

Boletim Fármacos: *Farmacovigilância*

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

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



Volume 2, Edição 4, novembro 2025



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

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

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

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Editores Associados

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

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

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuri Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Nuri Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online). DOI: **10.5281/zenodo.1751318**

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)

Novidades sobre a Covid

Covid-19: Informações sobre o Programa de Compensação por Lesões Causadas por Contramedidas Médicas do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA GAO-25-107368, 18 de dezembro de 2024	1
EXCLUSIVO: Laboratório da FDA descobre contaminação excessiva de DNA em vacinas contra a Covid-19 Maryanne Demasi, 2 de janeiro de 2025	2

Solicitações e Retiradas do Mercado

Fenilefrina. FDA propõe retirar fenilefrina oral como descongestionante nasal da regulamentação de medicamentos isentos de prescrição após ampla revisão de eficácia. FDA, 7 de novembro de 2024	4
Tianeptina: abuso e dependência Prescrire International 2024; 33 (264): 276	5
Acetato de medroxiprogesterona: meningioma AEMPS, setembro de 2024	6
Corticosteróides: Alterações tardias na rotulagem de segurança solicitadas por uma petição da Public Citizen Worst Pills, Best Pills. Janeiro de 2025	6

Reações Adversas

Carga global da síndrome de Guillain-Barré associada a vacinas em 170 países, entre 1967 e 2023 Y.D. Jeong, S. Park, S.Lee et al	8
Medicamentos e combinações de medicamentos associados ao declínio cognitivo em adultos mais velhos Worst Pills, Best Pills. Dezembro de 2024	9
Antidepressivos e DPOC: pneumonia e exacerbações? Prescrire International 2024; 33 (263): 245	11
Medicamentos antimuscarínicos inalatórios: transtornos de saúde mental Prescrire International 2024; 33 (264): 277	12
Doenças relacionadas ao Botox: Public Citizen pede que se considere o botulismo causado por produtos aprovados pela FDA Worst Pills, Best Pills Novembro de 2024	12
Carbamazepina e gravidez: malformações e transtornos do neurodesenvolvimento (continuação) Prescrire International 2024; 33 (263): 243-244	14
Ciclosporina: fibroadenomas da mama Prescrire International 2024; 33 (265): 302	15
Diclofenaco e outros AINEs: angina alérgica (síndrome de Kounis) Prescrire International 2024; 33 (263): 247	16
Domperidona, metoclopramida e outros neurolépticos usados como antieméticos: parkinsonismo Prescrire International 2024; 33 (265): 299-300	16
Gabapentina, pregabalina: Exacerbação da DPOC Prescrire International 2024; 33 (264): 276	18
Inibidores da colinesterase: depressão, insônia, anorexia Prescrire International 2024; 33 (265): 298	18

Inibidores de TNF-alfa: episódios maníacos?	
Prescrire International 2024; 33 (264): 273-274	19
Levetiracetam in utero: efeitos a longo prazo mais claramente definidos	
Prescrire International 2024; 33 (265): 297-298	20
Uso de metilfenidato a longo prazo: distúrbios cardiovasculares	
Prescrire International 2024; 33 (265): 301	21
Pralsetinib: tuberculose extrapulmonar	
Prescrire International 2024; 33 (263): 246	22
Triptanos: acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio	
Prescrire International 2024; 33 (263): 246	22
Interrupção de curto prazo do tratamento com xaban ou dabigatran: trombose às vezes fatal	
Prescrire International 2024; 33 (263): 244	23

Interações

Amiodarona + xaban: sangramento	
Prescrire International 2024; 33 (263): 245	23
Anticoncepcionais hormonais + AINEs: trombose venosa profunda e embolia pulmonar	
Prescrire International 2024; 33 (264): 275	24
Antidepressivos SSRI e anticoagulantes orais: sangramento	
Prescrire International 2024; 33 (265): 300	24

Precauções

Medicamentos para acne à base de peróxido de benzoíla podem formar o carcinógeno humano benzeno	
Worst Pills, Best Pills, Dezembro de 2024	25

Novidades sobre a Covid

Covid-19: Informações sobre o Programa de Compensação por Lesões Causadas por Contramedidas Médicas do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA

(Covid-19: Information on Department of Health & Human Services's Medical Countermeasures Injury Compensation Program)
GAO-25-107368, 18 de dezembro de 2024

<https://www.gao.gov/products/gao-25-107368> (de libre acceso en inglés)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Destaques

O que o GAO encontrou

As contramedidas médicas, como vacinas e medicamentos usados no tratamento da Covid-19, podem salvar vidas em situações de emergência ou ameaça à saúde pública. A maioria das pessoas que recebem uma contramedida não apresenta problemas graves, mas, como qualquer medicamento, existe uma pequena chance de que algumas pessoas sofram lesões graves ou até mortes, segundo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*Department of Health and Human Services – HHS*).

Para incentivar o desenvolvimento de contramedidas médicas, a Lei de Prontidão Pública e Preparação para Emergências (*Public Readiness and Emergency Preparedness Act*) limitou a responsabilidade legal de fabricantes e outros envolvidos por danos relacionados à administração ou uso de contramedidas cobertas. A legislação também autorizou o HHS a criar o Programa de Compensação por Lesões Causadas por Contramedidas (*Countermeasures Injury Compensation Program, CICP*), com o objetivo de indenizar indivíduos que venham a falecer ou sofrer lesões físicas graves causadas diretamente pela administração ou uso de determinadas contramedidas médicas.

O CICP é administrado pela Administração de Recursos e Serviços de Saúde (*Health Resources and Services Administration – HRSA*), uma agência vinculada ao HHS. Para ter direito à compensação, é necessário apresentar uma solicitação (*claim*) no prazo de até um ano após a administração ou uso da contramedida coberta e fornecer documentação médica que comprove que a contramedida causou diretamente uma lesão física grave ou a morte.

Os dados da HRSA mostram que, desde que o CICP começou a aceitar solicitações, em outubro de 2009, o programa recebeu cerca de 27 vezes mais solicitações em resposta à pandemia de Covid-19 do que na primeira década de funcionamento — 13.333 solicitações em comparação a 491, respectivamente.

Até junho de 2024 (data mais recente disponível no momento da análise do GAO), a HRSA havia tomado decisões sobre 25% do total de solicitações submetidas; os 75% restantes estavam em análise ou aguardando análise. Das solicitações que já completaram o processo de avaliação da HRSA, cerca de 3% (92) foram consideradas elegíveis para receber compensação. Cinquenta e seis por cento das solicitações indenizadas estavam relacionadas à Covid-19. Os dados da HRSA indicam que a agência levou, em média, 24 meses para concluir tanto a verificação inicial de elegibilidade quanto à análise médica necessárias para decidir sobre a solicitação. Para os casos

considerados inelegíveis após a verificação inicial, a média de tempo foi de 14 meses, até junho de 2024. A causa mais comum para indeferimento foi o envio fora do prazo. Até junho de 2024, a HRSA havia pago aproximadamente 6,5 milhões de dólares em compensações para solicitações elegíveis, sendo a maior parte referente a lesões graves, como a síndrome de Guillain-Barré, atribuídas à vacina contra o H1N1. Cerca de 400 mil dólares foram pagos por lesões relacionadas a contramedidas contra a Covid-19, como miocardite (condição inflamatória no coração).

Quase todos os desafios enfrentados pela HRSA na operação do CICP decorreram do grande volume de solicitações relacionadas às contramedidas médicas contra a Covid-19 e da limitação de recursos disponíveis para processar e pagar essas solicitações antes do ano fiscal de 2022, segundo informaram funcionários da HRSA ao GAO. Especificamente:

- escassez de pessoal para avaliar o grande número de solicitações;
- sistemas de informação desatualizados para processar o volume elevado de dados; e
- escassez de evidências médicas e científicas sobre lesões ou mortes alegadamente causadas por contramedidas inovadoras contra a Covid-19.

Para enfrentar esses desafios, a HRSA contratou mais profissionais e lançou um portal eletrônico para envio de solicitações on-line, entre outras iniciativas. A agência também começou a desenvolver uma Tabela de Lesões por Contramedidas contra a Covid-19 — um instrumento que lista lesões presumivelmente causadas por essas contramedidas — para agilizar a análise dos casos. Segundo a versão mais recente da Agenda Unificada de Ações Regulatórias e Desregulatórias, a HRSA planejava publicar essa tabela como parte de uma proposta de regulamentação até novembro de 2024.

Segundo estudos, 38 países mantêm programas de compensação por lesões médicas, sendo que 9 deles foram criados durante a pandemia de Covid-19. Há também três programas internacionais. Conforme documentos dos programas analisados, essas iniciativas concentram-se principalmente em danos causados por vacinas. Representantes de três dos quatro programas estrangeiros revisados pelo GAO relataram que adotaram — ou planejam adotar — medidas em resposta às experiências vividas durante a pandemia de Covid-19, como a criação de contratos que permitem contratar rapidamente novos profissionais e ampliar a capacidade dos programas quando necessário.

EXCLUSIVO: Laboratório da FDA descobre contaminação excessiva de DNA em vacinas contra a Covid-19
(EXCLUSIVE: FDA lab uncovers excess DNA contamination in Covid-19 vaccines)

Maryanne Demasi, 2 de janeiro de 2025

<https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-fda-lab-uncovers-excess>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Revelações explosivas quando um estudo conduzido no próprio laboratório da FDA encontrou níveis residuais de DNA que excedem os limites de segurança entre 6 e 470 vezes. Especialistas classificam o achado como “prova cabal”. Um novo estudo explosivo realizado no próprio laboratório da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA revelou níveis excessivamente altos de contaminação por DNA na vacina de mRNA contra a Covid-19 da Pfizer.

Os testes realizados no White Oak Campus da FDA, em Maryland, revelaram que os níveis residuais de DNA excederam os limites de segurança regulamentares entre 6 a 470 vezes.

O estudo foi realizado por estudantes pesquisadores sob a supervisão de cientistas da FDA. Os frascos de vacina foram adquiridos da BEI Resources, um fornecedor confiável afiliado ao National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), anteriormente dirigido por Anthony Fauci.

Recentemente publicado no *Journal of High School Science (Periódico de Ciências do Ensino Médio)* [1], o estudo revisado por pares desafia anos de rejeição por parte das autoridades reguladoras, que anteriormente haviam rotulado como infundadas as preocupações com a contaminação excessiva de DNA.

Espera-se que a FDA comente as descobertas nesta semana. No entanto, a agência ainda não chegou a emitir um alerta público, fazer o recall dos lotes afetados ou explicar como os frascos que excedem os padrões de segurança foram autorizados a entrarem no mercado.

Os Métodos

Os estudantes pesquisadores empregaram dois métodos analíticos principais:

- **Análise NanoDrop** - Essa técnica usa espectrometria UV para medir os níveis combinados de DNA e RNA na vacina. Embora forneça uma avaliação inicial, ela tende a superestimar as concentrações de DNA devido à interferência do RNA, mesmo quando são utilizados kits de remoção de RNA.
- **Análise Qubit** - Para medições mais precisas, os pesquisadores contaram com o sistema Qubit, que quantifica o DNA de fita dupla usando corante fluorométrico.

Ambos os métodos confirmaram a presença de contaminação por DNA muito acima dos limites permitidos. Essas descobertas estão alinhadas com relatórios anteriores de laboratórios independentes dos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Alemanha e França [2-6].

Reação dos especialistas

Kevin McKernan, ex-diretor do Projeto Genoma Humano, descreveu as descobertas como uma “bomba”, criticando a FDA por sua falta de transparência.

“Essas descobertas são significativas não apenas pelo que revelam, mas pelo que sugerem ter sido ocultado do escrutínio público. Por que a FDA manteve esses dados em segredo?” questionou McKernan.

Ao mesmo tempo em que elogiou o trabalho dos alunos, ele também observou limitações nos métodos do estudo, que podem ter subestimado os níveis de contaminação.

“A análise do Qubit pode sub-detectar o DNA em até 70% quando enzimas são usadas durante a preparação da amostra”, explicou McKernan. “Além disso, o kit Plasmid Prep usado no estudo não captura com eficiência pequenos fragmentos de DNA, contribuindo ainda mais para a subestimação.”

Além da integração do genoma, McKernan destacou outro possível mecanismo de contaminação de DNA causador de câncer nas vacinas.

Ele explicou que os fragmentos de DNA plasmídico que entram no citoplasma da célula com a ajuda de nanopartículas lipídicas podem superestimular a via cGAS-STING, um componente crucial da resposta imune inata [7].

“A ativação crônica da via cGAS-STING poderia, paradoxalmente, alimentar o crescimento do câncer”, alertou McKernan. “A exposição repetida a DNA estranho por meio de boosters de Covid-19 pode ampliar esse risco ao longo do tempo, criando condições propícias ao desenvolvimento do câncer.”

Aumentando a controvérsia, foram detectados traços do promotor SV40 entre os fragmentos de DNA. Embora os autores tenham concluído que esses fragmentos eram “incompetentes para replicação”, o que significa que não podem se replicar em humanos, McKernan discordou.

“Para afirmar que os fragmentos de DNA não são funcionais, seria necessário transfectar células de mamíferos e realizar o sequenciamento, o que não foi feito aqui”, afirmou McKernan.

“Além disso, os métodos usados neste estudo não capturam efetivamente o comprimento total dos fragmentos de DNA. Uma análise de sequenciamento mais rigorosa poderia revelar fragmentos de SV40 com vários milhares de pares de bases, que provavelmente seriam funcionais”, acrescentou.

Supervisão regulatória sob escrutínio

Nikolai Petrovsky, professor de imunologia e diretor da Vaxine Pty Ltd, descreveu as descobertas como uma “arma fumegante”.

“Isso mostra claramente que a FDA estava ciente desses dados. Considerando que esses estudos foram realizados em seus próprios laboratórios, sob a supervisão de seus próprios cientistas, seria difícil argumentar que eles não tinham conhecimento”, disse ele. Petrovsky elogiou a qualidade do trabalho realizado pelos estudantes nos laboratórios da FDA.

“A ironia é impressionante”, observou ele. “Esses alunos realizaram um trabalho essencial que os órgãos reguladores não fizeram. Não é muito complicado - não deveríamos ter dependido de estudantes para realizar testes que, em primeiro lugar, eram de responsabilidade dos órgãos reguladores.”

A Administração Australiana de Produtos Terapêuticos (*Therapeutic Goods Administration*, TGA), que tem defendido consistentemente a segurança das vacinas de mRNA, divulgou os resultados de seus próprios testes de lote, solicitando que eles atendessem aos padrões regulatórios [8]. No entanto, o Prof. Petrovsky criticou os métodos de teste da TGA.

“O método da TGA não era adequado ao propósito”, argumentou. “Ele não avaliou todo o DNA nos frascos. Ele procurou apenas um pequeno fragmento, o que subestimaria muito a quantidade total de DNA detectada.”

Implicações para fabricantes e órgãos reguladores

Agora que a contaminação por DNA das vacinas de mRNA foi verificada no laboratório de uma agência oficial e publicada em um periódico revisado por pares, torna-se difícil ignorá-la.

Ela também coloca os fabricantes de vacinas e os órgãos reguladores em uma posição precária.

A solução do problema da contaminação provavelmente exigiria a revisão dos processos de fabricação para remover o DNA residual, o que, segundo o Prof. Petrovsky, seria impraticável. “A única solução prática é que os órgãos reguladores exijam que os fabricantes demonstrem que os níveis de DNA de plasmídeo nas vacinas são seguros”, afirmou o Prof. Petrovsky.

“Caso contrário, os esforços para remover o DNA residual resultariam em uma vacina totalmente nova, exigindo novos testes e reiniciando efetivamente o processo com um produto não testado.” Agora, cabe aos reguladores esclarecer e tomar medidas decisivas para restaurar a confiança em sua supervisão. Qualquer coisa menos que isso corre o risco de aprofundar o ceticismo do público. Os órgãos reguladores de medicamentos dos EUA e da Austrália foram contatados para comentar o assunto.

Referências

1. Wang, T. J., Kim, A., & Kim, K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from Covid-19 mRNA vaccines for quality control. Published in Journal of High School Science. December 29, 2024. <https://jhss.scholasticahq.com/article/127890-a-rapid-detection-method-of-replication-competent-plasmid-dna-from-covid-19-mrna-vaccines-for-quality-control>
2. McKernan, K., Helbert, Y., Kane, L. T., et al. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. OSF. April 9, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/b9t7m>
3. Speicher, D. J., Rose, J., Gutsch, L. M., et al. DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA Covid-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. OSF. October 18, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/njc97>
4. Speicher, D. J. Full Detailed Report. Dropbox. September 9, 2024. <https://www.dropbox.com/scl/fi/sb20elb520v6a1saxg9lj/240909-D-Speicher-Report.pdf?rlkey=dutcvd85gh80ebfs2ucdmorba&e=3&st=0jpsw84f&d1=0>

5. König, B., & Kirchner, J. O. Methodological considerations regarding the quantification of DNA impurities in the Covid-19 mRNA vaccine Comirnaty®. *Methods and Protocols*. May 8, 2024; 7(3), 41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>
6. Raoult, D. Confirmation of the presence of vaccine DNA in the Pfizer anti-Covid-19 vaccine. HAL. November 12, 2024. <https://hal.science/hal-04778576v1>
7. Kwon, J., & Bakhroum, S. F. The cytosolic DNA-Sensing CGAS–STING pathway in cancer. *Cancer Discovery*. December 18, 2019; 10(1), 26–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0761>
8. Demasi, M. TGA releases data on residual DNA in Covid-19 mRNA vaccines. Maryanne Demasi, reports. November 13, 2024. https://blog.maryannedemasi.com/p/tga-releases-data-on-residual-dna?utm_source=publication-search

Nota da Salud y Fármacos. Em 26 de novembro de 2024, a mesma autora (MaryAnne Demasi) publicou uma postagem no blog observando que Kevin McKernan, um especialista em genômica, havia descoberto níveis excessivos de DNA plasmídico na vacina de mRNA contra a Covid-19 da Pfizer, levantando preocupações de que esses fragmentos possam aumentar o risco de câncer entre os receptores [1]. A principal preocupação é que esses fragmentos de DNA plasmídico se insiram aleatoriamente no genoma humano, causando mutações genéticas por meio de um processo conhecido como mutagenese insercional.

Segundo o blog, apesar das garantias dos órgãos reguladores de medicamentos e das agências de saúde pública de que “as vacinas contra a Covid-19 não alteram nem interagem com o DNA de forma alguma, eles não forneceram nenhuma análise ou dados concretos para respaldar suas afirmações.

A integração do DNA foi demonstrada inúmeras vezes em condições laboratoriais controladas. Por exemplo, um estudo publicado na revista *Nature's Scientific Reports* mostrou que, quando fragmentos lineares de DNA são introduzidos nas células, aproximadamente 7% das células transfectadas integram o DNA em questão de horas.

Em fevereiro, McKernan e seus colegas demonstraram que fragmentos de DNA da vacina da Pfizer poderiam se integrar ao genoma de células de câncer de ovário em cultura. Os críticos argumentaram que esses experimentos em “linhas de células cancerosas” não representam o que acontece no tecido normal. Agora, Philip Buckhaults, especialista em genômica do câncer da Universidade da Carolina do Sul, forneceu novas evidências que contestam essa crítica. Seus experimentos demonstraram que o DNA plasmídico das vacinas de mRNA pode se integrar ao genoma de células humanas normais.

Buckhaults realizou essa pesquisa, em parte, em resposta às críticas daqueles que duvidaram de suas afirmações anteriores, com o objetivo de fornecer evidências definitivas.

Em 6 de janeiro de 2025, Maryanne Demasi publicou outro blog resumindo a resposta da FDA [2]. De acordo com sua nota, as descobertas do estudo realizado por estudantes no campus de White Oak da FDA em Maryland validam estudos anteriores de pesquisadores independentes que a FDA havia ignorado anteriormente. No entanto, a agência procurou se distanciar das descobertas. Um porta-voz disse que o estudo “não pertence à FDA” e, portanto, não cabe a ela divulgá-lo.

“A FDA não faz comentários sobre estudos individuais”, acrescentou o porta-voz, recusando-se a reconhecer as novas descobertas científicas. A agência também se recusou a abordar o envolvimento de três de seus próprios cientistas (Dr. Shuliang Liu, Dr. Tony Wang e Dr. Prabhuanand Selvaraj), que supervisionaram os estudantes que realizaram o estudo.

Quando questionada sobre possíveis ações regulatórias, como a emissão de um alerta público, o recall dos lotes de vacinas afetados ou a notificação de outras agências, a FDA manteve-se firme em sua defesa da segurança das vacinas de mRNA.

“Após uma avaliação minuciosa de todo o processo de fabricação pelos especialistas científicos da agência, a FDA está confiante na qualidade, segurança e eficácia das vacinas contra a Covid-19 que a agência aprovou e licenciou”, disse o porta-voz da FDA.

“As avaliações de risco-benefício da agência e a vigilância contínua da segurança demonstram que os benefícios de seu uso superam claramente os riscos. Além disso, com mais de um bilhão de doses de vacinas de mRNA administradas, não foram identificadas preocupações de segurança relacionadas ao DNA residual.”

Essa declaração efetivamente encerra quaisquer planos imediatos para pesquisas adicionais, e essa resposta da FDA provocou fortes críticas dos cientistas. O especialista em genômica Kevin McKernan, que identificou pela primeira vez a contaminação excessiva de DNA nos frascos da Pfizer no início de 2023, chamou a posição da agência de evasiva e profundamente preocupante.

“É o mesmo roteiro que é repetido automaticamente por todas as agências reguladoras”, disse McKernan. “Eles sempre dizem: 'bilhões de doses foram administradas, os benefícios superam os riscos, não vimos nenhuma evidência de danos'. Mas bilhões de cigarros também foram fumados, e isso não os tornou seguros.”

McKernan também questionou as tentativas da FDA de se distanciar do estudo. “Se a FDA forneceu os materiais para o estudo e prestou consultoria técnica por meio da supervisão da equipe, como pode não ser responsável pelos dados?”, perguntou McKernan. “Eles simplesmente negam sua conexão quando os dados se tornam inconvenientes?”.

O Professor Nikolai Petrovsky, Professor de Imunologia e Doenças Infecciosas do Instituto Australiano de Medicina Respiratória e do Sono, compartilha das preocupações de McKernan. “A resposta da FDA é extremamente decepcionante”, disse ele. “Simplesmente afirmar que não há problema de segurança e apontar para os bilhões de doses administradas, sem oferecer nenhuma evidência de segurança, está longe de ser satisfatório”, acrescentou o professor Petrovsky.

A Administração de Produtos Terapêuticos da Austrália (Therapeutic Goods Administration – TGA), que já havia descartado descobertas semelhantes de pesquisadores independentes como “desinformação”, foi contatada para comentar, mas não respondeu antes da publicação deste artigo.

Essas revelações têm grandes implicações. As vacinas de mRNA são vistas como o início de uma nova era na vacinologia, e o mundo está confiando cada vez mais nessa tecnologia de plataforma para substituir os métodos tradicionais de vacinação. Se a segurança dessa tecnologia não for abordada, a confiança do público nas vacinas e nos sistemas regulatórios que devem garantir sua segurança será arruinada.

Referências

1. Maryanne Demasi. *A step closer to proving DNA integration occurs in humans after mRNA covid vaccination*. Maryanne Demasi, PhD. 26 nov. 2024. Disponível em: <https://blog.maryannedemasi.com/p/a-step-closer-to-proving-dna-integration>
2. Maryanne Demasi. *FDA responds to study on DNA contamination in Pfizer vaccine. The regulator states the study "does not belong to the FDA," despite it being conducted at FDA labs, with FDA resources, by students under the supervision of FDA staff*. Maryanne Demasi. 6 jan. 2025. Disponível em: <https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-responds-to-study-on-dna-contamination>

Solicitações e Retiradas do Mercado

Fenilefrina. FDA propõe retirar fenilefrina oral como descongestionante nasal da regulamentação de medicamentos isentos de prescrição após ampla revisão de eficácia. (*La FDA propone dejar de usar fenilefrina oral como ingrediente activo para la descongestión nasal en la monografía de medicamentos de venta libre después de una amplia revisión*)

FDA, 7 de novembro de 2024

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-propone-dejar-de-usar-fenilefrina-oral-como-ingrediente-activo-para-la-descongestion-nasal-en>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Hoje, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration, FDA*) que está propondo a retirada da fenilefrina oral dos ingredientes ativos autorizados em medicamentos de venda livre (*over the counter, OTC*) regulamentados para o alívio temporário da congestão nasal. A proposta se baseia em uma revisão da agência que concluiu que a fenilefrina oral não é eficaz para essa finalidade. Por ora, as empresas podem continuar comercializando medicamentos OTC que contenham fenilefrina oral como descongestionante nasal. Trata-se de uma ordem proposta [1].

Apenas uma ordem final terá efeito sobre quais produtos poderão continuar a ser comercializados. A proposta se fundamenta exclusivamente em preocupações quanto à eficácia, e não à segurança do ingrediente.

Atualmente, a fenilefrina oral é amplamente utilizada como ingrediente ativo em descongestionantes nasais incluídos em produtos regulamentados pela Monografia OTC (N.T.: a *OTC Monograph* é um catálogo técnico que guia a formulação e comercialização de medicamentos sem prescrição nos EUA). É

importante observar que alguns medicamentos contêm apenas a fenilefrina oral como único ingrediente ativo, enquanto outros a combinam com substâncias como paracetamol (acetaminofeno) ou dextrometorfano. A presença da fenilefrina nesses produtos combinados não interfere na ação terapêutica dos demais ingredientes.

“É papel da FDA assegurar que os medicamentos sejam seguros e eficazes”, declarou a Dra. Patrizia Cavazzoni, diretora do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER) da FDA. “Com base em nossa análise dos dados disponíveis, e em consonância com a recomendação do comitê consultivo, estamos dando este próximo passo ao propor a retirada da fenilefrina oral, pois ela não se mostrou eficaz como descongestionante nasal.”

A agência realizou uma revisão abrangente de todos os dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da fenilefrina oral, incluindo os dados históricos que embasaram a decisão tomada há cerca de 30 anos, segundo a qual a substância seria eficaz como descongestionante nasal, além de dados clínicos mais recentes.

No outono passado, a FDA também realizou uma reunião com o Comitê Consultivo de Medicamentos Isentos de Prescrição para discutir o status da fenilefrina oral como um ingrediente “geralmente reconhecido como seguro e eficaz” (com sigla GRASE) na função de descongestionante nasal. O comitê analisou os novos dados disponíveis sobre a eficácia da fenilefrina administrada por via oral e concluiu, por unanimidade, que as evidências científicas atuais não sustentam a eficácia da dosagem recomendada na monografia OTC para medicamentos contra resfriado, tosse, alergias, broncodilatadores e antiasmáticos.

“É importante que os consumidores saibam que há uma variedade de medicamentos e tratamentos seguros e eficazes

disponíveis para o alívio temporário da congestão causada por alergias ou resfriados comuns”, afirmou a Dra. Theresa Michele, diretora do Escritório de Produtos de Uso Não Prescrito do CDER. “Os consumidores também podem conversar com médicos ou farmacêuticos sobre as opções disponíveis para tratar esses sintomas.”

Considerando que diferentes produtos podem ser comercializados sob o mesmo nome comercial, os consumidores devem sempre ler o rótulo “Informações sobre o Medicamento” para verificar os ingredientes presentes e estar atentos a advertências importantes e às instruções de uso. A fenilefrina também é utilizada em sprays nasais para tratar a congestão; no entanto, a ação da FDA refere-se exclusivamente à fenilefrina administrada por via oral, e não à forma em spray nasal.

A FDA está recebendo comentários públicos sobre esta ordem proposta. As instruções para o envio de comentários estão disponíveis na própria proposta, publicada na plataforma OTC Monographs@FDA. Caso, após a análise dos comentários recebidos, a FDA conclua que a fenilefrina oral não é eficaz como descongestionante nasal, será emitida uma ordem final para sua exclusão da monografia OTC. A partir de então, os medicamentos não poderão mais conter fenilefrina oral para essa finalidade. A FDA deverá conceder um prazo adequado para que os fabricantes reformulem os produtos ou retirem do mercado os que contêm fenilefrina oral como descongestionante nasal.

Referência

1. FDA. Proposed Order Details | Order Number OTC000036 | View Federal Register Notice External Link Disclaimer Order Title: Amending Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use https://dps.fda.gov/omuf/ordersearch/order_otc000036

Tianeptina: abuso e dependência

Prescrire International 2024; 33 (264): 276

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Tianeptina: abuso e dependência (continuação)

A tianeptina (Stablon^o ou outras marcas) é comercializada em diversos países como antidepressivo. Trata-se de um medicamento mais perigoso do que útil, sem eficácia comprovada além do efeito placebo. Está associada a riscos de hepatite, reações cutâneas graves (por vezes fatais), incluindo erupções bolhosas, e dependência [1,2]. Quimicamente, a tianeptina é semelhante à amineptina, que foi retirada do mercado devido à ocorrência de hepatite, dependência, distúrbios neuropsiquiátricos e acne grave [3].

O resumo das características do produto (RCP) do Stablon^o, aprovado na França, inclui advertências sobre abuso, dependência e sintomas de abstinência [4]. Desde 2012, a tianeptina está parcialmente sujeita à regulamentação aplicável a substâncias controladas no país, incluindo a limitação das prescrições a no máximo 28 dias de tratamento [2].

Em janeiro de 2024, a agência reguladora dos medicamentos dos Estados Unidos (FDA) também emitiu um alerta sobre os efeitos

adversos graves da tianeptina, incluindo convulsões, coma e morte. Nos Estados Unidos, a tianeptina nunca foi autorizada como medicamento, mas está presente em suplementos alimentares comercializados sem prescrição médica em alguns estados [5,6]. Seu uso parece ter aumentado significativamente desde meados da década de 2010 [6,7].

Segundo uma análise de publicações na rede social Reddit, os motivos mais comuns para o uso e abuso da tianeptina incluem: tentativa de melhorar o humor ou a acuidade mental, automedicação para dor ou transtornos mentais, ou ainda para aliviar sintomas de abstinência associados a outras drogas recreativas [6].

A tianeptina apresenta efeitos dopaminérgicos que podem levar à dependência. Outros efeitos já demonstrados incluem atividade agonista sobre receptores opioides, especialmente no receptor mu, além de modulação de receptores de glutamato. A substância também atua promovendo a recaptação de serotonina [6,8].

Na Prática A partir de 2024, considerando a ausência de eficácia comprovada e os riscos associados, a tianeptina é um medicamento a ser evitado. Diante da insistência de empresas em continuar comercializando esse fármaco, e em nome dos interesses dos pacientes e profissionais de saúde, a Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde da França (ANSM) deveria restringir sua autorização de comercialização a prescrições renováveis, e posteriormente revogá-la por completo (após conceder um período de transição para que pacientes e prescritores possam ajustar os tratamentos em curso).

Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), available for download at english.prescrire.org.

2. Prescrire Rédaction “Tianeptine assimilée stupéfiant: retrait du marché encore reporté!” *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 822.
3. Prescrire Editorial Staff “Welcome withdrawal of amineptine in France” *Prescrire Int* 1999; 8 (40): 51.
4. ANSM “RCP-Stablon” 9 July 2019.
5. FDA “FDA warns consumers not to purchase or use Neptune’s Fix or any tianeptine product due to serious risks” 23 January 2024: 4 pages.
6. Wagner ML et al. “From antidepressant tianeptine to street drug ZaZa: A narrative review” *Cureus* 2023; 15 (6) (online): 7 pages.
7. El Zahran T et al. “Characteristics of tianeptine exposures reported to the National Poison Data System – United States, 2000- 2017” 2018; 67 (30): 815-818.
8. Edinoff AN et al. “Tianeptine, an antidepressant with opioid agonist effects: Pharmacology and abuse potential, a narrative review” *Pain Ther* 2023; 12: 1121-1134.

Acetato de medroxiprogesterona: meningioma

AEMPS, setembro de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Foram notificados casos de meningioma em pacientes tratadas com acetato de medroxiprogesterona após uso prolongado por vários anos. É necessário monitorar as pacientes que recebem doses elevadas de acetato de medroxiprogesterona quanto a sinais e sintomas de meningioma, conforme a prática clínica habitual.

Indicações não oncológicas: caso uma paciente seja diagnosticada com meningioma, o tratamento deve ser suspenso como medida de precaução.

Indicações oncológicas: caso uma paciente seja diagnosticada com meningioma, a continuidade do tratamento deve ser avaliada individualmente, considerando a relação entre benefícios e riscos.

Em alguns casos, observou-se redução do meningioma após a suspensão do tratamento.

O meningioma foi adicionado como reação adversa com frequência desconhecida.

Corticosteróides: Alterações tardias na rotulagem de segurança solicitadas por uma petição da Public Citizen

(*Corticosteroids: Belated Safety Labeling Changes Prompted by a Public Citizen Petition*)

Worst Pills, Best Pills. Janeiro de 2025

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Produzidos pelas glândulas suprarrenais, os corticosteróides (um termo para hormônios esteróides que inclui os glicocorticosteróides, também chamados de glicocorticoides) afetam o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, bem como outras funções corporais [1]. Os corticosteróides sintéticos estão disponíveis em formulações sistêmicas (orais e injetáveis) (consulte a Tabela, abaixo, para ver exemplos), bem como nas formas inalatória, nasal, oftálmica (para os olhos) e tópica. Devido à sua capacidade de suprimir as respostas inflamatórias e imunológicas, os corticosteróides são amplamente utilizados no tratamento de muitas doenças (como asma, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide) e na prevenção da rejeição de órgãos em receptores de transplantes.

O uso de corticosteróides está associado a muitos efeitos adversos que estão incluídos nos rótulos desses medicamentos, como pressão alta, níveis elevados de açúcar no sangue, úlceras gastrointestinais e osteoporose (perda óssea) [2].

Em julho de 2011, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen fez uma petição à Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para exigir certas

advertências de segurança adicionais nos rótulos dos glicocorticosteróides [3]. Em fevereiro de 2024, a FDA finalmente concedeu nossa petição em parte [4].

Daqui em diante, este artigo usará o termo corticosteróides, de acordo com a forma como a FDA se refere a essa classe de medicamentos.

Tabela: Exemplos de corticosteróides sistêmicos comuns

Nome Genérico	Nomes de Marcas
budesonida	Entocort EC, Eohilia, Tarpeyo
dexametasona	Hemady
hidrocortisona	Alkindi Sprinkle, Cortef, Solu-Cortef
metilprednisolona	Depo-Medrol, Medrol, Solu-Medrol
prednisolona	Orapred Odt, Prelone
prednisona	Somente Genéricos
triamcinolona	Kenalog

Petição da Public Citizen e alterações de rotulagem correspondentes

Em nossa petição de 2011, solicitamos que a FDA exigisse a revisão dos rótulos de todos os corticosteróides sintéticos para incluir avisos sobre o aumento do risco de sarcoma de Kaposi (um tipo de câncer que forma lesões no trato gastrointestinal, nos pulmões ou na pele) e a ativação de infecções latentes (adormecidas) causadas por vários patógenos (incluindo *ameba*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis* e *Toxoplasma*).

Da mesma forma, pedimos à agência que exigisse avisos universais nos rótulos dos corticosteróides sobre um possível efeito adverso relacionado aos olhos chamado coriorretinopatia serosa central (caracterizada pelo acúmulo de fluido sob a retina que pode causar visão central embaçada e até mesmo descolar a retina). Em especial, descobrimos que esse efeito adverso não estava listado em 87% dos rótulos que analisamos, incluindo os das formulações de prednisona.

E por último, pedimos à FDA que revisasse os rótulos de todos os corticosteróides, conforme apropriado, e que exigisse mais alterações nos rótulos para garantir que outras informações importantes sobre o uso e a segurança desses medicamentos fossem apresentadas de forma consistente.

Em sua carta de resposta de fevereiro de 2024, a FDA atendeu às nossas solicitações sobre os riscos do sarcoma de Kaposi e da ativação de infecções latentes [6]. Desde junho de 2024, portanto, avisos padronizados sobre esses riscos foram incorporados aos rótulos dos produtos corticosteróides sistêmicos (consulte a Caixa de Texto abaixo para ver esses novos avisos) [7]. A agência não exigiu esses avisos para corticosteróides administrados por vias de administração localizadas (como tópica ou por inalação).

Apesar de recebermos de bom grado essas novas advertências de segurança solicitadas por nossa petição, estamos preocupados com a extrema demora da FDA. De fato, a agência poderia facilmente ter exigido as alterações na rotulagem de segurança descritas em nossa petição há mais de uma década para alertar o público sobre os riscos desses medicamentos amplamente utilizados.

É importante ressaltar que a FDA negou nossa solicitação em relação ao risco de coriorretinopatia serosa central e também se recusou a revisar todos os outros rótulos pertinentes para garantir que outras informações importantes sobre o uso e a segurança dos corticosteróides sejam apresentadas de maneira consistente.

Tabela: Exemplos de corticosteróides sistêmicos comuns

Os corticosteróides suprimem o sistema imunológico e aumentam o risco de infecção por qualquer patógeno (incluindo patógenos virais, bacterianos, fúngicos, protozoários ou helmínticos). Os corticosteróides podem reduzir a resistência a novas infecções, exacerbar infecções existentes, aumentar o risco de disseminação de infecções, aumentar o risco de reativação ou exacerbação de infecções latentes e mascarar alguns sinais de infecção.

As infecções associadas a corticosteróides podem ser leves, mas também podem ser graves e, às vezes, fatais. A taxa de

complicações infecciosas aumenta com o aumento das dosagens de corticosteróides.

Monitore o desenvolvimento da infecção e considere a retirada do corticosteroide ou a redução da dosagem, conforme necessário.

Não administre corticosteróides por injeção em uma cavidade bursal, articulação, tendão ou lesão na presença de infecção local aguda.

Tuberculose: se um medicamento corticosteroide for usado para tratar uma condição em pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, pode ocorrer a reativação da tuberculose. Monitore atentamente esses pacientes quanto à reativação. Durante a terapia prolongada com corticosteróides, os pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina devem receber quimioprofilaxia.

Varicela zoster (herpes zoster) e infecções virais por sarampo:

A varicela e o sarampo podem ter um curso grave ou até mesmo fatal em pacientes não imunes em uso de corticosteróides. Em pacientes tratados com corticosteróides que não tiveram essas doenças ou não são imunes, deve-se tomar cuidado especial para evitar a exposição à varicela e ao sarampo:

- Se um paciente tratado com corticosteróides for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina para varicela zoster. Se houver desenvolvimento de varicela, pode ser considerado o tratamento com agentes antivirais.
- Se um paciente tratado com corticosteróides for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina.

Reativação do vírus da hepatite B: A reativação do vírus da hepatite B pode ocorrer em pacientes portadores de hepatite B tratados com doses imunossupressoras de corticosteróides. A reativação também pode ocorrer com pouca frequência em pacientes tratados com corticosteróides que parecem ter resolvido a infecção por hepatite B.

Faça uma triagem dos pacientes quanto à infecção por hepatite B antes de iniciar o tratamento imunossupressor (como o prolongado) com corticosteróides. Para os pacientes que apresentarem evidências de infecção por hepatite B, recomende a consulta com médicos especializados no tratamento da hepatite B em relação ao monitoramento e à consideração de terapia antiviral para hepatite B.

Infecções fúngicas: Os corticosteróides podem exacerbar infecções fúngicas sistêmicas; portanto, evite o uso de corticosteróides na presença de tais infecções, a menos que a terapia com corticosteróides seja necessária para controlar as reações ao medicamento. Para pacientes em terapia crônica com corticosteróides que desenvolvem infecções fúngicas sistêmicas, recomenda-se a retirada do corticosteroide ou a redução da dosagem.

Amebíase: Como os corticosteróides podem ativar a amebíase latente, recomenda-se descartar a amebíase latente ou a amebíase ativa antes de iniciar a terapia com corticosteróides em pacientes

que passaram algum período nos trópicos ou naqueles com diarreia de causa não esclarecida.

Infestação por *Strongyloides* (verme do fio): Os corticosteróides devem ser usados com muito cuidado em pacientes com infestação conhecida ou suspeita de *Strongyloides*. Nesses pacientes, a imunossupressão induzida por corticosteróides pode levar à hiperinfecção por *Strongyloides* e à disseminação com migração larval generalizada, muitas vezes acompanhada de enterocolite grave e septicemia gram-negativa potencialmente fatal (uma condição na qual as bactérias entram na corrente sanguínea).

Malária cerebral: evite corticosteróides em pacientes com malária cerebral.

Sarcoma de Kaposi: O sarcoma de Kaposi foi relatado em pacientes que receberam terapia com corticosteróides, na maioria das vezes para doenças crônicas. A descontinuação dos corticosteróides pode resultar em melhora clínica do sarcoma de Kaposi.

*Parafrazeado do texto da FDA. Observe que a agência exigiu advertências modificadas para o Alkindi Sprinkle e o Tarpeyo.

O que você pode fazer

Se estiver tomando ou pensando em tomar corticosteróides, discuta os possíveis riscos e benefícios com seu médico. Para reduzir seus riscos, tente usar a menor dose eficaz de

corticosteroide pelo menor tempo possível e tente usar formas não sistêmicas, se possível.

Referências

1. Adrenal steroids. Worst Pills, Best Pills News. July 9, 2007. <https://www.worstpills.org/chapters/view/18>. Accessed November 4, 2024.
2. Edenbridge Pharmaceuticals. Label: dexamethasone (HEMADY). June 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211379s0061bl.pdf. Accessed November 4, 2024.
3. Public Citizen. Petition requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids including prednisone. July 26, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-requesting-warnings-on-the-labels-of-glucocorticosteroids-including-prednisone/>. Accessed November 4, 2024.
4. Food and Drugs Administration. Response to Public Citizen's 2011 petition regarding requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids. February 8, 2024. https://www.citizen.org/wpcontent/uploads/FDA-2011-P-0604-0006_attachment_1.pdf. Accessed November 4, 2024.
5. Public Citizen. Petition requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids including prednisone. July 26, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-requesting-warnings-on-the-labels-of-glucocorticosteroids-including-prednisone/>. Accessed November 4, 2024.
6. Food and Drugs Administration. Response to Public Citizen's 2011 petition regarding requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids. February 8, 2024. https://www.citizen.org/wpcontent/uploads/FDA-2011-P-0604-0006_attachment_1.pdf. Accessed November 4, 2024.
7. Ibid.

Reações Adversas

Carga global da síndrome de Guillain-Barré associada a vacinas em 170 países, entre 1967 e 2023 (Global burden of vaccine-associated Guillain-Barré syndrome over 170 countries from 1967 to 2023).

Y.D. Jeong, S. Park, S. Lee et al

Sci Rep 2024; 14, 24561

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-74729-2>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Resumo

As pesquisas sobre a síndrome de Guillain-Barré (SGB) como evento adverso neurológico associado a vacinas, em escala global, ainda são escassas, o que evidencia a necessidade de investigações adicionais para avaliar, de forma abrangente, seu impacto a longo prazo e os fatores de risco associados. Diante disso, este estudo tem como objetivo avaliar a carga global da SGB associada a vacinas e identificar os imunizantes relacionados.

Foram utilizados dados do Vigibase, banco de dados global da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre notificações de eventos adversos a medicamentos e vacinas, abrangendo o período de 1967 a 2023 (total de notificações, n = 131.255.418), para investigar casos de SGB relacionados a vacinas. Foram analisados o *reported odds ratio* (ROR) e o *information component* (IC) para avaliar a associação entre 19 vacinas e a ocorrência de SGB associada à vacinação em mais de 170 países. Identificaram-se 15.377 notificações de SGB relacionadas a vacinas (8.072 do sexo masculino [52,49%]), entre 22.616 notificações de SGB associadas a todos os fármacos no período de 1978 a 2023. O número acumulado de notificações de SGB

relacionadas a vacinas vem aumentando de forma contínua ao longo do tempo, com um aumento expressivo observado a partir do início da administração de vacinas contra a Covid-19, em 2020. A maioria das vacinas analisadas apresentou associações significativas com SGB, como as vacinas de vetor adenoviral tipo 5 contra a Covid-19 (ROR: 14,88; IC: 3,66), vacinas de RNA mensageiro contra a Covid-19 (ROR: 9,66; IC: 2,84) e vacinas de vírus inativado contra a Covid-19 (ROR: 3,29; IC: 1,69). As vacinas contra a influenza apresentaram a maior associação com SGB (ROR: 77,91; IC: 5,98). Em relação aos riscos por idade e sexo, a associação permaneceu semelhante entre homens e mulheres, com aumento progressivo da associação com o avanço da idade. O tempo médio para início dos sintomas foi de 5,5 dias. Durante a pandemia de Covid-19, as notificações de SGB aumentaram em resposta à vacinação em larga escala. No entanto, as vacinas contra a Covid-19 apresentaram, no conjunto, a menor associação com SGB em comparação a outras vacinas.

A vigilância durante pelo menos uma semana após a vacinação é fundamental, especialmente em pessoas idosas. São necessários

mais estudos para elucidar os mecanismos subjacentes que ligam a vacinação à ocorrência de SGB.

Medicamentos e combinações de medicamentos associados ao declínio cognitivo em adultos mais velhos (*Drugs and Drug Combinations Associated With Cognitive Decline in Older Adults*)

Worst Pills, Best Pills. Dezembro de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

O envelhecimento geralmente está associado a alguma perda da função cognitiva [1]. Entretanto, vários medicamentos de prescrição e de venda livre também estão associados a sintomas de comprometimento cognitivo em adultos mais velhos, como confusão, perda de memória, problemas para prestar atenção ou dificuldade para pensar [2]. Esses sintomas, às vezes, não são reconhecidos como induzidos por medicamentos, mas são considerados parte normal do envelhecimento ou confundidos com sintomas de doenças graves, como a doença de Alzheimer e outros tipos de demência [3]. Como o comprometimento cognitivo induzido por medicamentos geralmente pode ser revertido, pelo menos parcialmente, se o tratamento for interrompido [4,5] é importante revisar todos os medicamentos que você está tomando com seu médico se ocorrerem novos sintomas de comprometimento cognitivo.

Infelizmente, a segurança cognitiva dos medicamentos estudados em ensaios clínicos é frequentemente ignorada. Por exemplo, uma análise de 803 protocolos de estudos registrados nos Estados Unidos entre 2000 e 2022 constatou que apenas 6,5% dos estudos avaliaram ativamente se o medicamento testado teve algum efeito sobre a função cognitiva [6].

Os efeitos potenciais de muitos medicamentos de prescrição e de venda livre, como ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos e analgésicos, sobre a função cognitiva em adultos mais velhos foram estabelecidos há muito tempo [7]. Em particular, três classes de medicamentos foram repetidamente identificadas como problemáticas: medicamentos anticolinérgicos, benzodiazepínicos e drogas Z e inibidores da bomba de prótons [8 -10].

Medicamentos anticolinérgicos

Os medicamentos anticolinérgicos interferem no neurotransmissor acetilcolina, que é responsável pela transmissão de alguns sinais entre as células nervosas [11,12]. Esses medicamentos são prescritos para asma, doença de Parkinson, certos transtornos psiquiátricos, doenças cardiovasculares, alergias e outros problemas.

Exemplos de medicamentos anticolinérgicos incluem anti-histamínicos (como ciproheptadina [apenas genérico], difenidramina [Benadryl e genéricos] e meclizina [Antivert e genéricos]), antidepressivos tricíclicos (incluindo doxepina [Silenor e genéricos] e nortriptilina [Pamelor e genéricos]), antipsicóticos (como olanzapina [Zyprexa e genéricos]) e medicamentos para tratar bexiga hiperativa (como fesoterodina [Toviaz e genéricos], oxibutinina [somente genérico] e tolterodina [Detrol e genéricos]).

O bloqueio ou impedimento dos efeitos da acetilcolina pode resultar em problemas graves, incluindo perda de memória, confusão e piora da função cognitiva, bem como boca seca, visão

embaçada, constipação, retenção urinária e outros efeitos [13]. Por exemplo, uma revisão sistemática de 26 estudos observacionais constatou que o uso de medicamentos anticolinérgicos - especialmente o uso a longo prazo - estava associado a um aumento na incidência de declínio cognitivo e demência [14]. Além disso, tomar vários medicamentos anticolinérgicos concomitantemente (ao mesmo tempo) pode aumentar significativamente esses riscos.

Benzodiazepínicos e drogas Z

Os benzodiazepínicos, como o alprazolam (Xanax e genéricos), o clordiazepóxido (Librium e genéricos) e o diazepam (Diazepam Intenol, Valium e genéricos), são hipnóticos sedativos usados para tratar insônia ou ansiedade aguda [15,16].

Outra classe de hipnóticos, geralmente chamada de drogas Z, é aprovada para o alívio de curto prazo da insônia e tem efeitos semelhantes, mas de ação mais curta, do que os benzodiazepínicos. Eles são chamados de drogas Z porque os nomes de muitos dos primeiros medicamentos dessa classe a serem comercializados começam com a letra “z”. Essa classe inclui a eszopiclona (Lunesta e genéricos), o zaleplon (Sonata e genéricos) e o zolpidem (Ambien, Edluar e genéricos).

Devido aos sérios riscos associados a esses medicamentos, incluindo abuso e dependência, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen classifica todos os benzodiazepínicos (exceto o alprazolam, que pode ser usado para tratar o transtorno do pânico) e todos os medicamentos Z como **Não Usar** para pessoas de qualquer idade. Além disso, em adultos mais velhos, o uso desses medicamentos está associado a um risco maior de comprometimento cognitivo, perda de memória e delírio [17]. Uma revisão sistemática de 10 estudos observacionais constatou que o uso de benzodiazepínicos por mais de 30 dias estava associado a um risco 1,8 vezes maior de desenvolver demência em comparação com o risco de demência para pessoas que não tomavam benzodiazepínicos [18].

Inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são uma classe de medicamentos usados para reduzir a quantidade de ácido que o estômago produz; os IBP são uma das classes de medicamentos mais comumente prescritos nos Estados Unidos [19]. Os IBP estão disponíveis com e sem prescrição médica e incluem esomeprazol (Nexium, Nexium 24HR e genéricos), omeprazol (Prilosec, Prilosec OTC e genéricos) e pantoprazol (Protonix e genéricos).

Os IBPs estão associados a vários eventos adversos graves, incluindo deficiências de micronutrientes, fraturas ósseas e lesões renais. O Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen designou todos os IBPs como **de uso limitado**.

Somando-se a estudos anteriores [20], um estudo de coorte dinamarquês de âmbito nacional publicado em 2024, que incluiu quase 2 milhões de adultos entre 60 e 75 anos de idade, constatou que aqueles a quem foram prescritos IBPs a qualquer momento durante o período de acompanhamento de 15 anos tiveram um risco maior de demência do que aqueles que nunca usaram IBPs [21]. Além disso, esse risco foi ainda maior para as coortes mais jovens (60 a 69 anos de idade) que usaram IBPs por longos períodos.

Combinações perigosas de medicamentos

O risco de declínio cognitivo leve induzido por medicamentos e demência aumenta substancialmente para pessoas que tomam vários medicamentos [22]. Isso é particularmente preocupante porque muitos adultos mais velhos tomam medicamentos com efeitos cognitivos. Por exemplo, um estudo baseado em dados de uma pesquisa nacionalmente representativa constatou que a prevalência de idosos que tomam mais de um medicamento com

efeitos cognitivos aumentou substancialmente entre 2000 e 2016. Cerca de 9% dos adultos mais velhos tomavam pelo menos três desses medicamentos concomitantemente, e quase metade dos adultos mais velhos nesse estudo estava tomando pelo menos um desses medicamentos por mais de um ano [23].

Os pesquisadores também identificaram certas combinações comuns de medicamentos entre aqueles que estavam tomando três ou mais medicamentos que estão associados a um risco maior de declínio cognitivo induzido por medicamentos (consulte a [Tabela](#) abaixo para ver exemplos dessas combinações) [24]. A maioria dessas combinações incluía um PPI e uma estatina, uma classe de medicamentos prescritos para reduzir o colesterol alto. Embora as estatinas sozinhas possam não aumentar o risco de comprometimento cognitivo [25] em combinação com outros medicamentos (por exemplo, benzodiazepínicos), elas parecem aumentar o risco de declínio cognitivo induzido por medicamentos [26].

Tabela: Exemplos de combinações comuns de medicamentos com efeitos cognitivos [27]

Combinações de medicamentos para convulsões, estatinas e IBPs		
gabapentina* (Gralise, Neurontin e genéricos)	simvastatina (Flolipid, Zocor e genéricos)	omeprazol* (Prilosec, Prilosec OTC** e genéricos)
gabapentina* (Gralise, Neurontin e genéricos)	Simvastatina (Flolipid, Zocor e genéricos)	esomeprazol* (Nexium, Nexium 24HR** e genéricos)
Combinações de benzodiazepínicos ou drogas Z, estatinas e IBPs		
alprazolam*** (Xanax e genéricos)	simvastatin a (Flolipid, Zocor e genéricos)	omeprazol* (Prilosec, Prilosec OTC** e genéricos)
zolpidem****(Ambien, Edluar e genéricos)	atorvastatina (Atorvaliq, Lipitor e genéricos)	esomeprazol* (Nexium, Nexium 24HR** e genéricos)
Combinações de antidepressivos, estatinas e IBPs		
fluoxetina* (Prozac e genéricos)	simvastatina (Flolipid, Zocor e genéricos)	pantoprazol* (Protonix e genéricos)
trazodona****(somente genéricos)	simvastatina (Flolipid, Zocor e genéricos)	omeprazol* (Prilosec, Prilosec OTC** e genéricos)

*Designado como de uso limitado pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
**Nomes de marcas de PPI de venda livre
***Designado como “Não usar, exceto para transtorno do pânico” pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen
****Designado como Não usar pelo Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen

O que você pode fazer

Se você for um adulto mais velho, fique atento a mudanças em sua função cognitiva, como perda de memória, pois isso pode ser um sinal precoce de demência. Se você toma regularmente medicamentos de prescrição ou de venda livre, converse com seu médico para saber se um ou uma combinação desses medicamentos está associada ao declínio cognitivo. Não pare de tomar um medicamento sem conversar com seu médico, pois alguns medicamentos podem causar efeitos adversos graves quando interrompidos de forma abrupta.

Comunique todos os eventos adversos relacionados a medicamentos de prescrição e venda livre, produtos biológicos, dispositivos médicos e produtos combinados ao programa de notificação de segurança de produtos médicos MedWatch da FDA, acessando www.fda.gov/MedWatch ou ligando para 800-FDA-1088.

Referências

1. Do D, Schnittker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults’ cognitive function. *Journal of Aging and Health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.
2. National Institute on Aging. Brain health: medications’ effects on older adults’ brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
3. Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.
4. Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. Drug-induced cognitive impairment: delirium and dementia. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2009. <https://www.worstpills.org/chapters/view/459>. Accessed September 24, 2024.

6. Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.
7. National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
8. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
9. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
10. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 26, 2024.
11. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
12. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
14. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing*. 2020 Oct 23;49(6):939-947.
15. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 24, 2024.
16. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
17. National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 24, 2024.
18. Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
19. Long-term risks with the use of proton pump inhibitors. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1579>. Accessed September 26, 2022.
20. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 24, 2024.
21. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
22. Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
23. Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177
24. Ibid.
25. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 29;77(25):3145-3156.
26. Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
27. Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.

Antidepressivos e DPOC: pneumonia e exacerbações? (*Antidepressants and COPD: pneumonia and exacerbations?*)
Prescrire International 2024; 33 (263): 245

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2023, um estudo usou dados de um banco de dados britânico para investigar uma possível ligação entre o uso de antidepressivos por pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e um aumento na incidência de pneumonia ou exacerbação da DPOC (ou seja, um episódio de piora dos sintomas respiratórios) [1]. Esse estudo foi desenhado após a publicação de um estudo de caso-controle que mostrou um risco maior em pacientes que tomavam um inibidor “seletivo” de recaptção de serotonina (SSRI), como a paroxetina, ou um inibidor de recaptção de serotonina e norepinefrina (SNRI), como a venlafaxina [2].

O banco de dados utilizado incluía dados de acompanhamento de cuidados primários de 6% da população britânica [1]. 31 253 pacientes com mais de 40 anos de idade (média de 65 anos) foram identificados para este estudo. Eles haviam recebido um primeiro diagnóstico de DPOC entre 2004 e 2015 e receberam prescrição de um antidepressivo pelo menos um ano após esse diagnóstico. Um episódio de pneumonia foi registrado em 1969 desses pacientes e uma exacerbação de DPOC em 18.483 [1].

Cada paciente atuou como seu próprio controle, com períodos de exposição a um antidepressivo comparados com períodos de não exposição [1]. Em comparação com os períodos sem

antidepressivo, o risco de pneumonia durante os 90 dias após a prescrição de um antidepressivo SSRI ou SNRI aumentou, com uma taxa de incidência (IRR) de 1,8 (intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,5-2,1). O risco de exacerbação da DPOC também aumentou, com uma TIR de 1,15 (IC95% 1,11-1,20) [1]. Esses riscos foram semelhantes, independentemente do fato de o antidepressivo ser um ISRS ou um ISRSN [1].

O risco de pneumonia durante os 90 dias após a prescrição de um antidepressivo tricíclico também aumentou, com uma TIR de 1,6 (IC95% 1,4-2,0). O risco de exacerbação da DPOC também aumentou, com uma TIR de 1,16 (IC95% 1,11-1,21) [1].

O mecanismo subjacente a esses transtornos não é conhecido. Os efeitos sedativos ou emetogênicos dos antidepressivos podem aumentar o risco de aspiração. Nesse estudo, as análises estatísticas levaram em conta apenas a idade dos pacientes, mas não outros fatores, como tabagismo ou tratamentos medicamentosos concomitantes, em particular com agentes psicotrópicos, como benzodiazepínicos [1].

NA PRÁTICA Antes de prescrever um antidepressivo para um paciente com DPOC, as prescrições de medicamentos psicotrópicos já existentes devem ser revisadas e um plano de

monitoramento respiratório mais rigoroso deve ser implementado.

Referências

1. Siraj RA et al. "Association between antidepressants with pneumonia and exacerbation in patients with COPD: a self-controlled case series (SCCS)" Thorax 2023 (online): 16 páginas.
2. Vozoris NT et al. "Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD" Eur Respir J 2018; 52 (online): 10 páginas.

Medicamentos antimuscarínicos inalatórios: transtornos de saúde mental

(Inhaled antimuscarinic drugs: mental health disorders)

Prescrire International 2024; 33 (264): 277

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)

Em 2024, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) publicou um relatório de transtornos de saúde mental ligados a medicamentos antimuscarínicos inalatórios em um paciente octogenário. O tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não tratada anteriormente havia sido iniciado com um produto contendo umeclidínio (Anoro Ellipta) por inalação. Oito dias depois, houve um início súbito de comportamento agressivo e pensamentos suicidas. O paciente não tinha histórico psiquiátrico anterior. Os transtornos regrediram em dois dias após a interrupção do umeclidínio. Quando esse medicamento foi substituído por tiotrópio (Spiriva Respimat®), outro medicamento antimuscarínico inalatório, os sintomas voltaram a ocorrer [1].

Os medicamentos antimuscarínicos apresentam risco de efeitos adversos centrais, como confusão, desorientação, alucinações visuais, agitação, irritabilidade, delírio, problemas de memória, comprometimento cognitivo e agressão [2]. Os pacientes mais velhos são mais suscetíveis aos efeitos antimuscarínicos centrais. O relatório atual é um lembrete de que os efeitos adversos

neuropsiquiátricos podem ocorrer mesmo após a administração tópica desses medicamentos [2].

Na Prática Quando surgem ou se agravam transtornos de saúde mental em um paciente idoso, deve-se investigar uma causa relacionada a medicamentos e considerar o papel de um medicamento antimuscarínico, independentemente da via de administração.

Referências

1. ANSM "Spiriva Respimat 2,5 microgramas/dose, solução para inalação, Anoro Ellipta 55 microgramas/22 microgramas, poudre pour inhalation en récipient unidose (bromure de tiotropium monohydraté, bromure d'umeclidinium / trifénatate de vilantérol). Idéias suicidas - Comportamento agressivo" Vigilância farmacêutica e bom uso. Formação restreinte SIGNAL 9 de janeiro de 2024.
2. Prescrever a redação "Fiche M1. Le syndrome atropinique en bref" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Doenças relacionadas ao Botox: Public Citizen pede que se considere o botulismo causado por produtos aprovados pela FDA

(Botox-Related Illnesses: Public Citizen Urges Consideration of Botulism Caused by FDA-Approved Products)

Worst Pills, Best Pills Novembro de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)

Em abril de 2024, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) emitiram um alerta de saúde (doravante, alerta) indicando que estavam investigando efeitos adversos em clusters de pessoas relacionados ao que a agência caracterizou como "injeções de toxina botulínica falsificadas ou mal manuseadas" [1]. "A Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) aprovou vários produtos de toxina botulínica - incluindo onabotulinumtoxinA (Botox, Botox Cosmetic) e abobotulinumtoxinA (Dysport) - para tratar certas condições médicas (como espasticidade) e para a suavização temporária de certas rugas faciais.

Após o alerta de saúde do CDC, o Grupo de Pesquisa em Saúde Public Citizen emitiu uma declaração à imprensa [2] e enviou uma carta ao CDC e à FDA pedindo que ambas as agências considerassem em suas investigações que o botulismo iatrogênico pode ocorrer devido a doses recomendadas de produtos aprovados de toxina botulínica [3], conforme enfatizado em uma petição que enviamos à FDA em 2023 [4] (consulte a edição de março de 2024 da Worst Pills, Best Pills News para obter detalhes) [5].

O botulismo iatrogênico é uma complicação do tratamento com toxinas botulínicas devido ao seu potencial de se espalhar para além dos locais de injeção, resultando em dificuldade respiratória, paralisia muscular progressiva e outros sintomas graves. Nossa carta destacou discrepâncias entre algumas informações do alerta e as diretrizes do CDC de 2021 para diagnóstico e tratamento do botulismo [6].

A Carta da Public Citizen

O alerta do CDC mencionou que a agência estava investigando clusters de 22 pessoas que sofreram reações adversas de "injeções de toxina botulínica falsificadas ou mal manuseadas" [7].

Em nossa carta ao CDC e à FDA, pedimos a esses órgãos que considerassem plenamente a possibilidade de que pelo menos alguns dos casos identificados pudessem estar relacionados a doses recomendadas de medicamentos aprovados e adequadamente administrados à base de toxina botulínica [8]. Também criticamos o CDC por observar no alerta que "não é provável que baixas doses de toxinas injetadas atinjam a circulação ou produzam botulismo com suas manifestações potencialmente fatais", uma declaração que minimiza os riscos

potenciais de injeções de baixas doses desses medicamentos, conforme discutido em nossa petição à FDA.

Nossa carta também discutiu que o alerta parecia limitar os sintomas do botulismo a paralisias simétricas dos nervos cranianos, possivelmente seguidas por uma paralisia flácida simétrica descendente. Em contraste, as diretrizes clínicas do CDC afirmam que até 15% dos pacientes com botulismo em grandes séries de casos relataram assimetria ou déficits neurológicos unilaterais [9].

Essas diretrizes também reconhecem os desafios diagnósticos causados por “variações no espectro de sinais e sintomas do botulismo [que] foram destacados no reconhecimento tardio de um grande surto de botulismo de origem alimentar, no qual alguns pacientes receberam inicialmente diagnósticos de miastenia gravis, acidente vascular cerebral ou transtornos psiquiátricos”. Além disso, nossa petição discutiu relatos de casos publicados mostrando que os pacientes com botulismo iatrogênico podem apresentar fraqueza muscular assimétrica ou ptose assimétrica [10, 11],

O alerta do CDC relatou que seis pessoas receberam a antitoxina botulínica - a única terapia específica para o botulismo - para tratar a suspeita de botulismo, mas nenhum dos pacientes tinha um diagnóstico laboratorial confirmado de botulismo que demonstrasse a existência de toxina botulínica em seu soro (presumivelmente usando o bioensaio em camundongo [MBA] ou espectrometria de massa, conforme mencionado no alerta).

Nossa carta discutiu que o teste MBA pode não ser suficientemente sensível para detectar baixos níveis da toxina. De fato, um caso de botulismo iatrogênico confirmado por laboratório nos EUA, citado no alerta do CDC, teve um resultado negativo no teste MBA para amostras de soro coletadas no quinto dia após o início dos sintomas e antes da administração da antitoxina [12]. Em vez disso, o diagnóstico de botulismo iatrogênico foi confirmado naquele paciente usando um teste altamente sensível (dessorção a laser assistida por matriz/espectrometria de massa de ionização por tempo de voo), cujos resultados estavam disponíveis 19 dias após a coleta da amostra.

Por essas razões, pedimos que o CDC revisasse seu alerta para incentivar os médicos a suspeitarem de botulismo iatrogênico em todos os pacientes que apresentassem efeitos adversos consistentes com a disseminação distante da toxina, incluindo déficits neurológicos assimétricos, dentro de horas a semanas após receberem injeções de toxina botulínica. Também pedimos ao CDC que seguisse prontamente suas próprias diretrizes que recomendam a administração de antitoxina botulínica o mais rápido possível a todas as pessoas com sinais ou sintomas sugestivos de botulismo, em vez de esperar até que elas desenvolvam fraquezas neurológicas.

A investigação do CDC

Segundo o alerta do CDC de abril de 2024, a agência investigou 22 pessoas em 11 estados dos EUA que haviam sofrido reações adversas de “injeções de toxina botulínica falsificadas ou mal administradas”.

Em junho de 2024, no entanto, após encerrar sua investigação, o CDC anunciou que apenas 17 pessoas haviam sofrido reações prejudiciais após injeções com produtos falsificados de fontes não verificadas ou de indivíduos que não estavam seguindo as exigências estaduais ou locais [13]. Esses 17 casos foram relatados em nove estados: Califórnia (2), Colorado (1), Flórida (1), Illinois (2), Kentucky (1), Nova Jersey (1), Nova York (3), Tennessee (3) e Texas (3). Os sintomas relatados por essas pessoas incluíam visão embaçada e visão dupla, dificuldade para respirar ou engolir, pálpebras caídas, boca seca, fadiga, fraqueza generalizada ou fala arrastada, todos sugestivos de botulismo iatrogênico.

Não se sabe por que o CDC não divulgou nenhum detalhe sobre os cinco casos restantes que estava investigando em abril de 2024 e se esses pacientes não foram incluídos no anúncio de junho de 2024 porque desenvolveram efeitos adversos sugestivos de botulismo iatrogênico devido a injeções com produtos legítimos de toxina botulínica ou por outros motivos.

Em setembro de 2024, a única outra informação disponível publicamente sobre esse problema era um artigo de julho de 2024 no *Morbidity and Mortality Weekly Report*, escrito por pesquisadores do CDC e de alguns departamentos de saúde estaduais. Esse artigo discutiu apenas os sete pacientes de Kentucky, Tennessee e Nova York que foram incluídos na investigação do CDC. O artigo observou que esses pacientes haviam recebido injeções de toxina botulínica por pessoas não habilitadas em ambientes não médicos [14]. Entretanto, a investigação não incluiu o motivo pelo qual essas doenças ocorreram, inclusive se foi confirmado que elas envolviam injeções de toxina botulínica falsificada, de acordo com o artigo.

A Public Citizen pede que o CDC seja mais transparente sobre todos os casos que investigou e revele se algum dos pacientes recebeu as doses recomendadas de toxinas botulínicas aprovadas pela FDA. Da mesma forma, pedimos que a FDA subvencie prontamente nossa petição de 2023 para reforçar as advertências de segurança desses produtos.

O que você pode fazer

Não use nenhum medicamento à base de toxina botulínica para suavizar rugas ou para tratar qualquer condição que não seja aprovada pela FDA. Se estiver considerando qualquer um desses produtos para um uso aprovado pela FDA, discuta com seu médico se os possíveis benefícios superam os riscos.

Procure ajuda médica imediatamente se você desenvolver fraqueza ou efeitos adversos graves (como os que afetam a respiração, as pálpebras, a fala ou a deglutição) dentro de horas ou semanas após as injeções com esses medicamentos, pois pode ser necessário receber antitoxina botulínica para interromper a progressão dos sintomas.

Nunca receba injeções de toxina botulínica de uma pessoa não habilitada.

Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Health Advisory. Adverse effects linked to counterfeit or mishandled botulinum toxin injections. April 23, 2024. <https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00507.asp>. Accessed September 3, 2024.

2. Public Citizen. CDC should promptly facilitate administration of botulinum antitoxin to people with illnesses linked to counterfeit "Botox." April 17, 2024. <https://www.citizen.org/news/cdc-should-promptly-facilitate-administration-of-botulinum-antitoxin-to-people-with-illnesses-linked-to-counterfeit-botox/>. Accessed September 3, 2024.
3. Public Citizen. Letter to the CDC and FDA regarding recent health advisory on clusters of patients with adverse events from certain botulinum toxin injections. April 30, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2680.pdf>. Accessed September 3, 2024.
4. Public Citizen. Petition to the FDA to strengthen safety warning for Botox and related drugs and remove misleading claims from Botox/Botox Cosmetic labeling. December 12, 2023. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2671.pdf>. Accessed September 3, 2024.
5. Public Citizen urges FDA to strengthen warning on labeling of BOTOX and related drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1586>. Accessed August 28, 2024.
6. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Health Advisory. Adverse effects linked to counterfeit or mishandled botulinum toxin injections. April 23, 2024. <https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00507.asp>. Accessed September 3, 2024.
8. Public Citizen. Letter to the CDC and FDA regarding recent health advisory on clusters of patients with adverse events from certain botulinum toxin injections. April 30, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2680.pdf>. Accessed August 28, 2024.
9. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30.
10. Baig MA, Nogar J. A case of asymmetric cranial nerve palsy due to iatrogenic botulism. *Asia Pac J Med Toxicol*. 2021;10(4):149-150.
11. Hovseth K, Badillo R, Schaeffer S, et al. Atypical botulism presentation following botulinum toxin with phenol therapy. In: *North American Congress of Clinical Toxicology*. Washington, D.C.; 2011:561.
12. Halai UA, Terashita D, Kim M, et al. Notes from the field: Intestinal colonization and possible iatrogenic botulism in mouse bioassay-negative serum specimens - Los Angeles County, California, November 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1221-1222.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation update on harmful reactions linked to counterfeit "Botox." June 24, 2024. <https://www.cdc.gov/botulism/outbreaks/harmful-reactions-botox-injections/details.html>. Accessed September 3, 2024.
14. Thomas CM, McElroy R, Yackley J, et al. Notes from the field: Illnesses after administration of presumed counterfeit botulinum toxin in nonmedical settings - Tennessee and New York City, March 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(27):609-611.

Carbamazepina e gravidez: malformações e transtornos do neurodesenvolvimento (continuação)

(Carbamazepine and pregnancy: malformations and neurodevelopmental disorders (continued))

Prescrire International 2024; 33 (263): 243-244

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

- Em 2023, usando o banco de dados bibliográfico metaPreg, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) produziu uma revisão atualizada dos estudos publicados sobre as consequências da exposição intrauterina à carbamazepina.
- O risco geral de malformações maiores foi 1,5 vezes maior em crianças expostas in utero à carbamazepina do que em crianças não expostas (incluindo riscos claramente aumentados de espinha bífida e fendas orofaciais), assim como o risco geral de transtornos de desenvolvimento neuropsicológico (particularmente transtornos cognitivos).
- Em vista dos grandes riscos para uma criança exposta no útero, é essencial pesar cuidadosamente as vantagens e desvantagens antes de considerar o tratamento com carbamazepina para uma mulher com potencial para engravidar e, se esse tratamento for considerado necessário, garantir o uso de anticoncepcionais não hormonais eficazes.

Em 2019, revisamos os dados disponíveis sobre o risco de malformações e os efeitos a longo prazo da exposição intrauterina à carbamazepina (Tegretol® ou outras marcas), um medicamento antiepiléptico que também é autorizado para uso no transtorno bipolar, em certos tipos de neuralgia e dor neuropática. Sua teratogenicidade foi claramente estabelecida, com um risco geral de malformações maiores cerca de duas vezes maior do que em um grupo sem epilepsia (em particular, malformações craniofaciais e fendas orofaciais). Também foram relatadas malformações cardíacas e do trato urinário e hipospádia.

Os poucos estudos realizados sugeriram um risco cerca de duas vezes maior de transtornos precoces do neurodesenvolvimento [1].

Em 2023, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) publicou uma revisão atualizada dos riscos de malformações e transtornos do neurodesenvolvimento associados à exposição intrauterina à carbamazepina (2). Essa revisão foi baseada principalmente no banco de dados bibliográfico metaPreg, mantido pelo Hospital Universitário de Lyon. Os dados bibliográficos são usados para gerar meta-análises atualizadas regularmente. A revisão da ANSM publicada em 2023 foi baseada em dados do metaPreg atualizados em meados de 2022 [2].

Risco teratogênico corroborado. A meta-análise abrangeu 26 estudos que tratavam de malformações graves e incluiu um total de cerca de 10.000 crianças expostas à carbamazepina durante o primeiro trimestre da gravidez [2]. Como esperado, ela revelou um risco maior de malformações maiores em crianças nascidas de mães que tomaram carbamazepina durante a gravidez do que em crianças cujas mães tinham epilepsia, mas não haviam tomado esse medicamento, com um odds ratio (OR) de 1,5 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,3-1,9). Esse risco de malformações também foi observado quando a análise foi restrita a mulheres grávidas com epilepsia, quer o grupo de controle fosse a população geral, um grupo de mulheres com epilepsia tratadas com um medicamento antiepiléptico diferente ou um grupo de mulheres com epilepsia não tratadas [2,3].

Outras meta-análises mostraram um risco claramente aumentado, em particular, de espinha bífida (defeitos de fechamento do tubo neural) e fendas orofaciais em crianças expostas in utero à carbamazepina em comparação com crianças não expostas [2,3].

Novos sinais de segurança relacionados a transtornos do desenvolvimento neuropsicológico

Uma meta-análise também foi realizada em 10 estudos que avaliaram o risco de transtornos do desenvolvimento neuropsicológico em cerca de 4.000 crianças expostas in utero à carbamazepina. Todas as indicações combinadas revelaram um risco geral maior de transtornos do desenvolvimento neurológico após a exposição intrauterina à carbamazepina do que na ausência de exposição, com uma OR de cerca de 1,5 (95CI 1,1-2,0) [2,3].

Esses estudos abrangeram uma variedade de transtornos e faixas etárias. Em crianças de 3 a 6 anos de idade, outra meta-análise sugeriu uma associação entre a exposição in-utero à carbamazepina e transtornos cognitivos, com um OR de cerca de 3. Esse resultado foi encontrado independentemente de a análise abranger todas as indicações (5 estudos, incluindo um total de 684 crianças expostas, OR 2,8; IC95% 1,3-5,7) ou apenas epilepsia (5 estudos em um total de 392 crianças expostas, OR 2,7; IC95% 1,2-6,4) [2,3].

Em crianças com mais de 6 anos de idade, a OR para transtornos do desenvolvimento cognitivo foi de cerca de 1,6 (12 estudos, incluindo um total de 4112 crianças expostas; IC95% 1,1-2,4), e a OR para deficiência intelectual grave (QI menor que 70), todas as indicações combinadas, foi de 1,9 (7 estudos em um total de 3895 crianças expostas; IC95% 1,1-3,4).

Outra meta-análise sugeriu uma associação entre a exposição in utero à carbamazepina e dificuldades de aprendizagem em estudos que incluíram mães com epilepsia, embora a diferença

não tenha sido estatisticamente significativa (3 estudos em um total de 349 crianças expostas). Em uma meta-análise de 14 estudos, incluindo um total de 976 crianças expostas, foi observada uma associação com a aquisição de linguagem prejudicada ou atrasada (OR 1,7; IC95% 1,2-2,5) [2,3].

Finalmente, outra meta-análise também mostrou um risco aumentado para a medida de resultado composto “diagnóstico ou suspeita de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade” (8 estudos em crianças expostas, OR 1,3; 95CI 1,1-1,6). O risco de transtornos do espectro do autismo pareceu maior do que em crianças não expostas, mas essa diferença não atingiu a significância estatística. Entretanto, devido ao baixo poder estatístico desse estudo, não se pode descartar um risco maior.

Na Prática Além do risco teratogênico já estabelecido associado à exposição intrauterina à carbamazepina, novos sinais de segurança sugerem um risco de longo prazo de transtornos do desenvolvimento neurológico. Esse é mais um motivo para pesar cuidadosamente as vantagens e desvantagens ao considerar a carbamazepina para uma mulher com potencial para engravidar. Se esse tratamento for escolhido apesar dos riscos estabelecidos, é importante garantir o uso de um método anticoncepcional cuja eficácia não seja reduzida pelo efeito indutor de enzimas da carbamazepina. Em tal situação, um dispositivo intrauterino à base de cobre é, portanto, a primeira opção.

Referências selecionadas da pesquisa da literatura da Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; 29 (211): 13-20.
2. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances et sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux” Novembro 2023: 73 páginas.
3. MetaPreg “Carbamazepine (All indications)”. www.metapreg.org accessed 28 Dezembro 2023: 53 páginas.

Ciclosporina: fibroadenomas da mama (*Ciclosporin: fibroadenomas of the breast*)

Prescrire International 2024; 33 (265): 302

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2023, os centros regionais de farmacovigilância (CRPVs) franceses identificaram três relatos de fibroadenoma de mama atribuídos à ciclosporina. Esses relatos envolveram mulheres com 17, 24 e 42 anos de idade. O tempo entre o início da exposição à ciclosporina e o diagnóstico foi declarado em dois casos como sendo de 1 mês e 2 anos. A ciclosporina foi descontinuada em um caso e a dose foi reduzida em outro caso. Todos os três casos foram tratados cirurgicamente [1].

Esse efeito adverso da ciclosporina é conhecido há muito tempo. Em 1996, uma equipe britânica realizou um estudo com 39 mulheres com menos de 55 anos de idade que haviam recebido um transplante renal há pelo menos um ano. Foram realizados exames clínicos e ultrassonografia da mama. Foram encontrados fibroadenomas da mama em 13 das 29 mulheres que estavam recebendo ciclosporina. 10 dessas pacientes apresentavam lesões múltiplas e 5 apresentavam lesões bilaterais. Não foram detectados fibroadenomas nas 10 mulheres que estavam recebendo tratamento imunossupressor que não incluía ciclosporina [2].

Em 2005, uma equipe turca realizou um estudo envolvendo exame clínico e mamografia em 30 mulheres com idade média de 30 anos que haviam sido submetidas a transplante renal, 17 das quais estavam recebendo ciclosporina. Elas foram comparadas a 20 mulheres em diálise de longo prazo com idade média de 34 anos. Oito das 17 mulheres que estavam recebendo ciclosporina tinham fibroadenomas, que eram bilaterais em cinco casos. Entre as pacientes transplantadas que não receberam ciclosporina e aquelas em diálise, nenhuma apresentou fibroadenomas [3].

O mecanismo subjacente a esses fibroadenomas mamários é desconhecido. A hiperplasia gengival é um dos efeitos adversos conhecidos da ciclosporina, que, assim como o fibroadenoma, envolve a proliferação de fibroblastos [4]. Entretanto, são raros os pacientes que apresentam tanto hiperplasia gengival quanto fibroadenomas mamários [5]. Uma disfunção endócrina não foi descartada.

Os fibroadenomas são, na maioria das vezes, lesões benignas, mas o exame histopatológico é essencial para confirmar que são benignos ou para detectar doença proliferativa [6]. Desde meados de 2024, o fibroadenoma de mama não é mencionado entre os efeitos adversos da ciclosporina no resumo das características do produto (RCM) francês para o produto Neoral®, mas é mencionado nas informações de prescrição dos EUA [7,8].

Na Prática Pacientes do sexo feminino tratadas com ciclosporina devem ser informadas sobre esse efeito adverso e incentivadas a procurar orientação médica caso percebam uma nova massa ou uma alteração em suas mamas.

Referências

1. Béné J et al. "Fibroadenoma of the breast: an underappreciated adverse drug reaction of cyclosporin" *Fundam Clin Pharmacol* 2023; 37 (Suppl 1): 64 (abstract PM1-028).
2. Baildam AD et al. "Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast" *Br J Surg* 1996; 83: 1755-1757.
3. Binokay F et al. "Risk of developing fibroadenoma with the use of cyclosporine A in renal transplant recipients" *Ren Fail* 2005; 27: 721-725.
4. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine et tacrolimus" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
5. Darwish A et al. "Cyclosporine-A therapy-induced multiple bilateral breast and accessory axillary breast fibroadenomas: a case report" *J Med Case Rep* 2010; 4: 3 pages.
6. Sabel MS et al. "Overview of benign breast diseases" UpToDate. www.uptodate.com accessed 13 March 2024: 20 pages.
7. ANSM "RCP-Neoral" 4 August 2023: 13 pages.
8. US FDA "Full prescribing information-Neoral" September 2023.

Diclofenaco e outros AINEs: angina alérgica (síndrome de Kounis)

(Diclofenac and other NSAIDs: allergic angina [Kounis syndrome])

Prescrire International 2024; 33 (263): 247

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2023, uma equipe sérvia realizou uma revisão de 20 relatos de casos de angina alérgica, também conhecida como angina vasoespástica ou síndrome de Kounis, atribuída ao medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) diclofenaco [1]. A angina alérgica se deve ao espasmo alérgico agudo da artéria coronária, que às vezes pode levar ao infarto do miocárdio. Esses espasmos coronarianos ocorrem com mais frequência em um contexto de choque anafilático, mas podem ser isolados. A histamina e outros mediadores inflamatórios desempenham um papel na indução do espasmo da artéria coronária [1,2].

Os 20 pacientes tinham idades entre 34 e 81 anos, e 90% eram homens. Cinco pacientes tinham histórico de alergia ao diclofenaco e um tinha histórico de ataque de asma grave causado por aspirina [1].

Os distúrbios surgiram imediatamente ou dentro de 5 horas após a ingestão do diclofenaco. A via intramuscular foi usada em 9 casos. A maioria dos pacientes apresentou outros sintomas de alergia, e apenas um paciente apresentou manifestações cardíacas sem outros sintomas de alergia. 15 pacientes tiveram hipotensão, 12 tiveram dor no peito, 8 tiveram taquicardia e 3 tiveram bloqueio atrioventricular. A parada cardíaca ocorreu em 3 pacientes, a fibrilação ventricular em 2 pacientes e o choque cardiogênico em 1 paciente [1].

A elevação do segmento ST foi observada em 17 dos 20 pacientes. Entre os 12 pacientes que foram submetidos à

ecocardiografia, observou-se hipocinesia em 5 e uma fração de ejeção ventricular inferior a 40% em 3 pacientes. A angiografia coronariana foi realizada em 17 pacientes e foi anormal em 8 deles [1].

As enzimas cardíacas estavam elevadas em 14 pacientes. Todos, com exceção de um paciente, foram internados no hospital. 10 pacientes tiveram um infarto do miocárdio [1].

Outros AINEs foram implicados em casos de angina alérgica, incluindo ibuprofeno, dexetoprofeno e naproxeno [3].

Na Prática Esse risco de espasmo da artéria coronária, que ocasionalmente leva ao infarto do miocárdio, é um motivo para limitar o uso de AINEs. Ao considerar esse tratamento, os pacientes devem primeiro ser questionados sobre reações alérgicas anteriores.

Referências

1. Pejčić AV et al. "Kounis syndrome associated with the use of diclofenac" *Tex Heart Inst J* 2023; 50 (1) online: 18 pages.
2. Beltramme JF et al. "Vasospastic angina" UpToDate. www.uptodate.com accessed 12 February 2024: 35 pages.
3. Wang C et al. "Analysis of clinical features of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced Kounis syndrome" *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:1522: 7 pages.

Domperidona, metoclopramida e outros neurolépticos usados como antieméticos: parkinsonismo

(Domperidone, metoclopramide and other neuroleptics used as antiemetics: parkinsonism)

Prescrire International 2024; 33 (265): 299-300

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

- Um estudo epidemiológico sul-coreano mostrou um aumento no risco de parkinsonismo após o uso recente de neurolépticos como antieméticos. Esse aumento no risco foi de cerca de 1,6 vezes com a metoclopramida e 4 vezes com a domperidona. Os

pacientes com mais de 65 anos de idade parecem estar especialmente em risco. Um grande estudo de coorte taiwanês que incluiu mais de 200.000 pacientes expostos à

metoclopramida relatou resultados consistentes, inclusive em doses que não excederam o nível recomendado.

A domperidona e a metoclopramida, juntamente com a alizaprida e a metopimazina, são neurolépticos usados como antieméticos [1-3]. A domperidona e a metopimazina têm uma relação dano-benefício desfavorável nessa situação.

Eles apresentam risco de arritmias cardíacas e morte súbita, efeitos adversos que são desproporcionais, considerando os sintomas que são usados para tratar e sua baixa eficácia [3].

Esses medicamentos expõem os pacientes aos efeitos adversos comuns a todos os neurolépticos, ou seja, efeitos sedativos, antimuscarínicos, extrapiramidais, endócrinos e cardíacos. Os sintomas extrapiramidais se devem à sua ação bloqueadora dos receptores de dopamina [3-6].

Os sintomas extrapiramidais do parkinsonismo se manifestam especialmente como rigidez muscular (hipertonia), redução ou lentidão acentuada dos movimentos (hipocinesia) e tremor de repouso e postural. Eles ocorrem na doença de Parkinson e em outros transtornos do sistema nervoso central e, ocasionalmente, têm origem ambiental ou relacionada a medicamentos [7].

Em 2023, uma equipe sul-coreana publicou um estudo sobre o parkinsonismo que ocorre após o uso de medicamentos neurolépticos comercializados como antieméticos, como a domperidona ou a metoclopramida [8]. Os principais achados desse estudo são os seguintes.

Aumento do risco de parkinsonismo, especialmente depois de tomar domperidona.

Este estudo foi realizado com dados de prescrição obtidos de uma amostra representativa da população coberta pelo principal provedor de seguro de saúde obrigatório da Coreia do Sul. Cada paciente atuou como seu próprio controle. O estudo incluiu 5842 pacientes para os quais o primeiro diagnóstico de parkinsonismo ou doença de Parkinson havia sido feito entre 1º de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2015 e que haviam recebido pelo menos uma prescrição de um medicamento neuroléptico destinado ao uso como antiemético durante os 3 meses anteriores. Os pacientes tinham idade média de aproximadamente 62 anos; cerca de 60% eram mulheres [8]. As dosagens dos neurolépticos não eram conhecidas.

Depois de levar em conta vários fatores de confusão (em particular a exposição a outros neurolépticos), o risco geral de desenvolver parkinsonismo foi cerca de duas vezes maior após a exposição a um neuroléptico destinado ao uso como antiemético: razão de chances ajustada (aOR) 2,3; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 2,1-2,6.

Entre os medicamentos estudados, a exposição à metoclopramida foi associada a um aumento de aproximadamente 1,6 vezes no risco (IC95% 1,1-2,0) e a exposição à domperidona a um aumento de aproximadamente 4 vezes (aOR 4,1; IC95% 3,4-5,0) [8]. Com itoprida, um medicamento relacionado à metoclopramida, o aumento do risco foi de cerca de 1,8 vezes (IC95% 1,4-2,2) [9]. A metopimazina e a alizaprida não foram estudadas.

Os pacientes com mais de 65 anos de idade estão particularmente em risco.

O uso de qualquer neuroléptico como antiemético foi associado a um risco estatisticamente significativo maior de parkinsonismo em pacientes com 65 anos ou mais (aOR 2,7; 95CI 2,3-3,1) do que em pacientes mais jovens (aOR 1,9; 95CI 1,6-2,3). Em pacientes com 65 anos ou mais, a exposição à metoclopramida foi associada a um aumento de 1,7 vezes no risco (95CI 1,3-2,0), enquanto o maior risco foi associado à exposição à domperidona (aOR 5,1; 95CI 4,0-6,7) [8].

Risco aumentou com a metoclopramida, mesmo em dosagens que não excedem a faixa recomendada. Os resultados de outro estudo de coorte realizado com dados de reembolso do banco de dados do seguro de saúde nacional de Taiwan são consistentes. 122 dos 218.931 pacientes expostos à metoclopramida, todas as dosagens combinadas, receberam um diagnóstico de parkinsonismo, em comparação com 56 dos 218.931 pacientes não expostos, o que corresponde a um risco estimado a partir da razão de risco ajustada (aHR) de 2,2 (95CI 1,5-3,0). Em pacientes expostos a doses de metoclopramida maiores do que a dose máxima recomendada, esse risco foi cerca de 3 vezes maior do que em pacientes não expostos [2,10]. No entanto, foi observado um risco aumentado mesmo quando a dosagem estava em conformidade com as recomendações dos resumos das características do produto (RCPs) de 2024 para produtos contendo metoclopramida, ou seja, uma dose máxima de 30 mg por dia, não excedendo 5 dias de tratamento.

Na Prática O parkinsonismo causado por um neuroléptico é geralmente reversível após a interrupção do medicamento [5,6]. Em pacientes com sintomas de parkinsonismo, sempre vale a pena verificar se há histórico de uso de neurolépticos, incluindo os destinados ao uso como antieméticos, mesmo que a dosagem esteja em conformidade com as recomendações do RCP, pois, nesses casos, pode ser possível interromper o tratamento ou substituí-lo por outro medicamento. Essa recomendação se aplica independentemente da idade do paciente e se o diagnóstico de doença de Parkinson está sendo considerado ou não.

Pesquisa Literária até Junho de 2024

Referências

1. ANSM “RCP-Domperidone EG 10 mg comprimé orodispersible” 29 August 2023.
2. ANSM “RCP-Primperan 10 mg comprimé sécable” 28 February 2023 + ANSM “RCP-Primperan 0,1 % solution buvable” 1 July 2023 + ANSM “RCP-Primperan 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule” 1 July 2023.
3. Prescrire Rédaction “Antiémétiques et modificateurs de la motricité digestive neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
4. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses. Prescrire 2024.
5. Wyant KJ et al. “Drug-induced parkinsonism” UpToDate. www.uptodate.com accessed 8 April 2024: 27 pages.
6. “Extrapiramidal symptoms”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 8 April 2024: 17 pages.
7. Prescrire Rédaction “Troubles extrapyramidaux médicamenteux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

8. Kim E et al. "Use of gastrointestinal prokinetics and the risk of parkinsonism: A population-based case-crossover study" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023; 32 (12): 1378-1386 + supplementary appendix: 5 pages.
9. Afmps "RCP-Itoprom 50 mg" 19 January 2024.

10. Tsai SC et al. "High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study" *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84 (9): 2000-2009 + supplementary appendix: 2 pages.

Gabapentina, pregabalina: Exacerbação da DPOC (*Gabapentin, pregabalin: COPD exacerbation*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 276

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2023, usando um banco de dados de seguro de saúde de Quebec, um estudo investigou o risco de hospitalização por exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada à exposição à gabapentina (Neurontin® ou outras marcas) ou pregabalina (Lyrica® ou outras marcas) [1]. Foram incluídos 156.803 pacientes tratados com medicamentos para DPOC entre 1994 e 2015. 356 deles também estavam tomando gabapentina ou pregabalina para epilepsia, 9411 para dor neuropática e 3737 para outros tipos de dor crônica. Esses pacientes expostos à gabapentina ou à pregabalina foram comparados a pacientes não expostos, especialmente com relação à duração da DPOC, indicação para prescrição de gabapentina ou pregabalina, idade e sexo.

O período médio de acompanhamento foi de 1,5 ano, com uma duração média de exposição à gabapentina ou pregabalina de cerca de 6 meses [1].

O risco de uma exacerbação grave da DPOC foi maior nos pacientes expostos à gabapentina ou à pregabalina do que naqueles que não foram expostos, com um risco relativo estimado a partir da razão de risco de cerca de 1,39 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,29-1,50). Essa diferença foi observada independentemente do motivo da prescrição de

gabapentina ou pregabalina e do fato de os pacientes terem ou não sido expostos a opioides ou benzodiazepínicos, medicamentos que também apresentam risco de depressão respiratória. A diferença ficou evidente logo após o início da exposição à gabapentina ou à pregabalina [1].

O risco de uma exacerbação grave da DPOC pareceu ser semelhante entre os 3.377 pacientes que tomaram gabapentina e os 1.125 pacientes que tomaram pregabalina [1].

Na Prática Os efeitos depressores respiratórios da gabapentina e da pregabalina estão bem estabelecidos e foram descritos principalmente em overdoses ou quando combinados com opioides [2]. Este estudo sugere que essa ação depressora respiratória também pode ter consequências em doses terapêuticas em pacientes com uma condição respiratória crônica, como a DPOC. Portanto, o valor desses medicamentos para esses pacientes deve ser avaliado e revisado regularmente.

Referências

1. Rahman AA et al. "Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study" *Ann Intern Med* 2024 + suppl. online: 12+52 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Pregabalin, gabapentin: respiratory depression" *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 216.

Inibidores da colinesterase: depressão, insônia, anorexia (*Cholinesterase inhibitors: depression, insomnia, anorexia*)

Prescrire International 2024; 33 (265): 298

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2023, uma equipe alemã realizou uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos que avaliaram os seguintes inibidores da colinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer e demência associada à doença de Parkinson: donepezil, galantamina e rivastigmina. A análise se referia principalmente a efeitos adversos gastrointestinais e psiquiátricos [1].

No total, 46 estudos randomizados publicados ou não publicados foram incluídos, abrangendo 22.845 pacientes. De acordo com essa meta-análise, comparado ao placebo, o risco de depressão foi 1,6 vezes maior após a exposição a um inibidor da colinesterase (5,1% versus 2,9%; 10 estudos; odds ratio [OR] 1,6; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,2-2,1), e o risco de insônia foi 1,5 vezes maior (5,1% versus 3,1%; 19 estudos; OR 1,5; IC95% 1,2-1,9) [1].

A exposição a um inibidor da colinesterase foi associada a: um risco aproximadamente 3 vezes maior de anorexia (8,0% versus 2,5% nos grupos placebo; 23 estudos; OR 2,9; 95CI 2,3-3,7), um risco aproximadamente 3 vezes maior de náusea (18,3% versus

5,7%; 35 estudos; OR 3,1; 95CI 2,7-3,7) e um risco 1,6 vezes maior de diarreia (9,1% versus 5,8%; 37 estudos; OR 1,6; 95CI 1,3-1,9) [1].

Na Prática Os inibidores da colinesterase têm eficácia mínima e transitória no tratamento de certos sintomas de demência [2]. Por outro lado, eles claramente aumentam o risco de alguns transtornos neuropsiquiátricos, particularmente depressão e insônia. Também apresentam o risco de distúrbios gastrointestinais que podem perturbar o equilíbrio nutricional dos pacientes. Essa meta-análise quantifica a incidência desses efeitos adversos, que ocorrem além de distúrbios cardíacos e outros, e confirma que é melhor evitar esses medicamentos [2].

Referências

1. Bittner N et al. "Psychiatric adverse events of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease and Parkinson's dementia: Systematic review and meta-analysis" *Drugs Aging* 2023; 40: 953-964.
2. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024" *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), available for download at english.prescrire.org.

Inibidores de TNF-alfa: episódios maníacos? (TNF-alpha inhibitors: manic episodes?)*Prescrire International* 2024; 33 (264): 273-274Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

- Os efeitos adversos dos inibidores de TNF-alfa estão principalmente ligados a seus efeitos imunossupressores, mas também incluem uma série de distúrbios cardíacos, gastrointestinais, neurológicos e de saúde mental.
- Em um estudo de dados hospitalares franceses, o risco de internação por transtorno psiquiátrico foi cerca de quatro vezes maior em pacientes expostos ao infliximabe do que em pacientes com as mesmas doenças inflamatórias crônicas que não foram expostos a esse inibidor de TNF-alfa.
- Alguns casos de episódios maníacos foram relatados com outros inibidores de TNF-alfa.

Os inibidores de TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) são imunossupressores autorizados na União Europeia para várias doenças inflamatórias crônicas de origem autoimune [1-5].

Eles apresentam principalmente o risco de efeitos adversos comuns a todos os imunossupressores, além de distúrbios cardíacos, gastrointestinais e neurológicos. Também foram relatados transtornos psiquiátricos, incluindo depressão [6,7].

Um estudo de coorte francês: aumento da incidência de episódios maníacos com infliximabe. Uma revisão sistemática forneceu informações sobre transtornos de humor, consistentes com episódios maníacos, atribuídos aos inibidores de TNF-alfa [8]. Nossa pesquisa bibliográfica não identificou nenhum outro estudo publicado desde essa revisão.

Esta revisão abrangeu estudos publicados em inglês antes do final de 2020. A principal publicação identificada foi um estudo de coorte realizado com dados hospitalares franceses, referente a adultos sem histórico de transtornos psiquiátricos, recém-tratados com infliximabe, registrados no banco de dados nacional francês de alta hospitalar (PMSI) entre 2009 e 2014 [9]. Naquela época, o infliximabe era restrito ao uso internado [10]. A proporção de pacientes hospitalizados pelo menos uma vez com um diagnóstico psiquiátrico pareceu maior em pacientes expostos ao infliximabe (750 de 7.600, ou seja, 9,9%) do que naqueles que tinham as mesmas doenças inflamatórias crônicas, mas não foram expostos a esse inibidor de TNF-alfa (17.456 de 317.719, ou seja, 4,5%), com um risco relativo estimado a partir da razão de risco (HR) de 4,5 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 3,9-5,1) [9].

Em 40 pacientes expostos ao infliximabe, o diagnóstico psiquiátrico foi um episódio maníaco, o que corresponde a uma incidência de aproximadamente 5 pacientes por 1.000 [9]. A hospitalização com diagnóstico de episódio maníaco ocorreu

após um intervalo de tempo médio de 5 dias após a infusão intravenosa de infliximabe [9].

Em comparação com pacientes não expostos, o risco de ter um episódio maníaco pareceu maior em pacientes expostos ao infliximabe, particularmente naqueles que estavam sendo tratados para psoríase (HR 12,6; 95CI 4,6-34,2) [9]. Os pacientes não tinham histórico de transtornos de humor ou tratamento com drogas psicotrópicas [8]. No entanto, esses resultados não são muito robustos, especialmente devido à ausência de qualquer informação sobre outros tratamentos dos pacientes [9].

Há também alguns relatos de casos de episódios maníacos com outros inibidores de TNF-alfa. A revisão sistemática até novembro de 2020 identificou 4 relatos de casos descrevendo pacientes tratados com um inibidor de TNF-alfa que apresentaram transtornos do tipo maníaco de gravidade variável. Dois deles estavam tomando infliximabe, um adalimumabe e um etanercepte.

Não foram fornecidos detalhes sobre o curso subsequente dos transtornos psiquiátricos após a descontinuação do inibidor de TNF-alfa [8,9]. Em meados de 2024, os dados disponíveis ao público no banco de dados de farmacovigilância europeu incluíam vários casos de episódios maníacos (22 com infliximabe, 18 com etanercepte, 9 com adalimumabe e 3 com certolizumabe pegol), bem como vários casos de transtorno bipolar (49 com etanercepte, 44 com infliximabe, 37 com adalimumabe, 8 com certolizumabe pegol e 5 com golimumabe) [11-15].

A partir de meados de 2024, os resumos das características do produto (RCPs) europeus para inibidores de TNF-alfa incluem uma declaração variável sobre efeitos adversos neuropsiquiátricos, como depressão e transtornos de humor, com exceção do RCP para etanercepte, que não lista nenhum transtorno psiquiátrico. Os RCPs europeus não mencionam episódios maníacos, mas mencionam insônia e agitação. Nas informações de prescrição dos EUA para inibidores de TNF-alfa, apenas a do certolizumabe pegol menciona o transtorno bipolar [1-5,16-20].

Na Prática Os episódios maníacos após a administração de TNF-alfa parecem ser raros. No entanto, dada a gravidade de suas consequências, um histórico de transtornos psiquiátricos deve ser investigado antes de expor um paciente a um inibidor de TNF-alfa. O acompanhamento cuidadoso durante o curso do tratamento também é importante, por exemplo, perguntando ao paciente ou à família/amigos sobre qualquer possível mudança de comportamento. Os pacientes com transtorno bipolar são provavelmente mais suscetíveis a esse risco.

Levetiracetam in utero: efeitos a longo prazo mais claramente definidos*(Levetiracetam in utero: long-term effects more clearly defined)**Prescrire International 2024; 33 (265): 297-298*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)*

- *levetiracetam* é um medicamento antiepiléptico para o qual não foi relatado nenhum sinal de segurança específico após a exposição como monoterapia durante o primeiro trimestre da gravidez. O que se sabe sobre o risco de transtornos do desenvolvimento neuropsiquiátrico?
- Foi realizado um estudo de coorte usando registros de saúde de vários países nórdicos, que incluiu cerca de 1.000 crianças expostas in utero ao *levetiracetam* como monoterapia e acompanhadas por cerca de 5 anos. As crianças expostas in utero ao *levetiracetam* pareciam ter um risco estatisticamente significativo, aproximadamente duas vezes maior de desenvolver transtornos de ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade do que os filhos de mães epiléticas não tratadas.
- Outra análise dos mesmos dados, realizada pela mesma equipe, não demonstrou nenhuma associação estatisticamente significativa entre a exposição intrauterina ao *levetiracetam* e outros transtornos do neurodesenvolvimento: transtornos do espectro do autista, deficiências intelectuais e transtornos de movimentos estereotipados.
- Na prática, até meados de 2024, nenhum medicamento antiepiléptico é conhecido como isento de riscos para o feto. É importante informar as mulheres e os casais sobre os riscos conhecidos ou previsíveis e as incertezas, para que eles possam participar das decisões sobre o tratamento antiepiléptico antes de planejar uma gravidez, adiar ou abandonar esses planos.

A lamotrigina é o medicamento antiepiléptico mais bem avaliado para uso em mulheres grávidas com epilepsia, sem teratogenicidade identificada e com menor risco de transtornos do desenvolvimento do que os outros antiepilépticos estudados [1,2]. Outra opção de tratamento é o *levetiracetam*, um antiepiléptico autorizado para uso em adultos e crianças com mais de 1 mês de idade, mas que foi menos estudado em mulheres grávidas. Os dados disponíveis sobre o *levetiracetam* provêm principalmente de cinco estudos de coorte, incluindo um total de cerca de 900 mulheres grávidas expostas ao *levetiracetam* como monoterapia durante o primeiro trimestre da gravidez. Esses estudos não revelaram nenhum sinal de segurança específico [1,3-9]. O que se sabe sobre o risco de transtornos do desenvolvimento neuropsiquiátrico?

Em meados de 2024, os resumos das características do produto (RCPs) europeus e as informações de prescrição dos EUA para produtos contendo *levetiracetam* não mencionam o risco de transtornos do desenvolvimento após a exposição intrauterina [3,10]. O Centro de Referência Francês para Teratogênicos (CRAT) afirma, em sua atualização de julho de 2022, que “os dados disponíveis não mostraram nenhuma consequência específica de neurodesenvolvimento em mais de 1.700 crianças expostas in utero ao *levetiracetam*, com idade média de 3,5 a 8 anos, dependendo do estudo” (tradução nossa) [11].

Em meados de 2024, novos dados foram publicados sobre as consequências de longo prazo da exposição intrauterina ao *levetiracetam* [1,12-15]. A seguir estão os principais achados.

Dois estudos usando registros de saúde nórdicos. Esses dados foram fornecidos por dois estudos de coorte, baseados em registros de saúde nórdicos (da Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia), que avaliaram a associação entre o uso de medicamentos antiepilépticos por mulheres grávidas e a incidência de vários transtornos psiquiátricos em seus filhos (nascidos entre 1996 e 2017) durante a infância e a adolescência [14,15].

Ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Em um desses estudos, 16.458 crianças expostas no útero a pelo menos um medicamento antiepiléptico (estágio da gravidez não especificado) foram comparadas a 22.203 crianças nascidas de mães epiléticas que não receberam esse tratamento. Cerca de 1.000 crianças foram expostas no útero ao *levetiracetam* como monoterapia e foram acompanhadas por um período limitado, em média 4,4 anos [14].

Após o ajuste para vários fatores de confusão maternos (em particular, nível de educação, quaisquer transtornos psiquiátricos e uso de antidepressivos), houve um aumento estatisticamente significativo do risco de transtornos de ansiedade em crianças expostas in utero ao *levetiracetam* em comparação com crianças não expostas: razão de risco ajustada (*adjusted hazard ratio*, aHR) 2,2; intervalo de confiança de 95% (95CI) 1,3-3,7. Foi encontrado um aumento semelhante no risco de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (aHR 1,8; estatisticamente significativo) [14].

Outros transtornos do desenvolvimento? A mesma equipe já havia realizado outro estudo de coorte, com base nos mesmos registros de saúde e abrangendo o mesmo período [15]. Esse estudo avaliou a associação entre a exposição intrauterina a medicamentos antiepilépticos e a incidência de transtornos do desenvolvimento neurológico na infância, comparando crianças expostas e não expostas acompanhadas até uma idade média de 8 anos. Os principais transtornos estudados foram os transtornos do espectro autista, as deficiências intelectuais e os transtornos de movimentos estereotipados. As crianças tinham entre 6,1 e 7,9 anos de idade no momento do diagnóstico.

A exposição à monoterapia com *levetiracetam* não pareceu estar associada a um risco aumentado dos transtornos do neurodesenvolvimento estudados. Por outro lado, a combinação de *levetiracetam* + *carbamazepina* foi associada a um risco maior de transtornos do desenvolvimento (aHR 3,5; 95CI 1,5-8,2), semelhante ao observado com a monoterapia com *ácido valproico* [15].

A exposição intrauterina ao *levetiracetam* expõe as crianças a um risco de longo prazo de certos transtornos neuropsiquiátricos: um aumento de aproximadamente 2 vezes no risco de transtornos de

ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Há incerteza em relação a outros transtornos do desenvolvimento. Até meados de 2024, nenhum medicamento antiepiléptico é considerado isento de riscos para o feto. É importante informar as mulheres e os casais sobre os riscos conhecidos ou previsíveis e as incertezas, para que eles possam participar das decisões sobre o tratamento antiepiléptico antes de planejar uma gravidez, adiar ou abandonar esses planos.

Pesquisa da literatura e metodologia

1. Prescrire Editorial Staff. *Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children*. *Prescrire Int*. 2020;29(211):13–20.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux*. nov. 2023. 73 p.
3. European Commission. *SmPC – Keppra*. 6 fev. 2024.
4. Prescrire Editorial Staff. *Keppra® oral solutions of levetiracetam: cases of overdose*. *Prescrire Int*. 2017;26(178):19.
5. *Levetiracetam*. In: *Reprotox*. Disponível em: reprotox.org. Acesso em: 18 abr. 2024. 4 p.
6. *Levetiracetam*. In: *Teris Teratogen Information System*. Disponível em: depts.washington.edu/terisdb. Acesso em: 18 abr. 2024. 2 p.
7. *Levetiracetam*. In: *Shepard's Catalog of Teratogenic Agents*. Disponível em: depts.washington.edu/terisdb. Acesso em: 18 abr. 2024. 2 p.

8. *Levetiracetam*. In: Briggs GG, et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. Plataforma OvidSP. Acesso em: 18 abr. 2024. 6 p.
9. Hoeltzenbein M, et al. *Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study*. *Epilepsia*. 2023;online. 11 p. + material suplementar: 19 p.
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Full prescribing information – Keppra*. mar. 2024.
11. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. *Lévétiracétam – Grossesse*. Atualizado em: 25 jul. 2022. Disponível em: lecrat.fr. 2 p.
12. Thomas SV, et al. *Differential impact of antenatal exposure to antiseizure medications on motor and mental development in infants of women with epilepsy*. *Epileptic Disord*. 2022;24(3):531–540.
13. Huber-Mollema Y, et al. *Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure*. *J Neurol*. 2020;267(6):1724–1736.
14. Dreier WJ, et al. *Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders*. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):568–577. + apêndice suplementar: 13 p.
15. Bjørk MH, et al. *Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability*. *JAMA Neurol*. 2022;79(7):672–681. + apêndice suplementar: 28 p. + correção: 1 p.

Uso de metilfenidato a longo prazo: distúrbios cardiovasculares (*Long-term methylphenidate use: cardiovascular disorders*) *Prescrire International* 2024; 33 (265): 301

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

- De acordo com um estudo baseado em registros de saúde suecos, em adultos e crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, o risco de distúrbios cardiovasculares aumenta com a duração da exposição ao metilfenidato. Após 3 a 5 anos de exposição, o risco foi aumentado em cerca de 30%. O risco de hipertensão parece dobrar após 5 anos de exposição.

Um estudo de caso-controle publicado em 2023 investigou o risco de distúrbios cardiovasculares em adultos e crianças expostos por períodos variados a medicamentos para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) [1]. Pacientes com idade entre 6 e 64 anos, a maioria tratada com metilfenidato. Um estudo, baseado em registros de saúde suecos, incluiu 278.027 pacientes com idades entre 6 e 64 anos que receberam um diagnóstico de TDAH ou que receberam medicação para TDAH entre 2007 e 2020. Os casos foram os 10.388 pacientes que receberam um diagnóstico de distúrbios cardiovasculares, como doença cardíaca isquêmica ou doença cerebrovascular, hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, doença tromboembólica, doença arterial ou outras formas de doença cardíaca.

Os distúrbios cardiovasculares mais frequentes foram hipertensão (4210 casos) e arritmias (1310 casos). Cada caso foi pareado de acordo com a idade, o sexo e a duração do acompanhamento com cerca de 5 pacientes de controle nos mesmos registros que tinham diagnóstico de TDAH, mas sem doença cardiovascular [1].

A idade média dos casos e controles foi de 35 anos, e a duração média do acompanhamento foi de 4,1 anos. Aproximadamente 84% dos casos e controles receberam tratamento para TDAH

durante o período de acompanhamento: principalmente metilfenidato, um medicamento semelhante à anfetamina [1].

Um risco aumentado de distúrbios cardiovasculares que aumenta com a duração da exposição. Em comparação com os períodos de não exposição e após o ajuste para uma série de características do paciente e outras condições psiquiátricas associadas, constatou-se que o risco de doença cardiovascular aumenta com a duração da exposição ao medicamento para TDAH. A diferença ficou evidente após dois ou mais anos de exposição. Para uma duração de exposição de 3 a 5 anos, o risco relativo estimado a partir da razão de chances ajustada (*odds ratio*) foi de 1,3 (intervalo de confiança de 95% 1,2–1,4). O risco de hipertensão aumentou aproximadamente 2 vezes após mais de 5 anos de exposição a esses medicamentos [1].

O aumento do risco de doença cardiovascular foi observado a partir de uma dose diária de metilfenidato de 45 mg (ou seja, uma dose mais baixa do que a dose máxima autorizada nessa condição, inclusive em crianças) [1,2]. Uma análise de subgrupo mostrou que os níveis de risco eram semelhantes para pacientes com menos ou mais de 25 anos de idade [1].

Na Prática O metilfenidato tem ações simpaticomiméticas que criam um risco de hipertensão e outros transtornos cardiovasculares, que aumentam em frequência com a duração da exposição. Esses efeitos adversos pesam muito na balança de danos e benefícios do uso prolongado desse medicamento e justificam uma reavaliação de seu valor sempre que a prescrição for renovada. Esses riscos também são previsíveis com outros medicamentos simpaticomiméticos, como a atomoxetina ou a lisdexanfetamina [1].

Referências selecionadas da pesquisa da literatura da Prescrire

1. Zhang L et al. “Attention deficit/hyperactivity disorder medications and long term risk of cardiovascular diseases” JAMA Psychiatry 2023; online 10 páginas + Suppl: 7 páginas.

2. ANSM “RCP-Concerta LP” 7 de agosto de 2023.

Pralsetinib: tuberculose extrapulmonar (*Pralsetinib: extrapulmonary tuberculosis*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 246

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em junho de 2023, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) relatou casos de tuberculose, principalmente tuberculose extrapulmonar, em pacientes tratados com pralsetinibe (Gavreto®), um inibidor antineoplásico de RET usado em certos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas [1]. Uma análise de relatórios mundiais identificou 9 casos de tuberculose em pacientes tratados com pralsetinibe. A maioria dos casos foi extrapulmonar, envolvendo linfonodos, peritônio ou rins. Alguns pacientes não tinham histórico prévio de tuberculose [1].

Em um estudo clínico não comparativo, 4 de 528 pacientes desenvolveram tuberculose, incluindo um caso grave [1,2].

Uma equipe coreana relatou dois casos de tuberculose extrapulmonar que ocorreram 2 e 3,5 meses, respectivamente, após o início da exposição ao pralsetinibe em uma série de 10 pacientes tratados [3]. Até o início de 2024, esse efeito adverso não havia sido relatado com selipercatinibe (Retsevmo®), outro inibidor antineoplásico de RET [4,5].

Na Prática O pralsetinibe é um medicamento antineoplásico que atua sobre a atividade da proteína quinase associada ao receptor RET, envolvido no crescimento e divisão celular. No entanto, esse fármaco apresenta risco de infecções graves. A possibilidade

de um paciente ter tuberculose deve ser investigada antes de iniciar o tratamento com pralsetinibe e, se estiver presente, mesmo na chamada forma latente, o tratamento antituberculose é indicado. As interações entre esse tratamento e o pralsetinibe são previsíveis. Alguns medicamentos antituberculosos, em particular a rifampicina e a rifabutina, são indutores de enzimas e podem, portanto, reduzir a concentração plasmática e a eficácia do pralsetinibe [5].

Referências

1. EMA “Gavreto (pralsetinibe): Aumento do risco de tuberculose e medidas para minimizar esse risco. Comunicações diretas aos profissionais de saúde (DHPC)” 16 de junho de 2023 (on-line): 2 páginas.
2. Equipe editorial da Prescrire “Pralsetinibe (Gavreto®) em câncer de pulmão metastático com mutação RET” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 70.
3. Lee YP et al. “Extrapulmonary tuberculosis in patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer treated with pralsetinib: A Korean single-centre compassionate use experience” *Eur J Cancer* 2021; 159: 167-173.
4. Comissão Europeia “SmPC-Gavreto” 18 de setembro de 2023 + “SmPC Retsevmo” 17 de agosto de 2023.
5. Prescrire Rédaction “Anti-RET: selipercatinib et pralsetinib” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Triptanos: acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (*Triptans: stroke and myocardial infarction*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 246

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2024, um estudo usando bancos de dados de saúde dinamarqueses investigou a possível ligação entre o uso de triptanos e eventos isquêmicos cardíacos ou cerebrais [1]. Os triptanos são vasoconstritores usados para o tratamento de crises de enxaqueca.

Entre 1995 e 2022, 429.612 pacientes receberam a primeira prescrição de um triptano. O estudo analisou os pacientes que receberam tal prescrição durante um período de 84 dias antes de um infarto do miocárdio (11 pacientes), um acidente vascular cerebral isquêmico (18 pacientes) ou um acidente vascular cerebral isquêmico ou não especificado (35 pacientes). A idade média desses pacientes era de aproximadamente 60 anos [1].

Cada paciente atuou como seu próprio controle. A frequência com que um triptano foi dispensado pela primeira vez durante o período de 14 dias imediatamente anterior à data do evento isquêmico foi comparada à frequência durante três períodos anteriores de 14 dias [1].

Esses pacientes resgataram pela primeira vez uma prescrição de triptano com mais frequência durante o período imediatamente anterior ao evento isquêmico do que em três períodos de controle anteriores. Para infarto do miocárdio, a razão de chances (*odds ratio*, OR) foi de 3,3 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,0-10,9); para acidente vascular cerebral isquêmico, 3,2 (IC95% 1,3-8,1); e para acidente vascular cerebral isquêmico/não especificado, 3,0 (IC95% 1,5-5,9) [1].

Na Prática Esses resultados são consistentes com os efeitos vasoconstritores dos triptanos e com o conhecido perfil de efeitos adversos desses medicamentos [2]. Eles fornecem uma forte justificativa para evitar triptanos em pacientes com fatores de risco cardiovascular [2,3].

Referências

1. Petersen CL et al. “Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans” *JAMA Neurol* 2024; online: 7 pages.
2. Prescrever a recomendação “Triptans” *Interações Médicas Prescrever* 2024. 3- ANSM “RCP-Imigrane” 27 de fevereiro de 2024.

Interrupção de curto prazo do tratamento com xaban ou dabigatran: trombose às vezes fatal*(Short-term interruption of treatment with a xaban or dabigatran: sometimes fatal thrombosis)**Prescrire International 2024; 33 (263): 244*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)*

- Um estudo baseado em um banco de dados de seguro de saúde sul-coreano, incluindo 11.000 pacientes com fibrilação atrial que foram tratados com um anticoagulante oral do tipo xaban ou dabigatran e acompanhados por um ano, mostrou que a interrupção do tratamento, até mesmo por um dia, foi associada a um aumento de 2 vezes no risco de morte prematura e um aumento de 10 vezes no risco de acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica.

Um estudo feito com um banco de dados de seguro de saúde sul-coreano e que incluiu 11.042 pacientes com fibrilação atrial, com idade acima de 65 anos, avaliou as consequências clínicas da interrupção do tratamento com um anticoagulante oral de “ação direta”: apixaban (Eliquis[®]), edoxaban (Lixiana[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) ou dabigatran (Pradaxa) [1,2]. A interrupção do tratamento foi definida como um intervalo de um ou mais dias entre a data planejada para a renovação da prescrição e a data do próximo requerimento de reembolso.

Pelo menos uma falha no tratamento durante o ano de acompanhamento em quase metade dos pacientes. Os arquivos de 4857 pacientes (44%) mostraram pelo menos uma falha no tratamento durante o ano de 2018 [1]. E em um quarto desses pacientes, o arquivo revelou mais de duas falhas. Metade das falhas no tratamento durou menos de 8 dias [1].

Doses não administradas e dificuldade de acesso ao sistema de saúde para renovação da receita. A análise das causas da interrupção do tratamento não foi possível com os dados disponíveis. Porém, os fatores associados à interrupção foram: uso do esquema de seguro de saúde nacional padrão, tratamento em áreas não metropolitanas, doença hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer, demência e uso de um diurético. Esses fatores de risco sugerem que alguns casos de interrupção do tratamento estavam ligados à dificuldade de

acesso à renovação da receita ou ao esquecimento do paciente (levando a um atraso na renovação) [1].

O dobro de mortes e quase dez vezes mais casos de AVC, AIT ou embolia sistêmica. A medida de resultado primário foi uma combinação de morte, AVC, ataque isquêmico transitório (AIT) ou embolia sistêmica. Esse resultado composto foi observado em 183 casos por 1.000 pessoas-ano entre os pacientes com falhas no tratamento, em comparação com 47 casos por 1.000 pessoas-ano na ausência de falhas (diferença estatisticamente significativa). O risco relativo de morte estimado a partir da taxa de risco foi de 2,1 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,3-3,2) e o de AVC, AIT ou embolia sistêmica foi de 9,5 (IC95% 6,2-15,7) [1].

Essas diferenças no risco foram estatisticamente significativas a partir do primeiro dia de interrupção do tratamento [1].

Na Prática, devido à curta duração de ação dos anticoagulantes orais de ação direta, a interrupção do tratamento, mesmo que por um dia, é suficiente para reduzir significativamente sua eficácia (2). Este estudo mostra que tais interrupções expõem os pacientes a um risco de morte prematura e a um risco ainda maior de AVC, AIT ou embolia sistêmica. Isso justifica que se dedique um tempo para estabelecer estratégias, com o paciente (ou seus cuidadores), para evitar a perda de doses de anticoagulante oral e facilitar a renovação oportuna das prescrições. Essas estratégias incluem, em particular, o uso de diários de medicação e organizadores de pílulas semanais.

Referências Seleccionadas da pesquisa da literatura da Prescrire

1. Jung M et al. “Clinical outcomes and predictors of a gap in direct-acting oral anticoagulant therapy in the elderly: A time-varying analysis of a nationwide cohort study” 2023; 226: 61-68 + Suppl. 8 pages.
2. Prescrire Rédaction “Xabans: apixaban, etc.” + “Dab-igatran” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Interações**Amiodarona + xaban: sangramento** (*Amiodarone + xaban: bleeding*)*Prescrire International 2024; 33 (263): 245*Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)*

Em 2023, um estudo de coorte usando um banco de dados de seguro de saúde dos EUA identificou 91.590 adultos com 65 anos de idade ou mais que estavam sendo tratados com apixaban (Eliquis[®]) ou rivaroxaban (Xarelto[®]) para fibrilação atrial e que posteriormente iniciaram tratamento antiarrítmico com amiodarona, sotalol ou flecainida (várias marcas). 54.977 tomaram amiodarona, enquanto 36.613 tomaram sotalol ou flecainida. A duração média do acompanhamento foi de 5,3 meses [1].

Os pacientes que tomaram amiodarona tiveram um risco maior de hospitalização por sangramento do que aqueles que tomaram sotalol ou flecainida, com uma razão de risco (*hazard ratio*, HR)

de 1,4 (intervalo de confiança de 95% [95CI] 1,3-1,6). O risco de um sangramento maior também foi maior com amiodarona do que com sotalol ou flecainida, com um HR de 1,4 (IC95% 1,0-2,0). Em pacientes em uso de sotalol ou flecainida, o risco de hospitalização relacionada a sangramento por ano de tratamento foi de cerca de 4% e o risco de um sangramento maior foi de cerca de 0,6%, em comparação com 6% e 0,8%, respectivamente, naqueles em uso de amiodarona [1].

A amiodarona é um inibidor da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 e um inibidor da glicoproteína P, que estão envolvidos no metabolismo e na eliminação do apixaban e do rivaroxaban. Em contrapartida, o sotalol e a flecainida não

apresentam interações farmacocinéticas com a apixabana ou a rivaroxabana [2].

O resumo das características do produto para o Eliquis[®] adverte apenas contra o uso concomitante de inibidores fortes da CYP3A4 e da glicoproteína-P. No entanto, esse estudo mostra que também há um risco com inibidores menos potentes, como a amiodarona [3].

Na Prática O anticoagulante de escolha para pacientes com fibrilação atrial tratados com amiodarona parece ser a varfarina (Coumadin[®] ou outras marcas), uma vez que o nível de anticoagulação pode ser monitorado por meio do INR. A meia-vida muito longa da amiodarona significa que as alterações

farmacocinéticas ocorrem muito lentamente e podem levar vários meses para atingir o pleno efeito e regredir após a retirada do medicamento [2,4].

Referências

1. Ray WA et al. "Risk for bleeding-related internados during use of amiodarone with apixaban or rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: A retrospective cohort study" *Ann Intern Med* 2023; 176: 769-778 + suppl 24 pages.
2. Prescrire Rédaction "Amiodarona" e "Xabans: apixaban, etc." *Interações Médicas Prescrire* 2024.
3. Comissão Europeia "SmPC-Eliquis" 25 de maio de 2023. 4- Prescrire Rédaction "Fibrillation auriculaire" *Premiers Choix Prescrire*, atualizado em janeiro de 2024: 6 páginas.

Anticoncepcionais hormonais + AINEs: trombose venosa profunda e embolia pulmonar

(*Hormonal contraception + NSAIDs: deep vein thrombosis and pulmonary embolism*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 275

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Um estudo usando dados de saúde dinamarqueses examinou o risco de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em mulheres que usavam concomitantemente um anticoncepcional hormonal e um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) que não fosse aspirina. Ambos os tipos de tratamento já são conhecidos por apresentarem risco desse tipo de efeito adverso [1].

Os AINEs mais usados foram o ibuprofeno, o diclofenaco e o naproxeno. Os anticoncepcionais foram classificados de acordo com seu risco tromboembólico conhecido. Os anticoncepcionais de alto risco eram produtos combinados de estrogênio-progestagênio na forma de adesivos cutâneos ou anéis vaginais, comprimidos contendo 50 microg de etinilestradiol ou entre 20 e 40 microg de etinilestradiol combinados com um progestagênio, como desogestrel, gestodeno ou drospirenona. Todos os outros anticoncepcionais hormonais combinados, bem como a medroxiprogesterona injetável, foram considerados de risco médio. Os anticoncepcionais somente de progestagênio, bem como os implantes liberadores de hormônio ou dispositivos intra-uterinos (DIUs) foram classificados como de baixo risco [1].

Esse estudo incluiu cerca de 2 milhões de mulheres com idade entre 15 e 49 anos, residentes na Dinamarca entre 1996 e 2017, sem histórico de trombose venosa ou arterial, câncer, trombofilia, histerectomia, ooforectomia bilateral, esterilização ou tratamento de infertilidade. A análise excluiu os períodos pós-parto e pós-interrupção da gestação [1]. 529.704 mulheres haviam usado anticoncepcionais hormonais e AINEs ao mesmo tempo. Ocorreram 8710 episódios de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar [1].

Em mulheres que não usavam anticoncepcionais hormonais, o uso de AINEs foi associado a um risco 7 vezes maior de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar em comparação com aquelas não expostas a um AINE (razão da taxa de incidência, IRR: 7,2; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 6,0-8,5). Em mulheres que usavam anticoncepcionais hormonais de alto risco, o uso de AINEs foi associado a um risco 11 vezes maior do que o observado em mulheres que não usavam AINEs nem anticoncepcionais hormonais (IRR 11; IC95% 9,6-12,6). Nas mulheres que usavam anticoncepcionais hormonais de risco médio mais um AINE, o risco foi 8 vezes maior do que naquelas que não usavam AINEs nem anticoncepcionais hormonais (IRR 7,9; IC95% 5,9-10,6) [1].

O risco de tromboembolismo com o uso de AINEs pareceu aumentar com o nível de risco do anticoncepcional. De acordo com os autores, a adição de um AINE a um anticoncepcional de alto risco levaria a 23 eventos tromboembólicos extras na primeira semana para cada 100.000 mulheres que tomam esses medicamentos [1].

Na Prática É importante informar as mulheres sobre o risco de tromboembolismo venoso associado aos AINEs que não a aspirina, especialmente naquelas que usam anticoncepcionais hormonais.

Referências

1. Meaidi A et al. "Venous thromboembolism with use of hormonal anticoncepcional and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study" *BMJ* 2023; 382 (online) + suppl.: 63 páginas.

Antidepressivos SSRI e anticoagulantes orais: sangramento (SSRI antidepressants and oral anticoagulants: bleeding)

Prescrire International 2024; 33 (265): 300

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2025;2(4)

Em 2024, um estudo examinou o risco de sangramento maior em pacientes que tomavam um antidepressivo inibidor "seletivo" da recaptção de serotonina (ISRS) ao mesmo tempo que um anticoagulante oral direto ou antagonista da vitamina K [1]. Esse

estudo de caso-controle foi realizado usando um banco de dados de cuidados primários britânico vinculado a dados de internação hospitalar e atestado de óbito.

O estudo identificou 331 305 pacientes com fibrilação atrial recentemente tratados com um anticoagulante oral: apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban ou varfarina. 42.190 desses pacientes, definidos como “casos”, tiveram um sangramento importante durante o período de acompanhamento (média de 4,6 anos). A incidência média anual de sangramento maior, ou seja, que levou à hospitalização ou morte, foi de 2,8%. A idade média desses pacientes foi de 74 anos, e 60% eram homens [1].

Para cada caso, cerca de 30 controles que não tiveram um sangramento maior foram selecionados da mesma população de 331.305 pacientes. Eles foram pareados por idade e sexo, em particular, e selecionados de forma que a duração do acompanhamento fosse semelhante para casos e controles [1].

O uso concomitante de um antidepressivo SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina) foi determinado de acordo com o registro ou não de uma prescrição para um SSRI nos 30 dias anteriores. Os resultados foram ajustados para comorbidades, outras terapias medicamentosas concomitantes e características socioeconômicas passíveis de influenciar o risco de sangramento [1].

Em comparação com pacientes que tomavam apenas um anticoagulante oral, o risco de sangramento maior foi maior em pacientes expostos ao mesmo tempo a um antidepressivo ISRS e a um anticoagulante oral (risco relativo estimado a partir da taxa de incidência [*incidence rate ratio*, IRR] 1,3; intervalo de

confiança de 95% [IC95%] 1,2-1,4). O risco pareceu ser maior durante os primeiros 30 dias de uso de ambos os tipos de medicamentos (IRR 1,7; IC95% 1,4-2,2) [1].

Esse aumento do risco de sangramento maior foi observado se o anticoagulante pertencia à classe de ação direta, como xaban ou dabigatran (TIR 1,2; IC95% 1,1-1,4), ou se era um antagonista da vitamina K (TIR 1,4; IC95% 1,2-1,5) [1].

Vários mecanismos podem explicar essas interações medicamentosas que culminam em sangramento. Eles incluem a interferência dos ISRSs na agregação plaquetária, que é dependente da serotonina, e interações farmacocinéticas ligadas aos efeitos inibitórios dos ISRSs nas enzimas envolvidas no metabolismo dos antagonistas da vitamina K [2].

Na Prática O uso concomitante de um antidepressivo ISRS e um anticoagulante oral aumenta o risco de sangramento importante. Nessa situação, a vantagem do tratamento com um antagonista da vitamina K é que a dose pode ser ajustada de acordo com o INR, mas isso pode não ser suficiente para evitar o sangramento.

Referências

1. Rahman AA et al. “Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding” + Suppl. JAMANetwork Open 2024; 7 (3): 17 páginas.
2. Prescrire Rédaction “Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Precauções

Medicamentos para acne à base de peróxido de benzoíla podem formar o carcinógeno humano benzeno

(News Brief: Benzoyl Peroxide Acne Drugs Can Form the Human Carcinogen Benzene)

Worst Pills, Best Pills, Dezembro de 2024

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2025;2(4)*

Em março de 2024, o Valisure [1], um laboratório independente com sede em Connecticut, informou que havia encontrado altos níveis de benzeno - um conhecido carcinógeno humano - em medicamentos tópicos de prescrição e de venda livre que contêm peróxido de benzoíla. Esses medicamentos são comumente usados para tratar a acne devido à sua atividade bactericida. Os exemplos incluem Acanya, Benzamycin, Cabtreo, Duac, Epiduo, Epsolay, Onexton, Twynéo e genéricos.

Portanto, a Valisure fez uma petição à Food and Drug Administration (FDA) para solicitar um recolhimento e a suspensão das vendas de produtos à base de peróxido de benzoíla nos Estados Unidos, entre outras ações [2].

O benzeno tem sido associado à leucemia e a outros cânceres de células sanguíneas [3]. Ele pode entrar no corpo por meio da inalação ou ingestão (ou contato com a pele ou com os olhos) de produtos que contenham essa substância. Portanto, a FDA determinou que os produtos farmacêuticos não devem conter benzeno.[4] Entretanto, a agência estipulou que, se o uso do benzeno for inevitável na produção de um medicamento “com avanço terapêutico significativo”, seu teor de benzeno não deve exceder duas partes por milhão.

A Valisure informou que analisou amostras de 99 produtos para acne à base de peróxido de benzoíla e 76 produtos para acne com outros princípios ativos (como ácido salicílico ou adapaleno). Todos os produtos foram comprados de grandes varejistas ou atacadistas farmacêuticos licenciados. Em temperaturas normais, 95% dos produtos à base de peróxido de benzoíla apresentaram resultado positivo para benzeno, muitas vezes com valores bem acima do limite permitido pela FDA. Em contraste, os outros 76 produtos para acne testados não tinham benzeno detectável ou tinham níveis abaixo do limite permitido pela FDA.

Além disso, a Valisure relatou que, quando armazenados por duas semanas a menos de 122 graus Fahrenheit, alguns medicamentos para acne à base de peróxido de benzoíla formaram benzeno mais de 800 vezes acima do limite permitido pela FDA. É importante ressaltar que o benzeno formado pode vazar dos recipientes intactos de peróxido de benzoíla para o ar ambiente, aumentando o alcance tóxico do benzeno e criando um sério risco de inalação.

A presença de benzeno em medicamentos à base de peróxido de benzoíla não parece ser resultado de um problema de contaminação com outros materiais contidos nesses medicamentos, de acordo com a Valisure. Em vez disso, a causa

parece ser a instabilidade inerente desses medicamentos, que se decompõem em benzeno.

A FDA deve responder rapidamente à petição da Valisure. A retirada dos produtos à base de peróxido de benzoíla do mercado dos EUA protegeria os consumidores dos riscos de câncer relacionados ao benzeno.

Referências

1. Valisure. About us. <https://www.valisure.com/about>. Accessed July 9, 2024.
2. Valisure. Valisure Citizen Petition on Benzene in Benzoyl Peroxide Drug Products. March 5, 2024. https://assets-global.website-files.com/6215052733f8bb8fea016220/65e8560962ed23f744902a7b_Valisure%20Citizen%20Petition%20on%20Benzene%20in%20Benzoyl%20Peroxide%20Drug%20Products.pdf. Accessed July 9, 2024.
3. *Ibid*.
4. Food and Drug Administration. Q3C — Tables and list: Guidance for industry (revision 4). August 2018. <https://www.fda.gov/media/133650/download>. Accessed July 9, 2024.