Na prática

A apneia do sono às vezes é causada por medicamentos, mas esse efeito adverso é pouco avaliado. No interesse dos pacientes, é importante continuar a relatar possíveis efeitos adversos aos centros de farmacovigilância. Além disso, quando um paciente desenvolve apneia do sono, é fundamental investigar se um medicamento pode ser o responsável e se o tratamento atual deve ser reavaliado ou modificado.

Pesquisa da literatura até 13 de janeiro de 2025

1. Badr MS, et al. Pathophysiology of upper airway obstruction in obstructive sleep apnea in adults. *UpToDate* [Internet]. 2025 Jan 10 [cited 2026 Mar 24]; 19 p. Available from: <https://www.uptodate.com>
2. Badr MS, et al. Central sleep apnea: risk factors, clinical presentation, and diagnosis. *UpToDate* [Internet]. 2025 Jan 10 [cited 2026 Mar 24]; 13 p. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
3. Prescrire Rédaction. Syndromes d'apnées du sommeil. *Rev Prescrire* 2018; 38(412):130-1.
4. Prescrire Rédaction. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil. *Rev Prescrire* 2007;2 7(281): 201-6.
5. Garnier-Delamare. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 32nd ed. Paris: Maloine; 2017. 1094 p.
6. Jambon-Barbara C, et al. Signal detection of drugs associated with obstructive and central sleep apnoea. *Sleep Med*. 2024;124: 315-22.
7. Prescrire Rédaction. Exposition des adultes aux hypocholestérolémians en France en 2018. *Rev Prescrire* 2023; 43(476): 466-7.
8. Prescrire Editorial Staff. Towards better patient care: drugs to avoid in 2025. *Prescrire Int*. 2025; 34(267): 52-5. Full version: 11 p. Disponível em: <https://english.prescrire.org>
9. Prescrire Editorial Staff. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int*. 2012; 21(123):11-4.
10. Jullian-Desayes I, et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(4): 688-708.
11. Prescrire Rédaction. Médicaments exposant à des apnées du sommeil (suite). *Rev Prescrire* 2016;36(397): 829.
12. Prescrire Editorial Staff. Ticagrelor: dyspnoea and sleep apnoea. *Prescrire Int*. 2020; 29(214): 99.
13. Sleep apnoea. In: *Martindale The Complete Drug Reference – ADR Checker* [Internet]. London: Pharmaceutical Press; 2025 [cited 2026 Mar 24]; 5 p. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com>
14. European Commission. SmPC-Nulojix. 26 Jan 2024; SmPC-Revolade. 10 May 2024; SmPC-Brilique. 27 Mar 2024; SmPC-Buvidal. 24 Jul 2024. European Medicines Agency; 2024 [cited 2026 Mar 24]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>
15. Prescrire Rédaction. Fiche E13a. Prises de poids par augmentation de la masse grasse médicamenteuses. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.
16. Prescrire Rédaction. Fiche E22b. Œdèmes médicamenteux. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.

Caftores em lactentes: anomalias na função hepática e possivelmente cataratas*(Caftors: liver function abnormalities and possibly cataracts in breastfed infants)**Prescrire International 2025; 34 (274): 244-245*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

- Ivacaftor, lumacaftor, zacaftor e elexacaftor são moduladores da proteína Reguladora de Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR), frequentemente utilizados em combinação. As mutações no gene que codifica a CFTR são responsáveis pela fibrose cística.
- As crianças que são amamentadas por mulheres que consomem esses medicamentos estão expostas aos efeitos adversos desses medicamentos. No momento da nossa análise, foram descritas apenas anomalias na função hepática que se desenvolveram após o nascimento, bem como cataratas sem deficiência visual, em três bebês amamentados que já tinham sido expostos a esses medicamentos no útero.
- Na prática, esses dados devem ser levados em consideração pelas mulheres tratadas com moduladores da proteína CFTR, ao decidirem se irão ou não amamentar seus filhos. Os riscos e as incertezas de cada opção devem ser discutidos e compartilhados de forma clara com as mulheres envolvidas. Quando uma mulher opta por amamentar, os riscos potenciais para a criança justificam o monitoramento hepático (com determinações periódicas de transaminases e bilirrubina) e exames oftalmológicos regulares.

Ivacaftor, tezacaftor, lumacaftor e elexacaftor são moduladores da proteína CFTR, frequentemente utilizados em combinação. Mutações no gene que codifica a CFTR são responsáveis pela fibrose cística. As crianças que são amamentadas por mulheres que estão sob tratamento com esses medicamentos são expostas, por meio do leite materno, aos efeitos adversos comuns a esses medicamentos, em especial infecções do trato respiratório superior, broncoespasmo, erupção cutânea, lesão hepática, transtornos musculares, hipertensão e transtornos de saúde mental. Opacidades do cristalino foram observadas em crianças e adolescentes expostos a caftores [1–3].

A nossa pesquisa bibliográfica em meados de 2025 identificou relatos de anormalidades na função hepática e cataratas em um total de dez bebês amamentados cujas mães utilizavam caftores [4–7].

Função hepática anormal em bebês expostos por meio do leite materno. Em 2024, uma equipe francesa relatou níveis elevados de enzimas hepáticas no plasma e, em alguns casos, de bilirrubina, em três bebês exclusivamente amamentados. As mães tinham utilizado a *combinação ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor* durante toda a gestação e mantiveram o tratamento durante a amamentação.

Aumentos nos níveis de enzimas hepáticas, para cerca de 1,3 a 2,8 vezes o limite superior do normal, ocorreram entre 3 dias e 3 meses após o nascimento. Em um caso, os níveis dessas enzimas começaram a diminuir quando o bebê deixou de ser amamentado exclusivamente, a partir dos 5 meses de idade. No segundo caso, níveis normais foram observados 1 semana após a interrupção da amamentação, aos 9 dias de idade. No terceiro bebê, que nasceu prematuro, concentrações plasmáticas de moduladores da

proteína CFTR, medidas aos 15 dias de idade, mostraram que *o ivacaftor e o tezacaftor* estavam presentes em níveis terapêuticos, o que poderia explicar a hepatotoxicidade observada. A função hepática da criança normalizou entre 1 e 3 semanas após a introdução da alimentação mista, aos 27 dias de idade [4].

Em 2022, uma equipe norte-americana mediu os níveis de moduladores da proteína CFTR no leite materno e no sangue de três bebês amamentados e de suas mães. As mães iniciaram a terapia com a combinação *ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor* no segundo trimestre da gravidez (em um caso) ou antes da gravidez (nos outros dois). Em um bebê, os níveis de transaminases aumentaram lentamente até os 3 meses de idade, atingindo cerca de 2 vezes o limite superior do normal, e depois se normalizaram aos 6 meses (o artigo não especifica se a amamentação foi reduzida ou interrompida), com ultrassonografia hepática normal.

Ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor foram detectados no leite materno e no sangue dos bebês. Os três medicamentos estavam presentes em concentrações semelhantes no sangue materno, mas as concentrações de *tezacaftor* eram mais elevadas do que as de *ivacaftor e elexacaftor* no leite e no sangue dos bebês, sugerindo maior acúmulo de *tezacaftor* nesse compartimento [5].

Em 2018, uma equipe dos Estados Unidos mediu os níveis de moduladores da proteína CFTR cerca de duas vezes por mês no leite materno e no sangue de um bebê amamentado e de sua mãe. A mãe havia utilizado a combinação *ivacaftor + lumacaftor* durante toda a gestação e manteve esse tratamento durante a amamentação. Os níveis de transaminases e de bilirrubina no plasma do bebê aumentaram (para menos de duas vezes o limite superior do normal) em duas ocasiões: primeiro, com 1 mês de idade, retornando ao normal dentro de uma semana após a mudança para alimentação mista; depois, aos 4,5 meses de idade, após tentativa de amamentação exclusiva pela segunda vez, por volta de 2 meses de idade, enquanto a mãe também fazia uso de *levofloxacin e de sulfametoxazol + trimetoprima (cotrimoxazol)*, antimicrobianos conhecidos por causar lesões hepáticas. O lumacaftor e o ivacaftor estavam presentes no leite materno e no sangue do bebê em concentrações muito mais baixas do que as aferidas na mãe [6].

Catarata? A catarata foi descrita em ratos jovens expostos a ivacaftor após o nascimento, por exemplo. Além disso, os resumos europeus das características do medicamento (RCPs) para produtos que contêm *ivacaftor* (Kalydeco® e Kaftrio®) afirmam que “foram notificados casos de opacidades do cristalino/ataratas não congênitas, sem impacto na visão, em pacientes pediátricos tratados com ivacaftor e em regimes terapêuticos que contêm *ivacaftor*” [3].

Em 2022, foram relatadas cataratas bilaterais sem deficiência visual em três bebês expostos à combinação de *ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor* tanto *in utero* quanto após o nascimento, por via do leite materno. As cataratas foram diagnosticadas quando os bebês tinham 8 dias, 2 meses e 6 meses de idade,

respetivamente. Ivacaftor, tezacaftor e elexacaftor foram detetados no leite materno de 2 mães (não há medições disponíveis para a terceira mãe) [7].

É impossível determinar a partir destes dados se a exposição por meio do leite materno contribuiu para esses efeitos adversos ou se os mesmos ocorreram como consequência exclusiva da exposição *in utero*. Também não há informação disponível sobre os desfechos a longo prazo desses casos de catarata.

Na prática

Os dados devem ser claros para que os pacientes possam ser informados sobre os riscos potenciais para as crianças amamentadas. A fibrose cística é uma doença rara, e o primeiro caftor foi comercializado na década de 2010 [8]. Embora haja dados muito limitados sobre os efeitos adversos dos moduladores da proteína CFTR em crianças amamentadas, eles devem ser levados em consideração no momento de decidir sobre a continuação, a redução ou a interrupção da amamentação, permitindo uma escolha compartilhada entre a mulher, sua equipe da saúde e da família.

Por exemplo, em meados de 2025 o RCM europeu para Kaftrio® especifica que “deve-se decidir se interromper a amamentação ou interromper/abster-se da terapia com [moduladores da proteína CFTR], levando em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapia para a mulher”. Quando

o tratamento é mantido e a criança é amamentada, o risco para a criança justifica o monitoramento hepático por meio da medição regular dos níveis de transaminases e bilirrubina, embora a frequência ideal desses testes não tenha sido estabelecida, e o monitoramento oftalmológico para detecção precoce de eventuais alterações no cristalino.

Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff. Common stem: -caftor. *Prescrire Int.* 2023; 32(249):161.
2. Prescrire Editorial Staff. Caftors: mental health disorders in children. *Prescrire Int.* 2025; 34(268):78.
3. European Commission. SmPC-Kalydeco [Internet]. 25 April 2024 [cited 2026 Mar 24]. Disponível em: [URL]. SmPC-Kaftrio [Internet]. 28 January 2025 [cited 2026 Mar 24].
4. Bergeron S, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: a series of 3 cases. *Therapie.* 2024; online first: 3 pages.
5. Collins B, et al. Drug exposure to infants born to mothers taking elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2022; 21(4): 725-7.
6. Trimble A, et al. Measured fetal and neonatal exposure to lumacaftor and ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *J Cyst Fibros.* 2018; 17(6): 779-82.
7. Jain R, et al. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breastfeeding. *J Cyst Fibros.* 2022; 21(6):1074-6.
8. Prescrire Editorial Staff. Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance. *Prescrire Int.* 2013; 22(142): 229-32.

Denosumabe para metástases ósseas: osteonecrose da mandíbula frequente

(*Denosumab for bone metastases: frequent osteonecrosis of the jaw*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 192

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado utilizando dados do registro de saúde austríaco para avaliar a incidência de osteonecrose da mandíbula (ONM) entre 2000 e 2020 em pacientes com câncer de mama e metástases ósseas tratadas com medicamentos antirreabsortivos ósseos. Das 639 pacientes incluídas, 292 receberam exclusivamente *denosumabe* (Xgeva®, 120 mg), 255 receberam apenas bisfosfonato e 92 receberam *bisfosfonato* seguido de *denosumabe* [1].

A duração do acompanhamento não foi especificada. Cinquenta e seis pacientes desenvolveram osteonecrose da mandíbula. Durante o acompanhamento, 11,6% das pacientes em uso de *denosumabe* isolado desenvolveram osteonecrose da mandíbula, 2,8% das pacientes em uso de bisfosfonato isolado e 16,3% das pacientes em uso de bisfosfonato seguido de *denosumabe* [1].

O tempo mediano entre o início do tratamento e o aparecimento da osteonecrose da mandíbula foi de 4,6 anos para o *denosumabe* isolado, 5,1 anos para o bisfosfonato isolado e 8,4 anos para o bisfosfonato seguido de *denosumabe* [1].

Após o ajuste para vários fatores de confusão, em particular fatores de risco para osteonecrose da mandíbula, verificou-se que o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula era cerca de 20 vezes maior nos pacientes expostos apenas ao *denosumabe*

(odds ratio [OR] 18,8; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 2,4-145,2) ou a um bisfosfonato seguido de *denosumabe* (OR 17,8; IC95% 2,2-147,5) do que naqueles expostos apenas a um bisfosfonato [1].

Na osteonecrose da mandíbula, o osso maxilar fica exposto, com infecção óssea (osteíte), formação de fístula e necrose que se espalha lentamente. A perda de tecido pode ser significativa, levando a graves dificuldades para mastigar e falar, além de impactos na vida social do paciente (desfiguração, halitose etc.) [2].

Na prática. Os pacientes expostos ao *denosumabe* no contexto do tratamento de câncer com metástases ósseas apresentam alto risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula. É importante realizar qualquer cuidado odontológico previsível antes de iniciar o tratamento e agendar acompanhamento odontológico regular durante o mesmo.

Referências

1. Brunner C, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: a population-based multicenter retrospective study. *J Clin Oncol.* 2024. doi: [inserir DOI se disponível].
2. Prescrire Rédaction. Fiche E14f. Ostéonécroses de la mâchoire médicamenteuses. *Interactions Médicamenteuses Prescrire.* 2025.

Gliflozinas: maior risco de amputações e procedimentos de revascularização periférica (continuação)*(Gliflozins: increased risk of amputations and peripheral revascularisation procedures [continued])**Prescrire International 2025; 34 (274): 243*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Um estudo investigou o risco de doença arterial periférica grave em pacientes sob tratamento com gliflozina ou gliptina [1].

Usando o banco de dados da Veterans Health Administration dos Estados Unidos da América (EUA), os autores reuniram uma coorte de pacientes que haviam iniciado tratamento para diabetes com uma *gliflozina* (principalmente *empagliflozina* [Jardiance®]) ou uma *gliptina* (principalmente *saxagliptina* [Onglyza®] ou *alogliptina* [Nesina®]) entre 2000 e 2016. No início do tratamento, metade dos pacientes tinha mais de 69 anos de idade, diabetes há mais de 10 anos e hemoglobina glicada (HbA1c) superior a 8,4%. Foram comparados 76.072 usuários de *gliflozina* a 75.833 usuários de *gliptina*. O desfecho primário foi uma combinação de amputações e procedimentos de revascularização periférica [1].

Após acompanhamento mediano de cerca de 8 meses — considerando vários fatores de risco —, o risco foi maior com *gliflozinas* do que com *gliptinas*: razão de risco ajustada (aHR) 1,18 (IC95% 1,08-1,29). Após 4 anos, a probabilidade cumulativa de evento relacionado à doença arterial periférica foi de 4% com *gliflozina*, contra 2,8% com *gliptina* [1].

Entre os usuários de gliflozina, houve 6,4 amputações por ano por 1.000 pacientes, contra 5,7 com *gliptina* (HR 1,15; IC95% 1,02-1,29), e 6,5 procedimentos de revascularização periférica por ano por 1.000 pacientes, contra 5,6 com *gliptina* (HR 1,25; IC95% 1,11-1,41) [1].

Na Prática

Este estudo quantifica o risco conhecido de doença arterial periférica e amputação associados às gliflozinas [2]. Esses dados justificam evitar o uso de gliflozinas em pacientes com risco aumentado de tais eventos, como aqueles com doença arterial periférica pré-existente.

Referências

1. Griffin KE, et al. Use of SGLT2i versus DPP-4i as an add-on therapy and the risk of PAD-related surgical events (amputation, stent placement, or vascular surgery): a cohort study in veterans with diabetes. *Diabetes Care*. 2025; 48. 11 p.
2. Prescrire Rédaction. Gliflozines (anti-SGLT2). *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.

Hidroclorotiazida, clortalidona. Hiponatremia com diuréticos tiazídicos: desde os primeiros dias de exposição*(Hyponatraemia on thiazide diuretics: from the very first days of exposure)**Prescrire International 2025; 34 (273): 217-218*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

- Em um estudo de coorte incluindo cerca de 50 000 novos utilizadores de um diurético tiazídico, com um acompanhamento mediano de 2 anos, cerca de 0,7% dos doentes como um todo e 2,5% dos maiores de 80 anos apresentaram um nível sérico de sódio inferior a 130 mmol/l durante o primeiro mês de exposição. Outro estudo de caso-controlado mostrou um risco claramente elevado de hiponatremia desde a primeira semana de exposição.

À luz desses dados, é aconselhável verificar os níveis séricos de sódio antes de iniciar o tratamento com um diurético tiazídico, durante a primeira semana de tratamento, após um mês de uso e, posteriormente, em intervalos mais prolongados, especialmente em idosos e em pacientes com fatores de risco adicionais para distúrbios hidroeletrólíticos.

O diurético tiazídico *clortalidona* é o medicamento de primeira escolha para o tratamento da hipertensão em adultos não grávidos. Se a *clortalidona* não estiver disponível como produto de agente único (como ocorre na França), a hidroclorotiazida parece ser uma primeira escolha aceitável, preferencialmente em doses adequadas e com monitorização de eletrólitos e função renal [1].

Em comparação com outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, a interrupção do tratamento devido a efeitos adversos parece ser menos frequente com os diuréticos tiazídicos [2]. No entanto, tal como ocorre com outros diuréticos, eles acarretam

risco de hiponatremia, definida como concentração plasmática de sódio inferior a 135 mmol/l [3,4]. A hiponatremia grave (abaixo de 125 mmol/l) pode levar a edema cerebral, que se apresenta inicialmente com náuseas, vômitos e mal-estar e, posteriormente, com cefaleia, sonolência, agitação e confusão, podendo evoluir para convulsões ou coma, às vezes levando à morte (a) [3].

Os resumos franceses das características do produto (RCPs) para diuréticos tiazídicos especificam que os níveis de sódio no sangue “devem ser medidos antes de iniciar o tratamento e, em seguida, em intervalos regulares” (nossa tradução), mas não fornecem detalhes sobre a frequência da monitorização (b) [5–7].

Quanto tempo após o início de um diurético tiazídico os níveis de sódio no sangue devem ser verificados? Alguns estudos fornecem algumas respostas a esta questão. A hiponatremia é um efeito adverso comum durante o primeiro mês de tratamento, especialmente em pacientes com mais de 80 anos de idade. Um estudo de coorte com acompanhamento de 2 anos foi realizado usando vários registos de saúde dinamarqueses. Este estudo utilizou “emulação de ensaio-alvo” para determinar a incidência de hiponatremia entre pacientes expostos ou não a um diurético tiazídico (c) [8]. Os pacientes incluídos eram adultos com 40 anos ou mais que não haviam recebido tratamento anteriormente para redução da pressão arterial durante o ano anterior.

Em uma análise, 37.786 novos utilizadores de *bendroflumetiazida* (um diurético tiazídico para redução da

pressão arterial) foram comparados a 44 963 novos utilizadores de bloqueadores dos canais de cálcio (que não são conhecidos por causar hiponatremia). Em outra análise, 11 943 novos utilizadores de uma combinação de dose fixa de *hidroclorotiazida* + um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) foram comparados a 85.784 novos utilizadores de um IECA ou um BRA isoladamente

Durante o primeiro mês de exposição ao medicamento, cerca de 0,6 % dos novos utilizadores de bendroflumetiazida e cerca de 0,7 % dos novos utilizadores de *hidroclorotiazida* combinada com um IECA ou um BRA apresentaram níveis séricos de sódio inferiores a 130 mmol/l, contra cerca de 0,2 % nos grupos de controle [8]. A hiponatremia pareceu ser mais frequente em pacientes idosos: durante o primeiro mês de acompanhamento, cerca de 2,5 % dos novos utilizadores de um diurético tiazídico com mais de 80 anos de idade apresentaram um nível sérico de sódio inferior a 130 mmol/l [8].

Aumento do risco desde a primeira semana. Em um estudo de caso-controle realizado usando bancos de dados suecos, 11.213 adultos hospitalizados com diagnóstico principal de hiponatremia foram comparados a 44.801 controles derivados da população geral e pareados por idade e sexo [9]. A idade mediana era de 76 anos e 72% eram mulheres. 39% dos adultos hospitalizados por hiponatremia foram expostos a um diurético tiazídico, contra 14% dos controles (odds ratio [IC95%] 3,9-4,2). O início de um diurético tiazídico durante a semana anterior foi associado a um risco particularmente alto de hospitalização por hiponatremia (OR 48; IC95% 28-89) [9]. Em uma série de 446 casos relatados em 19 publicações diferentes, o tempo médio entre o início do tratamento com diurético tiazídico e o diagnóstico de hiponatremia foi de 19 dias [10].

Aumento do risco também em pacientes com baixo peso. Em outro estudo, 223 pacientes em uso de diurético tiazídico internados em um hospital de Hong Kong entre 1996 e 2002 com hiponatremia (nível sérico de sódio inferior a 130 mmol/l) foram comparados com 216 controles em uso de diurético tiazídico sem hiponatremia, selecionados aleatoriamente entre pacientes que não foram internados [11]. As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com hiponatremia foram comparadas com as dos pacientes sem hiponatremia. Uma análise multivariada identificou a idade e o peso corporal como fatores clinicamente independentes associados ao risco de hiponatremia. Idade mais avançada (por cada incremento de 10 anos) e menor peso corporal (por cada redução de 5 kg) estiveram associados ao aumento do risco [11].

a- Em um estudo, a mortalidade em 22.052 pacientes que desenvolveram hiponatremia entre o 5º dia e o final do 6º mês de tratamento com tiazida foi comparada à mortalidade em 22.052 controles, pareados por várias características, como idade, comorbidades e outros tratamentos, que foram tratados com tiazida, mas não desenvolveram hiponatremia. A mortalidade praticamente dobrou no ano seguinte à hiponatremia neste estudo [ref 13].

b- No que diz respeito à monitorização dos níveis séricos de potássio, as RCPs francesas para diuréticos tiazídicos recomendam uma primeira verificação durante a semana seguinte

ao início do tratamento, depois 3 ou 4 semanas mais tarde, “dependendo dos fatores de risco”, e posteriormente em intervalos “regulares” (tradução francês-inglesa dos autores) [ref 5-7].

c- A “emulação de ensaios clínicos” consiste em redigir um protocolo para um ensaio clínico comparativo randomizado com o objetivo de responder a uma pergunta de pesquisa e, em seguida, usar esse protocolo para analisar retrospectivamente os dados de pacientes em um banco de dados de saúde. Os tratamentos comparados nas emulações não são atribuídos aleatoriamente nem avaliados de forma duplo-cega. Quando conduzida adequadamente, a emulação de ensaios clínicos alvo geralmente fornece evidências de nível superior às de uma comparação em um estudo de coorte, mas evidências de nível inferior às de um ensaio clínico randomizado duplo-cego bem conduzido [14].

Uma associação semelhante entre baixo peso corporal e aumento do risco de hiponatremia também foi identificada em um estudo que realizou acompanhamento de cerca de 10 anos em 13.325 pacientes, dos quais 3.456 estavam em uso de diurético tiazídico [12]. Outros medicamentos expõem os pacientes ao risco de hiponatremia, incluindo: outros diuréticos, o análogo da vasopressina desmopressina, muitos antidepressivos, antiepilépticos, inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroides e tramadol. A exposição a combinações de medicamentos indutores de hiponatremia aumenta esse risco [3].

A hiponatremia também pode ser causada por vários transtornos, incluindo insuficiência cardíaca, hipotireoidismo, síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (como efeito paraneoplásico, após exposição a toxinas ou medicamentos, ou após cirurgia), cirrose, insuficiência adrenal e ingestão excessiva de água [3]. Nessas situações, os níveis de sódio devem ser verificados com mais frequência.

Na Prática. A hiponatremia em pacientes em uso de diuréticos tiazídicos pode ocorrer desde a primeira semana de exposição. É particularmente comum em pacientes idosos. Na ausência de qualquer avaliação comparativa, o momento ideal para monitorar os níveis séricos de sódio ainda não foi estabelecido. É prudente verificar a ausência de hiponatremia antes de iniciar o tratamento com diuréticos tiazídicos e, em seguida, medir os níveis séricos de sódio (bem como de potássio) durante a semana seguinte, após um mês de tratamento e depois em intervalos progressivamente mais longos. Também é prudente verificar os níveis séricos de sódio se houver sinais clínicos sugestivos de hiponatremia, como náusea, cefaleia, mal-estar e confusão, e testar com mais frequência se o tratamento for iniciado com outro medicamento que acarrete risco de hiponatremia. O diurético tiazídico deve ser descontinuado imediatamente se houver sinais clínicos de hiponatremia ou se o sódio sérico estiver abaixo de 130 mmol/L.

Pesquisa da literatura até 23 de janeiro de 2025

1. Prescrire Rédaction. Le traitement médicamenteux de première ligne de l'hypertension artérielle, en bref. Rev Prescrire. 2022; 42(461): 200.
2. Prescrire Rédaction. Diurétiques thiazidiques. Probablement moins d'arrêts pour effets indésirables qu'avec d'autres hypotenseurs. Rev Prescrire. 2024; 44(487): 373.

3. Prescrire Rédaction. Hyponatrémies médicamenteuses en bref. Interactions Médicamenteuses Prescrire. 2025.
4. Prescrire Rédaction. Diurétiques. Interactions Médicamenteuses Prescrire. 2025.
5. ANSM. RCP-Ciclétanine Teva [Internet]. 21 November 2023 [cited 2026 Mar 25]. Disponível em: [inserir URL da ANSM].
6. ANSM. RCP-Hydrochlorothiazide Arrow [Internet]. 24 May 2022 [cited 2026 Mar 25]. Disponível em: [inserir URL da ANSM].
7. ANSM. RCP-Indapamide Teva [Internet]. 22 September 2023 [cited 2026 Mar 25]. Disponível em: [inserir URL da ANSM].
8. Andersson NW, et al. Cumulative incidence of thiazide-induced hyponatremia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2024; 177(1): 1-11.
9. Mannheimer B, et al. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(7): 1049-55.
10. Barber J, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(4): 566-77.
11. Chow KM, et al. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM.* 2003; 96(12): 911-7.
12. Rodenburg EM, et al. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(1): 67-72.
13. Achinger SG, et al. Thiazide-associated hyponatremia and mortality risk: a cohort study. *Kidney Med.* 2025; 7(2): 100785.
14. Prescrire Rédaction. Émulation d'un essai dit cible. *Rev Prescrire.* 2025; 45(498): 274.

Inibidores da bomba de prótons. Tratamento de longo prazo com IBPs: aumenta a incidência e sua recorrência de câncer gástrico (Long-term PPI treatment: increased incidence of gastric cancer and gastric cancer recurrence)

Prescrire International 2025; 34 (273): 215-216

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(2)

- Em 2018, a Prescrire relatou a incerteza contínua quanto ao risco de tumores da mucosa gástrica associados ao uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs).
- Em 2023, dois estudos de coorte com cerca de 300.000 pacientes tratados para infecção por *Helicobacter pylori* mostraram risco de câncer gástrico cerca de 4 vezes maior em casos com maior exposição a IBPs, comparado àqueles com pouca ou nenhuma exposição. O risco de recorrência do câncer gástrico foi 5 a 13 vezes maior, aumentando com a duração da exposição (1 a 5 anos).
- Três metanálises incluíram estudos epidemiológicos, a maioria publicados entre 2017 e 2022. Elas abrangeram milhões de pacientes no total, mas apresentavam qualidade metodológica variável. As evidências são inconclusivas devido aos resultados inconsistentes.
- Na prática, a partir de 2025, ainda é apropriado ajudar os pacientes a limitar a duração do tratamento com IBPs e encontrar soluções alternativas para evitar a exposição prolongada. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são amplamente utilizados para tratar o refluxo gastroesofágico e as úlceras pépticas. A interrupção do tratamento com IBPs após várias semanas acarreta o risco de hipersecreção ácida de rebote, o que muitas vezes leva os pacientes a retomar o tratamento. O uso prolongado de um IBP, no entanto, envolve o risco de efeitos adversos potencialmente graves, incluindo: infecções gastrointestinais (incluindo colite pseudomembranosa) e possivelmente outras infecções, como pneumonia e listeriose; fraturas ósseas; e má absorção de vitamina B12 e hiponatremia. Em 2017, o acompanhamento de uma coorte de cerca de 350.000 pacientes por quase 6 anos mostrou que a mortalidade por todas as causas era maior com o tratamento com IBP do que com um antagonista do receptor H2 da histamina e aumentava com a duração da exposição [1-3].

Em 2018, com base em estudos em animais, a Prescrire relatou um risco de tumores da mucosa gástrica associado à redução prolongada da acidez gástrica. Estudos epidemiológicos apresentaram resultados contraditórios [3].

Em 2023, a publicação de dois estudos de coorte voltou a chamar a atenção para o risco de câncer gástrico associado ao uso de IBPs [4,5].

Quais novos dados estão disponíveis no início de 2025 sobre a possível ligação entre o uso de IBPs e o câncer gástrico? Este artigo resume as principais conclusões de nossa busca na literatura em resposta a essa pergunta.

Dois estudos de coorte, realizados pela mesma equipe, foram publicados em 2023. Um deles buscou uma associação entre o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) e o risco de câncer gástrico em pacientes que receberam pelo menos um tratamento para infecção por *Helicobacter pylori*, o qual é um fator de risco conhecido para câncer gástrico. Os autores utilizaram dados do banco de dados do seguro-saúde sul-coreano para o período de 2009 a 2019. Eles incluíram 144.091 pacientes que receberam uma primeira prescrição de um IBP (*dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *ilaprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol* ou *rabeprazol*) em uma dose cumulativa superior a 180 vezes a dose diária definida (DDD). Esses pacientes foram comparados a um grupo de 144.091 pacientes que receberam uma dose menor de IBP (dose cumulativa inferior a 180 vezes a DDD) ou nenhum IBP. Metade dos pacientes teve acompanhamento por mais de 8 anos [4].

O câncer gástrico foi diagnosticado mais de um ano após o último tratamento para *H. pylori* em 1.053 pacientes com alta exposição a IBPs, comparados a 948 pacientes que receberam doses baixas ou nenhum IBP. Após ajuste para diversos fatores de confusão, como peso corporal, consumo de álcool, histórico de tabagismo e uso de outros medicamentos, a exposição a IBPs foi associada a um aumento estatisticamente significativo no risco de câncer gástrico (razão de risco [HR] 1,2; IC95% 1,1–1,3).

Esse risco foi maior na dose cumulativa mais alta de IBP (HR 3,8; IC 95% 3,2-4,6). Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os dois grupos. Nos pacientes expostos a antagonistas do receptor H2, o risco de câncer gástrico foi semelhante ao dos que não receberam IBP nem antagonistas H2 (HR 1,1; IC 95% 0,9-1,4) [4]. No outro estudo, a

equipe selecionou pacientes submetidos à ressecção endoscópica de câncer gástrico nos dois anos anteriores ao tratamento para *H. pylori*. Pacientes em uso prolongado de IBPs em doses elevadas (>90 vezes a DDD) antes da erradicação de *H. pylori* foram excluídos.

Os pacientes que receberam prescrição de IBPs em doses cumulativas superiores a 180 vezes a DDD (1.836 pacientes) foram comparados àqueles que receberam doses mais baixas de IBPs ou nenhum IBP (12.218 pacientes). A duração mediana do acompanhamento foi de 7 anos. Um novo câncer gástrico foi diagnosticado mais de 1 ano após o tratamento para *H. pylori* em 1.317 pacientes (cerca de 72%) com alta exposição a IBPs, contra 2.036 pacientes (cerca de 17%) com baixa ou nenhuma exposição a IBPs.

Depois de ajustar para vários fatores de confusão, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o uso de IBP e risco aumentado de recorrência do câncer gástrico — independentemente da dose cumulativa de IBPs —, em comparação com os controles. O risco foi aproximadamente 5 vezes maior após 1 ano de exposição a IBP (HR 5,5; IC 95% 5,1-5,9), ainda maior após 2 anos (HR 8,0; IC 95% 7,1-8,9) e após 5 anos (HR 12,6; IC 95% 9,3-17,1). O tempo mediano para recorrência do câncer gástrico foi de 2,5 anos [5].

Resultados inconclusivos de três metanálises de estudos epidemiológicos que incluíram milhões de pacientes. Em 2023, essas metanálises englobaram, cada uma, cerca de 10 a 20 estudos de coorte e caso-controle — a maioria publicados entre 2017 e 2022. Alguns estudos foram incluídos em mais de uma metanálise, e outros abrangeram pacientes com risco elevado de câncer gástrico devido à infecção por *H. pylori*. No total, os estudos analisaram vários milhões de pacientes, mas apresentavam qualidade metodológica variável [6-8].

Duas dessas metanálises sugeriram que o risco de câncer gástrico era cerca de duas vezes maior em pacientes que usavam IBP, em comparação com aqueles que não usavam IBP ou que usavam antagonistas do receptor H2 (diferença estatisticamente significativa). Uma delas incluiu 6 estudos de coorte e mostrou

aumento de risco de magnitude semelhante no subgrupo de pacientes tratados para *H. pylori* (OR 2,3; IC 95% 1,6-3,3) [6].

Na Prática. Limite a duração do tratamento com IBPs. Os dados mais recentes disponíveis até 2025 indicam maior probabilidade de que o uso de IBPs aumente o risco de câncer gástrico, embora se baseiem em estudos não robustos, devido a dificuldades em controlar todas as fontes de viés. Esse risco ganha plausibilidade com um estudo de coorte que associou maior duração de exposição a recorrência em pacientes com histórico de câncer gástrico tratados prolongadamente com IBPs.

Esses resultados reforçam a necessidade de evitar tratamento prolongado com IBPs. Em 2025, continua apropriado orientar pacientes a limitar a duração do uso de IBPs e buscar alternativas para minimizar a exposição prolongada. Em particular, deve-se explicar que, devido à dificuldade de interrupção, o tratamento com IBP só deve ser iniciado após ineficácia de opções como antiácidos, mudanças na dieta e no estilo de vida.

Pesquisa da literatura até 23 de janeiro de 2025

1. Prescrire Rédaction. Reflux gastro-œsophagien chez un adulte. Premiers Choix Prescrire [Internet]. 2022 Jun [citado 2026 Mar 26]. 5 p.
2. Prescrire Rédaction. Ulcère gastrique ou duodéal. Premiers Choix Prescrire [Internet]. 2022 Sep [citado 2026 Mar 26]. 8 p. D
3. Prescrire Editorial Staff. Proton pump inhibitors: increased mortality. Prescrire Int. 2019;28(200):13-5.
4. Kim JW, et al. Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(12):1699-708.
5. Gong EJ, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of metachronous gastric cancer after *H. pylori* eradication in patients who underwent endoscopic resection for gastric neoplasms: a population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2023;58(7):668-77.
6. Gao H, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. Medicine (Baltimore). 2022;101(49):e32273. doi:10.1097/MD.00000000000032273.
7. Piovani D, et al. Meta-analysis: use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(6):653-65.
8. Tran TH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: a meta-analysis of cohort studies. Oncol Lett. 2023;27(1):28.

Inibidores da ECA: formas graves de psoríase, ocasionalmente

(ACE inhibitors: sometimes severe forms of psoriasis)

Prescrire International 2025; 34 (273): 221

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

- Foram identificados 467 relatos de psoríase associados a inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) na base de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde até março de 2023, sendo cerca de 8% formas graves. Todos os IECA estavam implicados. Em dois terços dos casos documentados, o desfecho foi favorável após a interrupção do IECA.

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por lesões eritematosas e escamosas, por vezes pruriginosas. Afeta principalmente adultos (prevalência de até 10%) e, menos frequentemente, crianças (prevalência de cerca de 1%) [1,2].

Em 2024, um centro regional francês de farmacovigilância (CRPV) analisou relatos de psoríase atribuídos a IECA na base de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Até março de 2023, registravam-se 467 casos, sendo 39 (8%) formas graves (psoríase pustulosa ou eritrodérmica). A psoríase em placas predominou (85% dos casos), com idade média de 60 anos. Todos os IECA estavam implicados, especialmente *lisinopril* (132 casos), *ramipril* (114), *perindopril* (67) e *enalapril* (63). O tempo mediano para aparecimento após a primeira dose (conhecido em 282 casos) foi de cerca de 60 dias. Após interrupção do IECA (quando documentado), as lesões regrediram ou melhoraram em 61% dos casos; recidivou em 2 pacientes após reintrodução de lisinopril [3].

Diversos fatores são implicados no início ou na exacerbação da psoríase, incluindo imunológicos, genéticos, infecciosos, ambientais e psicológicos [1,2].

A psoríase ou a exacerbação da psoríase são mencionadas nos resumos franceses das características do produto (RCPs) para produtos que contêm os IECAs *benazepril*, *lisinopril*, *perindopril*, *quinapril*, *ramipril*, *trandolapril* e *zofenopril* [4]. Além dos IECAs, muitos outros medicamentos apresentam risco de psoríase, em particular os betabloqueadores, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), o lítio e os medicamentos antimaláricos (*cloroquina*, *hidroxicloroquina* e *quinidina*) [2,3]. Quando esses medicamentos são usados concomitantemente, o risco de aparecimento ou exacerbação da psoríase é aumentado.

Na prática. Se a psoríase se desenvolver ou agravar em paciente tratado com IECA, considere o papel potencial desse fármaco.

Na maioria dos casos, a interrupção do medicamento responsável leva à regressão da psoríase. Nesses casos, evite substituir o IECA por BRA, pois estes apresentam risco semelhante.

Referências selecionadas da pesquisa da literatura da Prescrire

1. Prescrire Rédaction. Patients atteints de psoriasis. Interactions Médicamenteuses Prescrire. 2025.
2. Prescrire Rédaction. Psoriasis médicamenteux en bref. Interactions Médicamenteuses Prescrire. 2025.
3. Azzouz B, et al. Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors: clinical features of a signal from the WHO pharmacovigilance database. J Am Acad Dermatol. 2024; [Epub ahead of print]:3 p.
4. ANSM. RCPs de IECAs: Bénazépril EG (16 maio 2024); Captopril Viartis (25 outubro 2024); Fosinopril Biogaran (5 outubro 2023); Lisinopril Zentiva (7 agosto 2023); Périndopril Biogaran (8 outubro 2021); Quinapril Biogaran (1 agosto 2022); Ramipril Arrow (21 agosto 2023); Renitec (2 julho 2024); Trandolapril Biogaran (2 setembro 2019); Zofénopril Viartis (16 setembro 2022).

Inibidores dos pontos de controle imunológico PD-1 ou PD-L1: colangite

(PD-1 or PD-L1 immune checkpoint inhibitors: colangitis)

Prescrire International 2025; 34 (273): 219

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

- A colangite é uma afecção potencialmente grave do trato biliar, geralmente de origem infecciosa ou autoimune, podendo, às vezes, ser causada por medicamentos.
- Em 2024, uma equipe francesa publicou uma análise de 48 casos de colangite atribuídos a inibidores do ponto de checagem imunológico PD-1 ou PD-L1, registrados no banco de dados nacional de farmacovigilância; quatro pacientes faleceram, dois deles em decorrência de lesão hepática.
- É do interesse dos pacientes sempre considerar o efeito de um medicamento entre as possíveis causas de colangite, pois o transtorno pode regredir após a interrupção do fármaco responsável e recorrer se este for reintroduzido. É útil notificar todos os casos a um centro de farmacovigilância, a fim de ampliar o conhecimento médico e, assim, aprimorar o cuidado ao paciente.

Uma análise dos relatos de colangite atribuída a inibidores de PD-1 ou PD-L1 (medicamentos imunostimuladores usados no tratamento de certos tipos de câncer), identificados no banco de dados de farmacovigilância da França, foi publicada em 2024 [1]. Foram excluídos desta análise os casos de colangite de origem infecciosa ou relacionados a doenças autoimunes pré-existentes. As principais conclusões são apresentadas a seguir.

Várias dezenas de casos de colangite atribuídos a um inibidor de ponto de controle imunológico. 48 casos (24 homens e 24 mulheres) foram analisados em detalhes. O inibidor PD-1 ou PD-L1 foi prescrito para câncer de pulmão (29 pacientes), melanoma (13 pacientes), câncer de cabeça e pescoço (2 pacientes), câncer renal (2 pacientes), câncer uterino (1 paciente) ou astrocitoma (1 paciente). Os medicamentos implicados foram *atezolizumabe*, *cemiplimabe*, *durvalumabe*, *nivolumabe*, *pembrolizumabe* e uma combinação de *nivolumabe* com o inibidor CTLA-4 *ipilimumabe*.

O tempo mediano até o aparecimento da colangite foi de 5,7 meses (intervalo aproximado de 3 a 29 meses). Em 31 pacientes assintomáticos, a colangite foi um achado incidental. Nos outros 17 pacientes, os sintomas relatados incluíram dor abdominal (7 casos), astenia (4 casos), icterícia (4 casos) e febre (2 casos). Sete pacientes apresentaram níveis séricos de bilirrubina superiores a 50 µmol/L. A dilatação do ducto biliar foi observada em 19 pacientes e tendeu a aumentar com o número de infusões e a duração do tratamento imunostimulador. O envolvimento do ducto biliar foi extra-hepático (12 casos), intra-hepático (6 casos) ou intra- e extra-hepático (14 casos). Quase metade dos pacientes apresentava outros transtornos autoimunes, frequentemente doença inflamatória intestinal. Um inibidor de ponto de checagem imunológico foi reintroduzido em 6 pacientes (após resolução da colangite), 3 dos quais apresentaram recorrência de sintomas de colangite. Quatro pacientes faleceram, dois devido à lesão hepática. [1].

Uma análise de desproporcionalidade mostrou uma proporção 18 vezes maior de relatos de colangite associados a inibidores de PD-1 ou PD-L1 do que a de todos os demais medicamentos no banco de dados de farmacovigilância francês, e uma proporção 7 vezes maior de relatos de colangite em comparação com outros medicamentos antineoplásicos (diferenças estatisticamente significativas) (ver nota de rodapé a, p. 220) [1].

Colangite: um medicamento poderia ser o responsável? A colangite é um transtorno do trato biliar que geralmente é de origem infecciosa (infecção bacteriana a montante de uma obstrução, como um cálculo, tumor ou compressão externa) ou de origem autoimune (colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária) [2,3]. Ela se manifesta principalmente com febre, icterícia e dor abdominal devido à colestase a montante da obstrução biliar. As complicações da colangite bacteriana incluem abscesso hepático, sepse, disfunção de múltiplos sistemas orgânicos e choque [2].

Alguns medicamentos também têm sido relacionados ao aparecimento de colangite, incluindo: o fármaco psicotrópico *cetamina*, um antagonista do receptor NMDA do glutamato; o imunossupressor tacrolimus; a combinação antirretroviral *lopinavir + ritonavir*; o antiviral *ribavirina*; e alguns medicamentos antineoplásicos [4–6].

Na prática – A lesão hepática é um efeito adverso frequente dos inibidores de PD-1 ou PD-L1 [1-7]. Esses medicamentos também trazem risco de efeitos adversos autoimunes envolvendo vários órgãos, incluindo os ductos biliares. Como regra geral, é do interesse dos pacientes considerando o papel de um medicamento entre as possíveis causas de colangite, uma vez que o quadro costuma regredir após a interrupção do fármaco responsável. Também é útil notificar todos os casos a um centro de farmacovigilância, a fim de ampliar o conhecimento médico e aprimorar a qualidade do cuidado prestado ao paciente.

Pregabalina, gabapentina: fraturas de quadril (*Pregabalin, gabapentin: hip fractures*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 191

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Um estudo utilizando bases de dados australianas de saúde e seguro-saúde investigou o risco de fratura de quadril em pacientes que utilizam um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA): pregabalina ou gabapentina [1].

Foi estabelecida uma coorte composta por 28.293 pacientes com 50 anos ou mais que foram hospitalizados por fratura de quadril no estado de Victoria entre 2013 e 2018. Desses, 2.946 pacientes haviam sido expostos a um desses dois fármacos, mais frequentemente a pregabalina. Cerca de 60% desses pacientes expostos tinham 80 anos ou mais, e 71% eram mulheres. Cada paciente atuou como seu próprio controle, comparando a exposição à pregabalina ou gabapentina durante os 60 dias anteriores à ocorrência da fratura de quadril com a exposição em um período anterior [1].

Após ajuste para a exposição a outros fármacos psicotrópicos que acarretam risco de quedas (antidepressivos, neurolépticos, benzodiazepínicos e opioides), a exposição à pregabalina ou gabapentina mostrou-se maior no período de 60 dias imediatamente anterior à fratura de quadril do que no período anterior, com uma razão de chances (RC) de fratura de quadril em até 60 dias após a dispensação de gabapentinóides de 1,30 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,07-1,57). Esse risco aumentado foi observado em todas as faixas etárias, mas a idade

avançada e comprometimento renal pareceram ser fatores de risco adicionais [1].

Como a pregabalina e a gabapentina são eliminadas sem alterações pelos rins, pode-se esperar acúmulo em pacientes com função renal prejudicada. Os efeitos adversos da pregabalina e da gabapentina no sistema nervoso central, particularmente tontura, sonolência, distúrbios de marcha e desequilíbrios, são fatores de risco para quedas e fraturas [2].

Na Prática

Esses dados justificam grande cautela ao considerar a prescrição de pregabalina ou gabapentina para idosos, especialmente se houver comprometimento da função renal ou risco de desidratação, como durante uma onda de calor. É útil alertar os pacientes e seus familiares sobre o risco de efeitos adversos neurológicos que prejudicam o equilíbrio e aumentam o risco de quedas, as quais podem ter consequências prejudiciais e, por vezes, graves.

Referências

1. Leung MTY, Franklin JM, Domenighetti A, et al. Gabapentinoids and risk of hip fracture. *JAMA Netw Open*. 2024;7(10):e2440453. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40453.
2. Prescrire Rédaction. Gabapentine et prégabaline. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025.

Referências selecionadas da pesquisa da literatura da Prescrire

1. Meunier L, et al. Cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: analysis of pharmacovigilance data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22(9): 1542-5.
2. Afdhal NH, et al. Acute cholangitis: clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 [cited 2024 Sep 19]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
3. Kowdley KV, et al. Primary sclerosing cholangitis in adults: clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 [cited 2024 Sep 20]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
4. Cholangitis. In: Martindale's ADR Checker [Internet]. London: The Pharmaceutical Press; 2024 [cited 2024 Sep 27]. Disponível em: <https://www.medicinescomplete.com>
5. ANSM. RCP-Ketamine Renaudin. 12 Jul 2024 + RCP-Ribavirine Viatriis. 17 Jun 2022. Disponível em: <https://www.ansm.sante.fr>
6. European Commission. SmPC-Kaletra. 23 May 2018 + SmPC-Tacrolimus EG. 19 Oct 2021. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/>
7. Prescrire Rédaction. Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc. *Interactions Médicamenteuses Prescrire*. 2025; Extrait: 1–10.

Outros Temas de Farmacovigilância

Metotrexato semanal: avaliação das medidas de minimização de riscos solicitada pela Agência Europeia de Medicamentos

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

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

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: Avaliação de riscos em farmacovigilância, *metotrexato*, minimização de riscos de medicamentos, redução de riscos

- A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) contratou recentemente uma empresa privada para avaliar as “medidas de minimização de riscos” que adotou com o objetivo de reduzir os erros relacionados à administração oral ou injetável de *metotrexato* em intervalos diários, em vez de semanais. Constatou-se que o impacto dessas medidas foi, na melhor das hipóteses, modesto.
- Esses resultados mostram que, em vez de depender de diversas formas de comunicação para aumentar a vigilância entre profissionais da saúde e pacientes, o foco deve recair sobre outras medidas de segurança mais robustas, incorporadas diretamente nas embalagens e nos softwares de prescrição e dispensação.

As agências reguladoras de medicamentos europeias normalmente não realizam investigações aprofundadas sobre a eficácia de suas decisões. Isso torna a “Estratégia de Impacto”, lançada em 2016 pelo Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), particularmente interessante [1]. Como resultado dessa estratégia, a EMA produziu um relatório com 12 estudos, realizados entre 2015 e 2023, avaliando o impacto das “medidas de minimização de risco” que havia implementado para produtos contendo *codeína*, *diclofenaco*, *hidroxizina*, *valproato*, *retinóides*, *fluoroquinolonas*, *metotrexato* e *ranitidina*, além de vacinas contra a COVID-19 com vetor adenoviral. Das 12 medidas estudadas, somente 2 foram consideradas “eficazes” na redução de riscos (*codeína* e *ranitidina*), 2 foram “eficazes, com variação entre os países” (alternativas à *codeína* e *diclofenaco*) e 2 foram “parcialmente eficazes”, com base no fato de terem um “impacto menor” (*hidroxizina* e *metotrexato*) (a) [2].

Metotrexato semanal: avaliação das medidas de prevenção de erros. No final de 2019, a Comissão Europeia aprovou várias recomendações emitidas pelo PRAC com o objetivo de reduzir o risco de erros relacionados à ingestão ou injeção diária de *metotrexato* em vez da administração semanal. Esses erros são relatados com frequência e têm consequências graves, por vezes graves [3]. As medidas de minimização de risco incluíram uma atualização do resumo das características do produto (SmPC) para adicionar uma advertência em caixa sobre o risco de erros de dosagem, um lembrete visual nas caixas, um cartão do paciente anexado à embalagem e uma comunicação direta aos profissionais da saúde que incluiu um guia e, em alguns países, uma lista de verificação [3,4].

Para determinar se havia alcançado seu objetivo de que mais de 80% das partes interessadas implementassem suas recomendações, a EMA encomendou uma pesquisa à empresa IQVIA (b). Essa pesquisa transversal com médicos prescritores, farmacêuticos e pacientes em cinco países europeus (Alemanha,

França, Grécia, Polônia e Suécia) foi realizada on-line entre fevereiro e abril de 2022. Embora tenham sido obtidas cerca de 30 respostas para cada categoria e país, totalizando 150 participantes por categoria, as taxas de recusa foram muito elevadas (em média 96% dos médicos, 82% dos farmacêuticos e 59% dos pacientes) [4]. Tendo em conta esta limitação, os principais resultados deste inquérito são apresentados abaixo.

Eficácia decepcionante em relação aos objetivos. De modo geral, os critérios de sucesso pré-definidos não foram atendidos. Somente 56% dos prescritores estavam cientes das medidas de minimização de risco, 42% tinham conhecimento sobre a frequência de dosagem semanal do *metotrexato* e 31% relataram seguir as recomendações. Os números equivalentes entre os farmacêuticos foram de 18% para o conhecimento, 7% para o domínio do assunto e 50% para a adesão às recomendações. Entre os pacientes, 29% estavam cientes do risco, mas somente 3% compreendiam a natureza do risco [4].

A análise detalhada das respostas mostra, porém, que quase todos os prescritores possuíam conhecimento sobre os regimes posológicos e os riscos relacionados ao *metotrexato*, e que cerca de 71% deles indicavam o dia da administração do *metotrexato* em cada nova receita. É provável, porém, que os prescritores que responderam ao estudo estivessem mais interessados nesse tema e, potencialmente, mais propensos a fornecer as respostas esperadas às perguntas que avaliavam o conhecimento. Esse viés foi reconhecido pelos autores deste estudo de autoavaliação [4]. Embora a maioria dos farmacêuticos estivesse ciente das informações e do lembrete visual na embalagem, somente metade deles relatou anotar sempre ou com frequência o dia da administração do *metotrexato*, com muitos presumindo que os pacientes ou cuidadores já possuíam essa informação.

Somente cerca de um quarto dos farmacêuticos tinha conhecimento do cartão do paciente incluído na embalagem, que possui um dispositivo anti-adulteração que desencoraja a sua abertura no momento da dispensação [4]. Os pacientes que tinham conhecimento do cartão do paciente compreenderam que ele era útil para anotar o dia da administração a cada semana e para mostrar a diferentes profissionais da saúde. A maioria dos pacientes, porém, não tinha clareza sobre os objetivos desse cartão, além de fornecer informações sobre os efeitos adversos associados à overdose [4].

Medidas cada vez mais eficazes introduzidas na Suíça. Na Suíça, continuavam a ser comunicados às autoridades de farmacovigilância erros relacionados ao *metotrexato*, tanto no ambiente hospitalar quanto fora dele, apesar da implementação de várias medidas de minimização de riscos, incluindo uma comunicação direta aos profissionais da saúde enviada em 2016 [5]. Uma pesquisa com farmacêuticos suíços realizada em janeiro de 2022 pela Fundação Suíça para a Segurança do Paciente constatou que 96% das 87 farmácias comunitárias e 71% das 47 farmácias hospitalares não recebiam um alerta ao inserir uma

dose diária de *metotrexato* em seu sistema de TI [6]. Em 2023, essa organização revisou suas recomendações anteriores, elaborando uma hierarquia de eficácia para medidas preventivas, de fraca a forte, adaptada ao sistema suíço [5-7]. As medidas que a Fundação considerou fortes consistem em definir uma dose semanal de *metotrexato* como padrão e configurar um alerta de “bloqueio total” a ser gerado quando uma dose diária for inserida no software de prescrição e dispensação [7].

A situação na França. Na sequência da decisão da Comissão Europeia, todos os produtos contendo *metotrexato* fornecidos em frascos multidoses foram retirados do mercado francês até o final de 2023 [8]. Os erros relacionados à administração diária de *metotrexato* persistem, apesar de um novo comunicado emitido pela Agência Nacional de Segurança dos Medicamentos Francesa (ANSM) em 2022 [9]. Em julho de 2023, uma comparação do número de casos notificados às autoridades de farmacovigilância durante um período comparável antes e depois de julho de 2022 confirmou a persistência desses erros [10]. As medidas de minimização de risco que dependem principalmente dos profissionais da saúde e dos pacientes revelaram-se, portanto, inadequadas.

Classificação das medidas de segurança de acordo com sua eficácia. Esses resultados mostram que simplesmente informar os profissionais da saúde e os pacientes sobre o risco da administração diária de *metotrexato* tem pouco impacto e apontam para a necessidade de se concentrar em outras medidas de segurança mais eficazes [4]. De acordo com o Instituto para Práticas Seguras de Medicação (ISMP), com sede nos Estados Unidos, as medidas mais eficazes para prevenir erros de medicação são aquelas que interceptam ou bloqueiam o erro no momento em que ele está ocorrendo. Por exemplo, a Rede Internacional de Segurança de Medicamentos (IMSN) estabelece uma hierarquia de eficácia das medidas que distingue entre estratégias de “alto impacto”, que previnem a ocorrência de

erros; estratégias de “médio impacto”, que ajudam a interceptá-los; e estratégias de “baixo impacto” que incentivam a vigilância, as quais são as menos eficazes [11-13].

Porém, outras partes interessadas poderiam implementar medidas de segurança eficazes: os desenvolvedores de softwares de prescrição e dispensação, aos quais a ANSM e a Autoridade Nacional de Saúde da França ainda não solicitaram o desenvolvimento de alertas de bloqueio automático, por exemplo, em sistemas de apoio à decisão; e as empresas farmacêuticas, que atualmente não são exigidas a embalar sistematicamente os comprimidos de metotrexato em blisters perfurados de dose única com um lembrete do intervalo de dosagem semanal em cada blister da embalagem [9].

As caixas de metotrexato não devem conter mais do que 4 comprimidos, e devem ser comercializadas em diferentes dosagens, correspondentes às doses semanais indicadas no Resumo das Características do Medicamento (SmPC). Esta medida de segurança seria reforçada ainda mais com o uso de uma embalagem blister tipo carteira, na qual cada dose semanal seja acompanhada das informações necessárias, juntamente com um lembrete de que o medicamento se destina somente ao uso semanal, exibido no interior da tampa da caixa de modo a ficar visível ao abri-la.

EM RESUMO: Verificou-se que as medidas adotadas pelas agências reguladoras de medicamentos para prevenir erros de medicação, limitando-se a informar os profissionais de saúde e os pacientes sobre os riscos, oferecem uma falsa sensação de segurança e não conseguiram tornar o uso acidental diário do metotrexato um “evento nunca”. Devem ser privilegiadas medidas de segurança mais robustas, juntamente com a notificação sistemática desses erros às autoridades de farmacovigilância.

Últimas notícias: FDA recomenda a classificação dos produtos à base de 7-OH como substâncias controladas

(News Brief: FDA Recommends Scheduling 7-OH Products as Controlled Substances)

Worst Pills, Best Pills, outubro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: 7-hidroxitriptamina, 7-OH, planta de kratom, opioide, potencial de dependência, sintomas de abstinência, euforia, sedação, depressão respiratória

A 7-hidroxitriptamina, conhecida como 7-OH, é uma substância natural que constitui um componente menor da planta kratom, uma árvore tropical perene nativa do Sudeste Asiático.

Depois de ser concentrado, o 7-OH se torna um opioide potente. Os produtos à base de 7-OH estão amplamente disponíveis em postos de gasolina, lojas de vaporizadores e na internet, e costumam ser vendidos na forma de gomas com sabor de frutas, misturas para bebidas e até mesmo casquinhas de sorvete — formatos particularmente atraentes para crianças e adolescentes.

Os produtos que contêm 7-OH concentrado não têm usos médicos aprovados, não são permitidos em suplementos alimentares e não podem ser legalmente adicionados a alimentos. Em julho de 2025, a FDA recomendou que a Agência Antidrogas dos Estados Unidos (DEA) classificasse certos produtos com 7-

OH como substâncias controladas nos termos da Lei de Substâncias Controladas [1]. A crescente disponibilidade, comercialização e uso ilegal de produtos com 7-OH colocaram-nos na lista de observação da agência como uma ameaça emergente de opioides à saúde pública.

A recomendação da FDA baseia-se em relatórios médicos e dados de vigilância que analisam os perfis químicos, farmacológicos e epidemiológicos dos concentrados de 7-OH [2]. Os resultados mostram que o 7-OH produz efeitos clínicos, efeitos adversos, potencial de dependência e sintomas de abstinência semelhantes aos de outros opioides, como a *morfina* e a *oxicodona* [3]. Quando as pessoas adoeceem após ingerir produtos com 7-OH, podem apresentar euforia, sedação e depressão respiratória, assim como sintomas de abstinência.

De acordo com a Lei de Substâncias Controladas, as substâncias são classificadas em uma das cinco listas com base em seu potencial de abuso, uso médico aceito e perfil de segurança,

sendo que as drogas da Lista I apresentam o maior risco.

Além dessa recomendação, a FDA emitiu cartas de advertência a empresas que distribuam ilegalmente produtos com 7-OH, divulgou materiais informativos para o público e enviou cartas intituladas “Caro Colega” a profissionais da saúde sobre os perigos dos concentrados sintéticos de 7-OH. Em agosto de 2025, a Flórida promulgou uma norma de emergência classificando certos produtos com 7-OH como substâncias controladas da Tabela I [4]. Até 5 de setembro de 2025, a DEA ainda não havia tomado medidas em relação à recomendação da FDA.

Principais aprendizados das recentes diretrizes para a redução gradual do uso de benzodiazepínicos, financiadas pela FDA

(Key Takeaways from the Recent FDA-Funded Benzodiazepine Tapering Guideline)

Worst Pills, Best Pills, novembro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(2)*

Tags: benzodiazepínicos, benzos, sedativos, hipnóticos, sintomas de abstinência, alprazolam, Xanax, Xanax XR, clonazepam, Klonopin

Como benzodiazepínicos, frequentemente chamadas de “benzos”, são uma classe de medicamentos sedativos e hipnóticos (consulte a [tabela](#) abaixo para obter uma lista das formulações orais desses medicamentos). A FDA aprovou esses medicamentos para o tratamento, dependendo do medicamento específico, de condições como abstinência alcoólica, transtornos de ansiedade, insônia primária e convulsões. Em 2023, aproximadamente 24 milhões de americanos relataram fazer uso de um benzodiazepínico.

Os rótulos dos benzodiazepínicos, incluem advertências na caixa (as advertências mais severas que a FDA pode requerer), destacando seus riscos graves, incluindo abuso, dependência e overdose, que podem ser fatais, especialmente se esses medicamentos forem usados em conjunto com álcool, opioides ou substâncias ilícitas [1]. As advertências em caixa também incluem o risco de dependência física, um estado em que o paciente toma esses medicamentos repetidamente e apresenta sintomas desagradáveis de abstinência caso interrompa o uso.

Devido a esses riscos, o Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen há muito tempo classifica todos os benzodiazepínicos como “Não Recomendadas” para insônia, ansiedade ou qualquer outro uso, exceto o *alprazolam* (Xanax®, Xanax XR® e genéricos), que classificamos como “Não Recomendado, Exceto para Transtorno do Pânico”, e o *clonazepam* (Klonopin® e genéricos), que a FDA aprovou somente para certos tipos de convulsões e transtorno do pânico [2].

Infelizmente, muitos pacientes tomam benzodiazepínicos por longos períodos para tratar condições que poderiam ser gerenciadas com terapias de menor risco. A descontinuação segura dos benzodiazepínicos pode ser desafiadora, pois reduções rápidas da dose podem causar reações de abstinência agudas e potencialmente fatais, incluindo cólicas abdominais, agressividade, agitação, ansiedade ou ataques de pânico, dor no

Referências

1. Food and Drug Administration. FDA takes steps to restrict 7-OH opioid products threatening American consumers. July 29, 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-steps-restrict-7-oh-opioid-products-threatening-american-consumers>. Accessed August 22, 2025.
2. Food and Drug Administration. 7-hydroxymitragynine (7-OH): An assessment of the scientific data and toxicological concerns around an emerging opioid threat. July 2025. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/187899/download?attachment>. Accessed August 22, 2025.
3. *Ibid.*
4. Florida Office of the Attorney General. Attorney General James Uthmeier files emergency rule immediately removing dangerous 7-OH products. July 2025. Disponível em: <https://www.myfloridalegal.com/newsrelease/attorney-general-james-uthmeier-files-emergency-rule-immediately-removing-dangerous-7>. Accessed August 22, 2025.

peito, confusão, depressão ou disforia (mal-estar ou insatisfação), cefaleia, insônia ou hipersonia, irritabilidade, dores ou espasmos musculares, náusea ou vômito, perda de memória ou redução da concentração e taquicardia. Adicionalmente, a redução gradual da dose de benzodiazepínicos pode ser complicada por reações de rebote (recorrência dos sinais e sintomas para os quais os benzodiazepínicos foram originalmente prescritos).

Uma diretriz de prática clínica recente, financiada pela FDA, oferece estratégias úteis, baseadas em evidências e em consenso, para que os médicos determinem se a redução gradual dos benzodiazepínicos pode ser adequada para os pacientes e, em caso afirmativo, como proceder a essa redução [3]. A diretriz foi resultado de um esforço conjunto da Sociedade Americana de Medicina da Dependência e de outras nove sociedades médicas e profissionais dos Estados Unidos; foi publicada online em junho de 2025 no *Journal of General Internal Medicine*.

Recomendações Chave [5].

A diretriz se aplica a adultos que têm tomado benzodiazepínicos regularmente e podem estar em risco de dependência física. Ela não se aplica a pacientes que tomam esses medicamentos no contexto de cuidados paliativos ou no fim da vida.

Embora muitos pacientes que tomam benzodiazepínicos há menos de quatro semanas possam descontinuar o tratamento sem redução gradual da dose, alguns podem apresentar reações de abstinência significativas, de acordo com a diretriz. Da mesma forma, alguns pacientes que tomam doses baixas desses medicamentos há seis semanas podem não apresentar dependência física.

Porém, o risco de dependência física é elevado para pacientes que tomam benzodiazepínicos pelo menos quatro dias por semana durante três meses ou mais. Portanto, o tratamento com benzodiazepínicos deve ser reduzido gradualmente, em vez de realizado a descontinuação abrupta, em pacientes com alto risco de desenvolver reações de abstinência.

Tabela. Lista de-Benzodiazepínicos orais aprovados pela FDA*[4]

Nome do Medicamento	Marca(s)
<i>alprazolam</i>	Xanax [®] , Xanax XR [®] ,
<i>clordiazepóxido</i>	Librium [®] ,
<i>clordiazepóxido e amitriptilina</i> †	Somente genérico
<i>clordiazepóxido e amitriptilina</i> †	Librax [®] ,
<i>clobazam</i>	Sympazan [®] ,
<i>clonazepam</i>	Klonopin [®] ,
<i>clorazepato</i>	Tranxene [®] ,
<i>diazepam</i>	Valium [®] ,
<i>estazolam</i>	Somente genérico
<i>flurazepam</i>	Somente genérico
<i>lorazepam</i>	Ativan [®] , Loreev XR [®] ,
<i>midazolam</i>	Somente genérico
<i>oxazepam</i>	Somente genérico
<i>quazepam</i>	Doral [®] ,
<i>temazepam</i>	Restoril [®] ,
<i>triazolam</i>	Halcion [®] ,

*Todos são classificados pelo *Worst Pills, Best Pills News* como “Não usar”, exceto o *alprazolam* (que é desenhado como “Não usar, exceto para transtorno do pânico”) e o *clonazepam* (que é aprovado somente para certos tipos de convulsões e transtorno do pânico).

†Combinação com outro medicamento

De modo geral, a diretriz recomenda enfaticamente que os médicos considerem reduções de dose de 5% a 10% na fase inicial da redução gradual do benzodiazepínico, sem aumentar o ritmo da redução em mais de 25% a cada duas semanas.

Para pacientes com alto risco de dependência física (como aqueles que tomam doses altas de benzodiazepínicos há mais de um ano), a diretriz recomenda um esquema de redução gradual mais lento. Especificamente, somente uma redução de 5% da dose pode ser considerada para a redução inicial e de 5% a 10% a cada seis a oito semanas (ou até mais lentamente, conforme necessário) para reduções subsequentes.

A diretriz enfatiza que os profissionais da saúde devem elaborar planos de redução gradual individualizados para cada paciente por meio da tomada de decisão compartilhada. Ela recomenda enfaticamente que os profissionais da saúde avaliem a resposta de cada paciente a cada redução da dose de benzodiazepínicos e ajustem o cronograma de redução gradual de acordo com essa resposta.

A diretriz também recomenda que os profissionais da saúde incorporem intervenções psicossociais complementares (como terapia cognitivo-comportamental e apoio entre pares), quando

necessário, para auxiliar os pacientes no processo de redução gradual da dose. De modo geral, os profissionais de saúde devem evitar a reintrodução de benzodiazepínicos; em vez disso, devem considerar a prescrição de medicamentos não benzodiazepínicos para pacientes que não toleram as reações de abstinência. No geral, pode levar meses a anos para reduzir completamente os benzodiazepínicos em pacientes com uso prolongado de altas doses desses medicamentos.

É especialmente importante que os profissionais da saúde orientem os pacientes com reações de abstinência prolongadas sobre a causa de seus sintomas e os tranquilizem, explicando que estes provavelmente desaparecerão com o tempo, à medida que o cérebro se adapta à ausência de benzodiazepínicos. É importante ressaltar que os médicos devem utilizar estratégias de redução de danos, como o fornecimento de medicamentos para reversão de overdose de opioides (incluindo *naloxona* [Narcan[®], Rextovy[®], Rivive[®], e genéricos]) a pacientes que estejam tomando opioides concomitantemente ou que estejam em risco de overdose de opioides.

O que você pode fazer

Devido aos graves riscos que apresentam, é melhor não iniciar o uso de benzodiazepínicos, exceto o *alprazolam* (para ataques de pânico) e o *clonazepam* (para ataques de pânico ou convulsões), a menos que não haja outra opção de tratamento eficaz. Se você estiver tomando um benzodiazepínico regularmente, tente estabelecer um plano com seu médico para reduzir gradualmente a dose de forma segura.

Referências

- Waylis Therapeutics LLC. Label: diazepam (VALIUM). March 2024. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/013263Orig1s101lbl.pdf. Accessed September 2, 2025.
- FDA belatedly requires abuse-related black-box warnings for benzodiazepines. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2021. Disponível em: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1399>. Accessed September 2, 2025.
- Brunner E, Chen C-YA, Klein T, et al. Joint clinical practice guideline on benzodiazepine tapering: considerations When risks outweigh benefits. *J Gen Intern Med*. doi:10.1007/s11606-025-09499-2. Published online ahead of print June 17, 2025.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA requiring boxed warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class Includes potential for abuse, addiction, and other serious risks. September 23, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/142368/download>. Accessed August 26, 2025.
- Brunner E, Chen C-YA, Klein T, et al. Joint clinical practice guideline on benzodiazepine tapering: considerations When risks outweigh benefits. *J Gen Intern Med*. doi:10.1007/s11606-025-09499-2. Published online ahead of print June 17, 2025.