# **Boletim Fármacos:** *Farmacovigilância*

***Boletim eletrônico para promover acesso***
***e uso apropriado de medicamentos***
*http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/*

SALUD
Y FÁRMACOS

**Volume 3, Edição 4, novembre 2026**

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

**Editores**
Núria Homedes Beguer, EUA

**Assessores em Farmacologia**
AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México

**Correspondentes**
Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

**Webmaster**
People Walking

**Equipe de Tradutores**
Antônio Menezes
Carolina Maria Xaubet Olivera

**Editores Asociados**
Albín Chaves, Costa Rica
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Ricardo Martínez, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Luis Carlos Saíz, España
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Kenia
Claudia Vaca, Colombia

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

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online). DOI: **10.5281/zenodo.21568187**

# Índice

*Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2026;3(4)*

## Novidades sobre a Covid

**Covid-19 prolongada é heterogênea e difícil de tratar**
Worst Pills, Best Pills, março de 2026 1

## Solicitações e Recolhimentos do Mercado

**Antídoto Inseguro de Anticoagulantes Orais: Andexanet alfa [ANDEXXA®] Finalmente retirado do mercado**
*Worst Pills, Best Pills. junho de 2026* 2

**Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomenda revogar a autorização de comercialização do Tavneos®**
*EMA*, 26 de junho de 2026 4

## Solicitações e Alterações na Rotulagem/Bula

**Alecensaro® (*alectinibe*) e o Risco de Hipertrigliceridemia Grave**
*Health Canada*, 22 de abril de 2026 6

**Nova Petição da Public Citizen Reitera a Necessidade de Alertar Sobre os Danos Fetais da modafinila e armodafinila**
*Worst Pills, Best Pills*. julho de 2026 7

***Azitromicina:* algumas indicações refinadas e outras removidas devido ao aumento da resistência bacteriana**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 72-73 9

**Ontozry® (cenobamato): novos requisitos para monitoramento hepático devido a relatos de lesão hepática grave**
*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA*), 10 de junho de 2026 11

**Aviso de advertência em destaque para uma Terapia Gênica de Distrofia Muscular**
*Worst Pills, Best Pills* de março de 2026 12

**Inibidores da ECA: Esteja ciente da distinção entre angioedema mediado por bradicinina e por histamina, pois as estratégias de tratamento diferem significativamente**
*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA),* 16 de junho de 2026 13

***Tramadol* Resumo da Revisão de Segurança - Avaliando o Risco Potencial de Soluços Prolongados, Persistentes ou Recorrentes**
*Health Canada* 14

## Reações Adversas

**Agonistas de GLP-1 e duais GLP-1/GIP: neuropatia óptica isquêmica**
*Prescrire International* 2026; 35 (281): 129-130 16

**AINEs: infecções estreptocócicas**
*Prescrire International* 2026; 35 (281): 133 17

**Antiepilépticos: osteoporose e fraturas**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 80 18

**Clozapina: pneumonia e íleo grave**
*Prescrire International* 2026; 35 (281): 131 18

***Guselcumabe* (Tremfya®) para Psoríase em Placas, Artrite Psoriásica, Colite Ulcerativa e Doença de Crohn**
*Worst Pills, Best Pills* de junho de 2026 19

**Infusão de ferro durante a gravidez: hipersensibilidade materna e impacto sobre o feto**
*Prescrire International* 2026; 35 (281): 132 21

## Precauções

**Foco em diabetes e medicamentos para perda de peso**
*Worst Pills, Best Pills*. Abril de 2026. 22

**Medicamentos que aumentam o risco de quedas**
*Worst Pills, Best Pills*. Junho de 2026 23

**Agonistas de GLP-1 na gravidez: riscos pouco elucidados que justificam uma abordagem altamente cautelosa**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 75-77 25

**Agonistas de GLP-1: falha na colonoscopia**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 77 27

***Apixabana* (ELIQUIS®) mais seguro que *rivaroxabana* (XARELTO®) para tromboembolismo venoso**
*Worst Pills, Best Pills* de julho de 2026. 28

**Exposição intrauterina ao clomifeno: malformações e complicações obstétricas e perinatais**
*Prescrire International* 2026; 35 (280): 104-106 29

**Implantes contraceptivos de etonogestrel e obesidade: eficácia incerta no terceiro ano**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 80 31

**Gliflozinas: hipovolemia, particularmente durante o primeiro mês de exposição**.
*Prescrire International* 2026; 35 (281): 131 32

**Gliflozinas: fimose e parafimose**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 81 32

**Ranibizumabe para administração intravítrea: dar preferência às seringas preenchidas**
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 68 33

### Outros temas de farmacovigilância

**Preocupações relativas aos riscos à saúde pública associados a produtos de peptídeos não aprovados**
*Administração de Produtos Terapêuticos (TGA)*, 19 de junho de 2026 33

**Ministério da Saúde descontinua temporariamente estratégia atual de vacinação do Butantan contra dengue**
*Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa*), 11 junho de 2026 34

# Novidades sobre a Covid

**Covid-19 prolongada é heterogênea e difícil de tratar** *(Long COVID is heterogeneous and difficult to treat)*
*Worst Pills, Best Pills*, março de 2026
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

"O termo 'Covid prolongada' refere-se a uma doença de longa duração que pode ocorrer após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que causa a covid-19 [1]. A doença é complexa, apresenta manifestações variáveis e é difícil de tratar.

A contagem de sintomas varia de um a muitos, e sua duração e gravidade também variam. Sintomas associados comuns são mal-estar pós-esforço, fadiga, desafios cognitivos, cefaleias, tontura, distúrbios do sono, doenças pulmonares, problemas de paladar e olfato e problemas gastrointestinais. Mais de um sistema orgânico pode ser afetado.

Para o diagnóstico, não existe um teste definitivo de sangue ou de biomarcador. A covid-19 prolongada pode se desenvolver independentemente da gravidade da doença inicial e até mesmo em algumas pessoas que não apresentaram sintomas de covid-19.

*Apesar de mais de US$ 1,7 bilhão em compromissos federais de pesquisa, não existem tratamentos medicamentosos. Alguns medicamentos aprovados para outras indicações estão sendo formalmente avaliados para covid-19 prolongada.*

**Definindo a covid-19 prolongada**
Em julho de 2024, um comitê de especialistas convocado pelas National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) definiu a covid-19 prolongada como "uma condição crônica associada à infecção que ocorre após a infecção por SARS-CoV-2 e está presente por pelo menos três meses como um estado de doença contínuo, recorrente e remitente, ou progressivo que afeta um ou mais sistemas orgânicos" [2].

Esta definição foi desenvolvida após a revisão de seis definições anteriores datadas de 2020 de organizações incluindo os Centers for Disease Control and Prevention, o National Institutes of Health (NIH) e a Organização Mundial da Saúde. Mais de 1.300 indivíduos foram envolvidas neste processo do comitê da NASEM, incluindo pacientes, cuidadores, pesquisadores, clínicos e profissionais de políticas públicas. A definição, pretendida pelo comitê para ser "intencionalmente inclusiva" para evitar negligenciar quaisquer casos relevantes, pode às vezes levar ao sobrediagnóstico.

O diagnóstico da covid-19 prolongada não requer prova confirmada em laboratório de infecção prévia por covid-19; tais resultados de testes são frequentemente indisponíveis ou não confiáveis. Em vez disso, uma avaliação clínica minuciosa pode ser suficiente.

A definição da NASEM de covid-19 prolongada permite o diagnóstico simultâneo com outras condições. Tais condições coexistentes podem intensificar os sintomas da covid-19 prolongada ou podem ser uma consequência da infecção por covid-19. Por exemplo, relatos de casos sugerem que a covid prolongada pode estar associada à disfunção cerebral progressiva além do comprometimento cognitivo leve ou da "névoa mental" temporária.

Além disso, pelo menos quatro estudos de coorte descobriram que doenças autoimunes subjacentes (por exemplo, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, lúpus e diabetes tipo 1) aumentaram o risco da covid-19 prolongada ou que as pessoas tinham maior probabilidade de desenvolver tais doenças autoimunes após se recuperarem da covid-19.

Além dos distúrbios cognitivos e autoimunes, a definição da NASEM lista muitas condições como manifestações potenciais da covid prolongada: doença pulmonar (falta de ar, tosse), doença cardiovascular (arritmias, acidente vascular cerebral), transtornos de humor e ansiedade, doença renal, síndrome de taquicardia ortostática postural (frequência cardíaca rápida, tontura, fadiga ao levantar-se da posição deitada), síndrome da fadiga crônica e fibromialgia (dor crônica generalizada).

O comitê da NASEM também observou que a covid-19 prolongada compartilha muitos atributos com outras formas de doenças pós-infecção, como aquelas decorrentes de vírus, bactérias e infecções fúngicas e parasitárias.

**Prevalência e trajetória da covid-19 prolongada**
Devido à definição incerta de covid-19 prolongada, é difícil estimar sua prevalência. Estimativas dos Estados Unidos feitas em meados de 2024 indicam que 7% dos adultos e 1% das crianças experimentaram covid-19 prolongada (15 a 20 milhões de pessoas).

Um estudo de novembro de 2025 na Nature Communications quantificou a variabilidade nos sintomas após a infecção por covid-19 com foco na prevalência e gravidade da covid prolongada [3]. Os autores do estudo revisaram dados de 3.659 adultos participantes do estudo de coorte Research covid to Enhance Recovery (RECOVER) do NIH. Esses participantes eram um subconjunto de mais de 15.000 pessoas inscritas no RECOVER até setembro de 2024.

Os 3.659 participantes foram selecionados para o estudo de covid longa porque foram avaliados três meses após a infecção e também foram avaliados pelo menos uma vez entre 6 e 15 meses após a infecção. A avaliação incluiu o cálculo da pontuação do Long covid Research Index (LCRI). A pontuação do LCRI é baseada em 11 respostas a sintomas que são ponderadas e somadas para gerar uma pontuação variando de 0 a 30, com uma pontuação de limiar de 11 ou mais indicando covid-19 prolongada.

Modelagem estatística classificou os pacientes pós-covid-19 em agrupamentos baseados na trajetória de 3 a 15 meses de suas pontuações de LCRI. A maioria dos participantes teve poucos sintomas em declínio. Por exemplo, 49% dos avaliados tiveram sintomas limitados ou ausentes, 12% tiveram sintomas persistentes, mas abaixo da pontuação de limiar para covid-19 prolongada, e 5% tiveram sintomas persistentes e permaneceram acima da pontuação de limiar.

**Progresso no tratamento da covid-19 prolongada**
Atualmente, não existem tratamentos específicos para a covid-19 prolongada [4]. Em setembro de 2025, o projeto RECOVER — Tratando covid-19 prolongada (TLC) do NIH reuniu especialistas para discutir quatro principais medicamentos candidatos [5]. As terapêuticas sugeridas foram selecionadas com base em uma priorização sistemática e intensiva iniciada a partir de mais de 572 ideias de tratamentos medicamentosos e não medicamentosos que foram obtidas por contribuição colaborativa (de pacientes, cuidadores e cientistas) de outubro de 2024 a agosto de 2025.

Os quatro sugeridos são: 1) medicamentos para obesidade e diabetes tipo 2 na classe dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) (por exemplo, *semaglutida* [Ozempic®, Rybelsus®, Wegovy®]), 2) o antagonista opioide *naltrexona (*Vivitrol® e genéricos), 3) agentes de bloqueio nervoso local (por exemplo, *lidocaína* injetável) e 4) o medicamento para artrite reumatoide *baricitinibe* (Olumiant® e genéricos). Embora esses medicamentos sejam aprovados pela United States Food and Drug Administration (FDA) para outras indicações, eles não são aprovados para covid-19 prolongada.

Apesar dos investimentos federais em pesquisas sobre covid-19 prolongada de mais de US$ 1,7 bilhão, alguns defensores dos pacientes afirmaram que o progresso no desenvolvimento de terapias tem sido muito lento. Os autores do projeto Recover-TLC disseram que encontrar tratamentos para a covid-19 prolongada é complicado porque as causas subjacentes da condição permanecem incertas.

**O Que Você Pode Fazer**
Se você teve covid-19 e está apresentando quaisquer sintomas que considere ser covid-19 prolongada, consulte seu médico para verificar se uma avaliação diagnóstica é necessária para descartar outras causas de sua doença e para considerar abordagens para seus sintomas e quaisquer doenças relacionadas. Em alguns casos, uma abordagem multidisciplinar envolvendo mais de um especialista médico pode ser necessária. Tenha em mente que a FDA não aprovou nenhum tratamento farmacêutico para covid-19 prolongada; todos os tratamentos propostos são experimentais [6].

A prevenção da covid-19 com vacinação, distanciamento social e precauções contra infecções por vírus respiratórios é um meio importante de proteção contra a covid-19 prolongada. Por exemplo, a vacinação contra covid-19 reduz o risco de desenvolver covid-19 prolongada mesmo que ocorra uma infecção pós-vacinal, de acordo com um estudo observacional publicado no New England Journal of Medicine em 2024 [7].

**Referências**

1. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long covid defined. N Engl J Med. 2024; 391(18): 1746-53.
2. Ibid.
3. Thaweethai T, Donohue SE, Martin JN, et al. Long COVID trajectories in the prospectively followed RECOVER-Adult US cohort. Nat Commun. 2025; 16(1): 9557.
4. Boden S. Long-covid patients are frustrated that federal research hasn't found new treatments. KFF Health News. January 22, 2025.
5. Geerling E. Beigel J. RECOVER-TLC agent prioritization. ROVER-treating long covid (TLC), 2nd annual workshop -- pathways to treatment. September 9-10, 2025. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=kN0JbcUSL5c&list=PLqByiC0rX0ZPNYnGnFgBQzaR71VcOkys_&index=8 [acesso em: 2025 nov 28].
6. Mikkelsen ME, Abramoff B. COVID-19: management of adults with persistent symptoms following acute illness ("long COVID"). UpToDate. Agosto 8, 2025.
7. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. N Engl J Med. 2024 Aug 8; 391(6): 515-525.


## Solicitações e Recolhimentos do Mercado

**Antídoto Inseguro de Anticoagulantes Orais: Andexanet alfa [ANDEXXA®] Finalmente retirado do mercado**
*(Unsafe Oral Blood-Thinner Antidote Andexanet [ANDEXXA]. Finally Withdrawn)*
*Worst Pills, Best Pills. junho de 2026*
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em dezembro de 2025, a Food and Drug Administration (FDA) anunciou que o medicamento intravenoso, de uso exclusivo hospitalar, *andexanet alfa* (Andexxa®) está sendo retirado voluntariamente do mercado dos Estados Unidos da América (EUA) pelo seu fabricante atual [1,2]. Sete anos antes, a FDA havia aprovado o medicamento sob a via de aprovação acelerada como um antídoto específico para reverter o efeito dos anticoagulantes orais de ação direta *apixabana* (Eliquis® e genéricos) e *rivaroxabana* (Xarelto® e genéricos) em caso de sangramento fatal ou não controlado.

A decisão de retirada ocorre mais de 1,5 anos após o New England Journal of Medicine publicar os resultados finais de um ensaio pós-comercialização exigido pela FDA e patrocinado pela indústria. Chamado de ANNEXA-I, este ensaio demonstrou que o *andexanet alfa* está associado a um risco aumentado de coágulos sanguíneos. Esta descoberta anula as alegações anteriores de que este medicamento caro (com preço em 2020 de $27.000 para uma dose baixa) [3] é um avanço.

O Grupo de Pesquisa em Saúde da Public Citizen saúda esta retirada tardia do *andexanet alfa*; desde a edição de fevereiro de 2021 do Worst Pills, Best Pills News, designamos este como medicamento de Uso Não Recomendado [4,5]. Além disso, em um depoimento de novembro de 2024, instamos a FDA a rejeitar um pedido do fabricante do *andexanet alfa* para converter a aprovação acelerada do medicamento em aprovação total com base nas evidências existentes, incluindo os achados do ensaio ANNEXA-I submetido à agência no início daquele ano [6].

**Estudos iniciais**
A aprovação acelerada do *andexanet alfa* em 2018 foi baseada em dois pequenos estudos farmacológicos controlados por placebo e nos resultados iniciais do que era então um ensaio

clínico em andamento, aberto e de grupo único, chamado ANNEXA-4. Os estudos farmacológicos recrutaram voluntários saudáveis sem sangramento que receberam principalmente *apixabana* ou *rivaroxabana* por quatro dias antes de receberem *andexanet alfa*. Esses estudos não incluíram desfechos clínicos; em vez disso, mostraram que *o andexanet alfa* diminuiu a atividade de medicamentos anticoagulantes de ação direta, um desfecho substituto que se pensava ser provável preditor de benefício clínico.

Os resultados iniciais do ensaio ANNEXA-4 mostraram que, de 67 participantes que receberam *andexanet alfa* para controlar sangramento maior agudo dentro de 18 horas após tomar um anticoagulante oral de ação direta, 18% desenvolveram eventos tromboembólicos (incluindo infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral isquêmico; ou coágulo sanguíneo em uma artéria, veia profunda ou nos pulmões) dentro de 30 dias [7]. Portanto, para a aprovação acelerada, o FDA exigiu uma alerta de caixa-preta, a advertência mais proeminente exigida pela agência, sobre o risco de eventos tromboembólicos e morte súbita nos rótulos do *andexanet alfa,* bem como um ensaio pós-comercialização para comparar o tratamento com *andexanet alfa* com a cautela padrão.

Publicados em março de 2023, os resultados finais do ANNEXA-4 mostraram que eventos tromboembólicos ocorreram em 10% dos 479 participantes totais que receberam andexanet [8]. Além da falta de um grupo de comparação, este ensaio teve generalização limitada para muitos pacientes que poderiam receber o medicamento em cenários do mundo real. Ele excluiu participantes gravemente enfermos que mais precisariam de tratamento de reversão de sangramento, incluindo participantes comatosos, aqueles com sangramento cerebral grave ou aqueles que necessitassem de procedimentos cirúrgicos de grande porte dentro de 12 horas após o tratamento com *andexanet alfa.* O ensaio também excluiu participantes com expectativa de vida inferior a um mês.

**Ensaio ANNEXA-I**

Este ensaio pós-comercialização, não cego, recrutou 530 participantes que desenvolveram hemorragia intracerebral aguda (sangramento no tecido cerebral) dentro de 15 horas após tomar um anticoagulante oral de ação direta [9]. Desses, 263 foram randomizados para receber *andexanet alfa* e 267 foram randomizados para receber o cuidado padrão (principalmente complexo protrombínico).

O ensaio mostrou que os benefícios de curto prazo da cessação do sangramento devido ao *andexanet alfa* são superados por seus riscos graves de coágulos sanguíneos.

Para a análise primária de eficácia, os pesquisadores utilizaram dados de apenas 452 participantes. Doze horas após a randomização, 67% dos participantes tratados *com andexanet alfa* e 53% daqueles que receberam o cuidado padrão atenderam aos critérios de eficácia hemostática (cessação do sangramento). Este desfecho foi um composto de três componentes: expansão de 35% ou menos do volume do hematoma no tecido cerebral (conforme determinado por imagem), uso de terapia de resgate, bem como alteração em relação ao valor basal na Escala de AVC do National Institutes of Health.

Embora a diferença de 14% no desfecho de eficácia hemostática tenha sido estatisticamente significativa, sua significância clínica é questionável porque foi impulsionada pela expansão do hematoma; os outros dois componentes não diferiram substancialmente entre os dois grupos. Além disso, medir a expansão do volume do hematoma 12 horas após a randomização é mais cedo do que o recomendado pelas diretrizes do National Heart, Lung, and Blood Institute [10]. Como não foram coletados dados de imagem além de 12 horas, a expansão tardia do hematoma (indicativa de benefício a longo prazo) é desconhecida. Além disso, como a expansão do hematoma foi medida como uma resposta dicotômica, ela não capturou totalmente o efeito do tratamento. Embora o FDA tivesse levantado anteriormente algumas dessas questões com representantes do fabricante do *andexanet alfa,* a empresa não as abordou.

Embora quase 80% dos participantes tratados com *andexanet alfa* tenham recebido uma dose baixa do fármaco, 10% daqueles que foram incluídos na análise final de segurança apresentaram eventos tromboembólicos dentro de 30 dias após a randomização, taxa semelhante à observada entre os participantes do ANNEXA-4. Em contraste, apenas 6% dos participantes que receberam o cuidado padrão apresentaram este evento adverso grave. Este aumento de quase duas vezes nos eventos tromboembólicos associados ao uso de *andexanet alfa* foi estatisticamente significativo. Além disso, o acidente vascular cerebral isquêmico ocorreu em 7% dos participantes tratados com *andexanet alfa,* em comparação com 2% daqueles que receberam o cuidado padrão.

**O Que Você Pode Fazer**

Se você tiver uma condição para a qual um anticoagulante oral é recomendado, discuta com seu médico o fato de que atualmente não existe um antídoto específico comprovado para *apixabana* ou *rivaroxabana.* Embora o anticoagulante oral *varfarina* (Jantoven® e genéricos) seja difícil de usar porque requer exames de sangue frequentes para monitorar seus níveis, entre outros problemas, ele possui um antídoto comprovado e acessível (vitamina K).

A menos que você apresente sangramento súbito e grave, não interrompa o uso do seu medicamento anticoagulante repentinamente sem falar com seu médico, pois isso pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos ou derrame.

Procure ajuda médica imediata se você cair ou se machucar, ou se apresentar qualquer sinal de sangramento, coágulo sanguíneo ou derrame enquanto estiver tomando qualquer anticoagulante.

**Referências**

1. Food and Drug Administration. Update on the safety of Andexxa. FDA safety communication. December 18, 2025. Disponível em: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/update-safety-andexxa [acesso em: 9 abr. 2026].
2. AstraZeneca. Label: andexanet alpha (Andexxa). May 2025. Disponível em: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2d9d90a6-63e6-46ef-96ff-dd6519ae7b6c&type=display [acesso em: 9 abr. 2026].
3. Mahan CE. Reply to "key points to consider when evaluating Andexxa for formulary addition." Neurocrit Care. 2020; 33(1): 3 23-326.

4. Overview of the questionable drug andexanet (ANDEXXA). Worst Pills, Best Pills News. February 2021.Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1379. [acesso em: 9 abr 2026].
5. Andexanet (ANDEXXA): A blood thinner reversal agent whose net clinical benefit remains unproven. Worst Pills, Best Pills News. May 2025. Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1660 [acesso em: 9 abr. 2026].
6. Public Citizen. Testimony before the FDA's Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee regarding andexanet (Andexxa). November 21, 2024.Disponível em: https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2704.pdf [acesso em: 9 abr. 2026].
7. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016; 375(12): 1131-1141.
8. Milling TJ, Middeldorp S, Xu L, et al. Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa inhibitors. Circulation. 2023; 147(13): 1026-1038.
9. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor--associated acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2024; 390(19): 1745-1755.
10. Public Citizen. Testimony before the FDA's Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee regarding andexanet (Andexxa). November 21, 2024. https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2704.pdf. [acesso em: 9 abr. 2026].

## Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomenda revogar a autorização de comercialização do Tavneos®

*(EMA recommends revoking marketing authorisation for Tavneos)*

*EMA*, 26 de junho de 2026

https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-marketing-authorisation-tavneos

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Benefícios não são mais comprovadamente superiores aos riscos do tratamento

O comitê de medicamentos humanos da EMA (CHMP) concluiu sua revisão do medicamento Tavneos® (*avacopan*) e recomendou que a autorização de introdução no mercado do medicamento na União Europeia (UE) seja revogada porque seus benefícios não são mais comprovadamente superiores aos seus riscos. Tavneos® é utilizado para tratar adultos com granulomatose com poliangiite (GPA) ou poliangiite microscópica (MPA) grave e ativa, duas condições inflamatórias raras dos vasos sanguíneos.

A revisão foi iniciada para avaliar novas informações que levantaram questões relativas à integridade dos dados do estudo principal (o estudo Advocate) que apoia a autorização de introdução no mercado do medicamento na UE.

No estudo Advocate, que incluiu 331 pacientes com GPA ou MPA, um curso de 52 semanas de Tavneos® foi comparado com placebo (um tratamento simulado) juntamente com um curso de 20 semanas de corticosteroides (medicamentos usados para tratar doenças inflamatórias), ambos em adição ao tratamento padrão (seja *rituximabe* ou um esquema consistindo em *ciclofosfamida* seguida de *azatioprina*). Com base nos dados deste estudo, ao final da avaliação da EMA do pedido de autorização de introdução no mercado, considerou-se que o Tavneos® era pelo menos tão eficaz quanto o curso de 20 semanas de corticosteroides em altas doses na indução da remissão em pacientes com GPA ou MPA, e que levava a melhores taxas de remissão a longo prazo (52 semanas) do que o comparador.

Após revisar a totalidade dos dados disponíveis e novas informações sobre como os dados do estudo foram manuseados, o CHMP concluiu que o estudo Advocate foi conduzido em violação aos princípios de boas práticas clínicas (GCP). Os dados do estudo fornecidos no momento da avaliação do pedido de autorização de introdução no mercado mostraram-se incorretos e enganosos, não podendo mais ser confiados para demonstrar a eficácia do Tavneos®. Dados pós-comercialização de suporte e outras análises post-hoc do estudo Advocate não são considerados suficientes para demonstrar os benefícios do medicamento.

O comitê, portanto, recomendou que a autorização de introdução no mercado do medicamento seja revogada na UE. Ao chegar à sua conclusão, o comitê também considerou as opiniões de representantes de pacientes e profissionais de saúde, bem como intervenções por escrito recebidas de terceiros. Se esta recomendação for confirmada pela Comissão Europeia, o Tavneos® não será mais autorizado na União Europeia.

O CHMP está recomendando que nenhum novo paciente inicie o tratamento com Tavneos® e que os pacientes existentes sejam transferidos para alternativas adequadas.

Como Tavneos® está associado a um risco aumentado de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) e síndrome do desaparecimento dos ductos biliares (VBDS), uma condição rara em que os pequenos ductos biliares dentro do fígado são gradualmente danificados e desaparecem com o tempo, incluindo casos com desfecho fatal, a função hepática dos pacientes tratados com Tavneos® deve ser monitorada até que o tratamento seja interrompido permanentemente.

Para pacientes tratados com Tavneos® por menos de três meses antes de interromper o tratamento, a função hepática deve ser monitorada pelo menos a cada duas semanas até que tenham decorrido três meses desde o início do tratamento. Para pacientes que receberam Tavneos® por mais de três meses, a função hepática deve ser monitorada a cada quatro semanas por até seis meses e, depois disso, conforme considerado necessário. Se houver suspeita de VBDS, o Tavneos® deve ser descontinuado imediatamente.

**Informações para pacientes**

- Uma revisão recente descobriu que os dados usados para apoiar a autorização de Tavneos® não são confiáveis para demonstrar a eficácia do medicamento.

- A EMA, portanto, recomendou que o Tavneos® não seja mais comercializado na União Europeia, porque seus benefícios não são mais comprovados como superiores aos seus riscos. Se esta

recomendação for confirmada pela Comissão Europeia, o Tavneos® deixará de ser autorizado na UE.

- Nenhum novo paciente deve iniciar o tratamento com Tavneos®. Se você estiver tomando Tavneos®, seu médico discutirá com você outras opções de tratamento.

- O Tavneos® está associado ao risco de problemas hepáticos graves (lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) e síndrome do desaparecimento dos ductos biliares (VBDS), incluindo casos com desfecho fatal. Esses efeitos adversos ocorrem principalmente durante os primeiros três meses de tratamento com Tavneos®.

- Para pacientes tratados com Tavneos® por menos de três meses antes de interromperem o tratamento, a função hepática deve ser monitorada com testes apropriados pelo menos a cada duas semanas até que tenham decorrido três meses desde o início do tratamento.

- Para pacientes que receberam Tavneos® por mais de três meses, a função hepática deve ser monitorada a cada quatro semanas por até seis meses e, posteriormente, conforme considerado necessário pelo médico assistente.

- Se você estiver tomando Tavneos® e tiver alguma dúvida, deve falar com seu médico.

**Informações para profissionais de saúde**
- Devido a violações das boas práticas clínicas (GCP), os dados do ensaio clínico principal no qual a autorização de comercialização do Tavneos® se baseou não podem mais ser considerados confiáveis para demonstrar a eficácia do medicamento.

- Não há dados controlados, randomizados e confiáveis que confirmem a eficácia do Tavneos®.

- A EMA, portanto, recomendou que a autorização de introdução no mercado do Tavneos® seja revogada na União Europeia, porque seus benefícios não são mais comprovados como superiores aos seus riscos. Se esta recomendação for confirmada pela Comissão Europeia, o Tavneos® deixará de ser autorizado na UE.

- Nenhum novo paciente deve ser iniciado em Tavneos®. Os pacientes atualmente em tratamento com Tavneos® devem ser transferidos para opções de tratamento alternativas.

- O Tavneos® está associado a risco aumentado de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) e síndrome do desaparecimento dos ductos biliares (VBDS), incluindo casos com desfecho fatal; a maioria dos casos ocorreu nos primeiros três meses após o início do tratamento.

- Para mitigar esses riscos, a função hepática dos pacientes recentemente tratados com Tavneos® deve ser monitorada de perto até que o tratamento seja efetivamente descontinuado:

- para pacientes nos primeiros três meses de tratamento: pelo menos a cada duas semanas;

- para pacientes já tratados por mais de três meses: a cada quatro semanas até seis meses de tratamento, e conforme indicado clinicamente a partir de então.

- Se houver suspeita de VBDS, Tavneos® deve ser descontinuado imediatamente.

Uma comunicação direta aos profissionais de saúde (DHPC), incluindo as informações e recomendações acima, será enviada oportunamente aos profissionais de saúde que prescrevem, dispensam ou administram o medicamento. A DHPC também será publicada na página de Direct healthcare professional communications (DHPC).

**Mais sobre o medicamento**
Tavneos® é um medicamento utilizado para tratar adultos com granulomatose com poliangiite (GPA) ou poliangiite microscópica (MPA) graves e ativas, que são condições inflamatórias dos vasos sanguíneos. Tavneos® é utilizado como parte de um tratamento combinado que inclui também os medicamentos *rituximabe* ou *ciclofosfamida*. Tavneos® contém a substância ativa *avacopan.*

Mais informações sobre o Tavneos estão disponíveis na página do medicamento.

**Mais sobre o procedimento**
A revisão do Tavneos® foi iniciada a pedido da Comissão Europeia, nos termos do Artigo 20 do Regulamento (EC) n. º 726/2004.

A revisão foi realizada pelo Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), responsável por questões relativas a medicamentos para uso humano, que adotou o parecer da Agência. O CHMP também levou em conta a avaliação do relatório periódico de atualização de segurança (PSUR) recente realizado pelo Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), o Comitê responsável pela avaliação de questões de segurança para medicamentos humanos, que fez um conjunto de recomendações sobre requisitos reforçados de monitoramento da função hepática.

O parecer do CHMP será agora enviado à Comissão Europeia, que emitirá uma decisão final legalmente vinculativa aplicável em todos os Estados-Membros da UE.

# Solicitações e Alterações na Rotulagem/Bula

## Alecensaro® (*alectinibe*) e o Risco de Hipertrigliceridemia Grave

*(Alecensaro (alectinibe) and the Risk of Severe Hypertriglyceridemia)*
*Health Canada*, 22 de abril de 2026
https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/alecensaro-alectinib-and-risk-severe-hypertriglyceridemia
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

**Sumário**
**Produto**: Alecensaro® (*alectinibe*)

**Público-alvo**: Profissionais de saúde

**Produtos afetados:** Alecensaro®, cápsulas de *alectinibe*, 150 mg

**Assunto:** A hipertrigliceridemia, incluindo eventos graves e potencialmente fatais, foi identificada como uma reação adversa associada ao ALECENSARO®. A hipertrigliceridemia grave é considerada uma emergência médica, pois pode levar à pancreatite aguda.

**Público:** Profissionais de saúde envolvidos no tratamento do câncer de pulmão, incluindo oncologistas clínicos, cirurgiões torácicos, cirurgiões oncológicos (Quebec), pneumologistas, enfermeiros oncológicos e farmacêuticos oncológicos.

**Mensagens-chave**
- A hipertrigliceridemia, incluindo eventos graves e potencialmente fatais, foi identificada como uma reação adversa associada ao Alecensaro® (*alectinibe*).

- A hipertrigliceridemia grave é considerada uma emergência médica, pois pode levar à pancreatite aguda.

- Os profissionais de saúde são aconselhados a:

- Os pacientes devem ser orientados sobre os riscos e benefícios de Alecensaro®, incluindo o risco de hipertrigliceridemia.

- Os níveis de triglicerídeos no sangue devem ser medidos no início (baseline) antes de iniciar Alecensaro® e periodicamente durante o tratamento.

- Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pancreatite aguda, especialmente aqueles com risco aumentado.

- Se ocorrer um episódio agudo de pancreatite, Alecensaro® deve ser temporariamente interrompido até a recuperação total antes de retomar o tratamento. Alecensaro® também deve ser temporariamente interrompido em pacientes que desenvolverem hipertrigliceridemia grave ou potencialmente fatal até que os níveis de triglicerídeos se recuperem para níveis moderados (consulte a seção Informações para profissionais de saúde).

- A Monografia do Produto Canadense para Alecensaro® será atualizada para incluir estas informações de segurança.

**Informações básicas**
ALECENSARO® é indicado:

- para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou metastático, positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).

- como monoterapia para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou metastático, ALK-positivo, que progrediram ou são intolerantes ao *crizotinibe.*

- para tratamento adjuvante após ressecção tumoral para pacientes com CPNPC ALK-positivo em estágio IB (tumores ≥ 4 cm) a IIIA*.

**De acordo com o American Joint Committee on Cancer [7ª edição]*.

Dados cumulativos de estudos clínicos e fontes pós-comercialização identificaram a hipertrigliceridemia como um risco associado ao Alecensaro®.

Eventos adversos de hipertrigliceridemia de qualquer grau foram relatados em 4,3% dos pacientes em ensaios clínicos pivotais, e eventos adversos de hipertrigliceridemia grave ou potencialmente fatal foram relatados em 1,5% dos pacientes nesses ensaios. O início dos eventos adversos de hipertrigliceridemia grave ou potencialmente fatais variou de 106 a 1001 dias.

Os triglicerídeos não foram monitorados de forma consistente nos ensaios clínicos. Em 3 ensaios clínicos nos quais os triglicerídeos foram medidos, os dados laboratoriais mostraram aumentos em relação ao valor basal, em que a maioria das mudanças em relação ao valor basal foi do normal para o grau 1 (150 mg/dL a 300 mg/dL; 1,71 mmol/L a 3,42 mmol/L); no entanto, elevações laboratoriais de grau ≥3 também foram relatadas nesses ensaios. No geral, os casos observados de hipertrigliceridemia foram em sua maioria de gravidade leve a moderada.

No cenário de pós-comercialização, cinco casos de hipertrigliceridemia graves a fatais confirmados clinicamente foram relatados internacionalmente em pacientes tratados com Alecensaro®. Três desses casos resultaram em pancreatite com risco à vida, com todos os pacientes finalmente se recuperando após o tratamento. Um desses casos demonstrou uma reexposição positiva para hipertrigliceridemia com risco à vida após a retomada de Alecensaro®. O início desses casos graves variou de 6 semanas a 1 ano após o início do tratamento com Alecensaro®.

**Informações para consumidores**
Alecensaro® (*alectinibe*) é um medicamento prescrito usado para tratar o câncer de pulmão de não pequenas células em adultos.

Alecensaro® pode causar níveis elevados de triglicerídeos (um tipo de gordura) no sangue. Em alguns casos, níveis muito elevados de triglicerídeos podem representar risco de vida e levar à pancreatite aguda (inflamação súbita do pâncreas), que é uma emergência médica.

Os profissionais de saúde devem testar os níveis de triglicerídeos no sangue de seus pacientes antes e durante o tratamento com Alecensaro®. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de pancreatite.

Os pacientes devem interromper o uso de Alecensaro® e procurar atendimento médico imediato se apresentarem sintomas de pancreatite, tais como dor abdominal súbita e intensa acompanhada de náuseas, vômitos, frequência cardíaca acelerada, respiração rápida e/ou febre.

Os pacientes devem conversar com seu profissional de saúde se tiverem quaisquer dúvidas ou preocupações sobre estas informações.

**Informações para profissionais de saúde**
Os profissionais de saúde são informados que:

- Os pacientes devem ser aconselhados sobre os riscos e benefícios de Alecensaro®, incluindo o risco de hipertrigliceridemia.

- Os níveis de triglicerídeos no sangue devem ser medidos na linha de base antes de iniciar Alecensaro® e periodicamente durante o tratamento.

- Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pancreatite aguda, particularmente aqueles com risco aumentado de pancreatite.

- Se ocorrer um episódio agudo de pancreatite, Alecensaro® deve ser temporariamente suspenso até a recuperação total antes de retomar o tratamento. Alecensaro® também deve ser temporariamente suspenso em pacientes que desenvolvam hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos no sangue >500 a 1000 mg/dL ou >5,7 a 11,4 mmol/L) ou hipertrigliceridemia com risco à vida (triglicerídeos no sangue >1000 mg/dL ou >11,4 mmol/L) até que os níveis de triglicerídeos se recuperem para ≤500 mg/dL ou ≤5,7 mmol/L. Nesses pacientes, os fatores de risco para pancreatite devem ser avaliados e os fatores de risco modificáveis devem ser abordados antes de retomar o tratamento com Alecensaro®. Este pode ser retomado na mesma dose, com monitoramento regular de triglicerídeos.

**Ação tomada pela Health Canada**
A Health Canada, em colaboração com a Hoffmann-La Roche Limited, atualizará a Monografia do Produto Canadense para Alecensaro® para incluir estas novas informações de segurança.

A Health Canada está comunicando estas informações de segurança importantes aos profissionais de saúde e canadenses por meio do Recalls and Safety Alerts Database no site Healthy Canadians. Esta comunicação será distribuída adicionalmente por meio do sistema de notificação por e-mail MedEffect™ e-Notice.

**Relatar preocupações de saúde ou segurança**
O gerenciamento de efeitos adversos relacionados a produtos de saúde comercializados depende do relato de profissionais de saúde e consumidores. Qualquer caso de hipertrigliceridemia ou outros efeitos adversos graves ou inesperados em pacientes que recebem Alecensaro® deve ser relatado à Hoffmann-La Roche Limited ou à Health Canada.

## Nova Petição da Public Citizen Reitera a Necessidade de Alertar Sobre os Danos Fetais da modafinila e armodafinila

*(New Public Citizen Filing Reiterates Need to Warn About Fetal Harm of Modafinila, Armodafinila)*
*Worst Pills, Best Pills*. julho de 2026
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em 18 de maio de 2026, a Public Citizen e o Health Research Group da Public Citizen enviaram uma petição suplementar à Food and Drug Administration (FDA) instando a agência a exigir prontamente um aviso explícito contra o uso de dois medicamentos orais amplamente prescritos para promover o estado de alerta durante a gravidez: *modafinila* (PROVIGIL® e genéricos) e *armodafinila* (NUVIGIL® e genéricos) [1].

A petição baseia-se na análise final de 14 anos de dados de um registro dos EUA exigido pela FDA [2], chamado Nuvigil® and Provigil® Pregnancy Registry, que reforça uma petição de maio de 2025 que enviamos à agência [3,4]. Esta análise demonstra uma taxa quatro vezes maior de malformações congênitas graves entre fetos expostos à *modafinila* ou *armodafinila* durante a gravidez do que na população geral dos EUA. Foi publicada na edição de dezembro de 2025 da Neurology: Clinical Practice e financiada pela Teva, antiga fabricante do Provigil® e Nuvigil®.

No entanto, até o início de junho de 2026, os achados do registro não haviam sido incorporados na rotulagem dos EUA dos dois medicamentos [5, 6]. Em vez disso, a rotulagem atual da *modafinila* continua indicando que o medicamento "deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto" e o guia de medicação da *armodafinila* continua afirmando que "não se sabe se [o medicamento] prejudicará [o] bebê em gestação" [7]. A rotulagem de ambos os medicamentos indica apenas que, com base em dados animais, os medicamentos podem causar danos fetais.

**Sobre a *modafinila e armodafinila***
Em 1998 e 2007, respectivamente, a FDA aprovou os medicamentos de ação central e estruturalmente semelhantes *modafinila* e *armodafinila* para melhorar o estado de alerta em adultos com sonolência excessiva associada à narcolepsia (um distúrbio raro do sono caracterizado por sonolência diurna excessiva e breves episódios de sono involuntário).

Posteriormente, a FDA estendeu os usos aprovados da *modafinila* e *armodafinila* para promoção do estado de alerta

para incluir adultos com apneia obstrutiva do sono (bloqueio das vias aéreas superiores durante o sono) e distúrbio do trabalho em turnos (sonolência excessiva ou insônia em pessoas que trabalham em turnos ou horários irregulares durante o período típico de sono).

Ambos os medicamentos também são comumente utilizados para usos não aprovados (*off-label*), como o tratamento de sintomas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, fadiga crônica, *jet lag*, esclerose múltipla e doença de Parkinson.

**Nossa petição original**

Nossa petição de 2025 instou a FDA a exigir uma advertência na rotulagem de *modafinila* e *armodafinila* para contraindicar seu uso em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar. A advertência também se aplica a mulheres que dependem de contraceptivos hormonais como seu único método de controle de natalidade, porque os dois medicamentos diminuem a eficácia de tais contraceptivos.

Além disso, pedimos à FDA que exigisse alerta de caixa-preta (as advertências mais proeminentes que a agência pode exigir) para destacar o risco potencial de toxicidade embriofetal na rotulagem de ambos os medicamentos.

Nossa petição foi baseada em estudos com animais e estudos observacionais de pós-comercialização, incluindo análises interinas do registro dos EUA.

Por exemplo, um estudo animal de pós-comercialização exigido pela FDA, examinando a exposição à *modafinila* em coelhas gestantes, associou o medicamento a taxas aumentadas de reabsorção (desintegração) em fetos expostos, alterações fetais (incluindo malformações esqueléticas e variações anormais), um número reduzido de fetos vivos e diminuição do peso corporal fetal.

Da mesma forma, um estudo pré-aprovação envolvendo o uso de *armodafinila* em ratas gestantes associou o medicamento a um aumento leve, mas estatisticamente significativo, na reabsorção fetal e na redução do peso corporal. Além disso, este estudo encontrou alterações anormais em fetos expostos, incluindo dilatação do rim e certa redução da ossificação óssea.

Como os danos fetais nos estudos com animais ocorreram em doses clinicamente relevantes, os revisores da FDA recomendaram o estabelecimento do registro de gravidez dos EUA para os dois medicamentos.[8, 9]

Várias análises interinas do registro de pós-comercialização dos EUA documentaram taxas mais elevadas de malformações congênitas maiores entre bebês expostos a qualquer um dos dois medicamentos durante a gravidez. Por exemplo, uma análise de 2021 financiada pela indústria descobriu que 13% de 119 nascidos vivos com exposição pré-natal à *modafinila* ou *armodafinila* apresentaram malformações congênitas maiores, em comparação com apenas 3% na população geral dos EUA [10]. Além disso, a taxa de malformações cardíacas entre os nascidos vivos expostos foi de aproximadamente 3%, em comparação com 1% na população geral dos EUA.

As malformações incluíram torcicolo (uma condição com músculos do pescoço contraídos que torcem a cabeça para um lado) e hipospádia (uma condição congênita caracterizada por uma localização anormal da abertura uretral em homens).

Nossa petição original destacou que as evidências acima já levaram reguladores em vários países — incluindo Austrália[11 12], Canada [13], Irlanda [14] e Reino Unido [15] — a exigir advertências contra o uso de *modafinila* e *armodafinila* durante a gravidez e em mulheres que podem engravidar e não estão usando contraceptivos eficazes.

**Análise final do registro**

De fevereiro de 2010 a janeiro de 2024, um total de 191 gestações foram inscritas no registro dos EUA [16]. Essas gestações foram associadas ao uso de *modafinila* (49%), *armodafinila* (48%), ambos os medicamentos (2%) ou um desses medicamentos não determinado (1%) durante a gravidez ou nas seis semanas anteriores à gravidez. A inscrição foi voluntária e iniciada pelos participantes. A média de idade dos participantes foi de 31 anos. Os motivos mais comuns para tomar os medicamentos foram para tratar narcolepsia e hipersonia idiopática, uma condição crônica de sono de causa desconhecida caracterizada por sonolência diurna grave e incontrolável, apesar da duração normal do sono.

Os desfechos da gravidez e do feto foram conhecidos para 179 gestações, que resultaram em 188 fetos. Desses fetos, 156 (83%) foram prospectivos (inscritos no registro antes que o desfecho da gravidez fosse conhecido ou uma malformação congênita fosse detectada por meio de testes pré-natais), e os 32 restantes (17%) foram retrospectivos (inscritos após o conhecimento do desfecho da gravidez ou da malformação congênita).

Os 156 fetos inscritos prospectivamente incluíram 137 (88%) nascidos vivos, 17 (11%) abortos espontâneos e 2 (1%) interrupções eletivas da gravidez. A idade gestacional mediana para abortos espontâneos foi de 9 semanas.

Dos 156 fetos inscritos prospectivamente expostos ao *modafinila* ou *armodafinila* durante a gravidez, 13% apresentaram malformações congênitas maiores, uma taxa muito superior à da população em geral. As malformações envolveram o sistema musculoesquelético, sistema nervoso central, genitália masculina, coração, fenda labial ou palatina e outras anormalidades estruturais, com algumas envolvendo anomalias cromossômicas.

Da mesma forma, dos 137 fetos nascidos vivos prospectivos expostos ao *modafinila* ou *armodafinila* em qualquer momento durante a gravidez, 13% apresentaram malformações congênitas maiores; a taxa foi de 14% entre aqueles expostos durante o primeiro trimestre. Além disso, 17% dos fetos nascidos vivos prospectivos apresentaram pelo menos um defeito congênito menor.

O registro dos EUA é uma das maiores fontes de dados prospectivos disponíveis sobre a exposição à *modafinila* ou *armodafinila* durante a gravidez, e as análises de seus dados demonstraram consistentemente um risco aumentado de malformações congênitas maiores associadas à exposição pré-natal a esses medicamentos.

Portanto, nossa petição suplementar enfatizou que o FDA não pode permitir mais nenhum atraso em seguir o princípio de precaução de saúde pública, alertando pacientes e médicos sobre o risco potencial de malformações congênitas maiores associadas ao uso de *modafinila* e *armodafinila* durante a gravidez.

Isso é especialmente importante dada a gravidade dessas malformações congênitas, o uso extensivo off-label de *modafinila* e *armodafinila* e o fato de que quase metade das gestações nos EUA não são planejadas [17].

**O Que Você Pode Fazer**

Não utilize *modafinila* nem *armodafinila* se você estiver grávida no momento, planejando engravidar ou usando contraceptivos hormonais como seu único método contraceptivo.

Se você pode engravidar e precisa de tratamento com *modafinila* ou *armodafinila*, consulte seu médico para descartar a gravidez antes de iniciar o tratamento com esses medicamentos e use métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por dois meses após a descontinuação desses medicamentos [18]. Por exemplo, se você usa um contraceptivo hormonal, use um método de barreira adicional ou um contraceptivo não hormonal.

Devido aos seus efeitos adversos potencialmente graves (incluindo erupções cutâneas), risco de abuso e outros riscos, não recomendamos o uso de *modafinila* ou *armodafinila* por qualquer motivo, exceto para o controle dos sintomas da narcolepsia, conforme aconselhado pela European Medicines Agency [19].

**Referências**


1. Public Citizen. Supplemental petition to the FDA to require a pregnancy contraindication for modafinil and armodafinil. May 18, 2026. Disponível em: https://www.citizen.org/article/supplemental-petition-to-the-fda-to-require-a-pregnancy-contraindication-for-modafinila-and-armodafinila/. [acesso em: 29 mai 2026].
2. Kaplan S, Carneal-Frazer N, Braverman DL, et al. Pregnancy and fetal outcomes following prenatal exposure to modafinil and/or armodafinil*:* A 14-year registry study. Neurol Clin Pr. 2025; 15(6): e200551.
3. Public Citizen petitions the FDA to contraindicate use of two wakefulness-promoting drugs during pregnancy. Worst Pills, Best Pills News. September 2025. Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1681 . [acesso em: 4 mai 2026].
4. Public Citizen. FDA Petition to require contraindicating use of modafinil (PROVIGIL and generics) and armodafinil (NUVIGIL) during pregnancy. May 28, 2025. https://www.citizen.org/article/fda-petition-to-require-contraindicating-use-of-modafinila-provigil-and-generics-and-armodafinila-nuvigil-during-pregnancy [acesso em: 2026 mai. 4].
5. Apotex Corp. U.S. label: modafinil (PROVIGIL). February 2025. Disponível em: https://www.provigil.com/pdf/provigil-prescribing-information.pdf [acesso em: 4 mai. 2026].
6. Apotex Corp. U.S. label: armodafinil (NUVIGIL). February 2025. Disponível em: https://www.nuvigil.com/pdf/nuvigil-prescribing-information.pdf [acesso em: 4 mai. 2026].
7. Apotex Corp. U.S. medication guide: armodafinil (NUVIGIL). February 2025. Disponível em: https://www.nuvigil.com/pdf/nuvigil-medication-guide.pdf [acesso em: 4 mai. 2026].
8. Food and Drug Administration. Medical review, Part 1, NDA 21-875, *armodafinil* (NUVIGIL). June 2, 2007. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_MedR_P1.pdf [acesso em: 4 mai. 2026].
9. Food and Drug Administration. Review and evaluation of pharmacology and toxicology (by J. Edward Fisher, Ph.D. et al.), armodafinil (Nuvigil), NDA: 21-875. April 28, 2006. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_PharmR.pdf [acesso em: 4 mai. 2026].
10. Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, Bartov N. Pregnancy and fetal outcomes following exposure to *modafinil* and armodafinil during pregnancy. JAMA Intern Med. 2021; 181(2): 275-277.
11. Arrotex Pharmaceuticals. Australian label: modafinil (APO-MODAFINILA). September 2025. https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01696-1&d=20260415172310101 [acesso em: 4 mai. 2026].
12. Arrotex Pharmaceuticals. Australian label: armodafinil (NUVIGI®). April 2026. Disponível em: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2026-PI-01403-1&d=20260415172310101 [acesso em: 4 mai. 2026].
13. Teva Canada. Canadian label: modafinil (ALERTEC). July 2023. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071543.PDF. [acesso em: 4 mai. 2026].
14. Bluefish Pharmaceuticals. Irish label: modafinil. September 2022. Disponível em: https://assets.hpra.ie/products/Human/19717/Licence_PA1436-031-002_08092022120619.pdf. [acesso em: 4 mai. 2026].
15. Teva Pharma B.V. U.K. label: modafinil (PROVIGIL). June 2021. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/5412/smpc/print. [acesso em: 4 mai 2026].
16. Kaplan S, Carneal-Frazer N, Braverman DL, et al. Pregnancy and fetal outcomes following prenatal exposure to modafinil and/or armodafinil: A 14-year registry study. Neurol Clin Pr. 2025; 15(6): e200551.
17. Rossen LM, Hamilton BE, Abma JC, et al. Updated methodology to estimate overall and unintended pregnancy rates in the United States. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2(201). 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_02/sr02-201.pdf . [acesso em: 4 mai. 2026].
18. Arrotex Pharmaceuticals. Australian label: modafinil (APO-MODAFINILA). September 2025. Disponível em: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01696-1&d=20260415172310101 . [acesso em: 4 mai. 2026].
19. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. July 22, 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinila [acesso em: 4 mai 2026].


## ***Azitromicina:* algumas indicações refinadas e outras removidas devido ao aumento da resistência bacteriana**

*(Azithromycin: some indications refined and others removed due to increased bacterial resistance)*

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 72-73

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Devido ao aumento na resistência bacteriana à ***azitromicina***, a Agência Europeia de Medicamentos revisou o balanço risco-benefício deste antimicrobiano macrolídeo. Como resultado, certas indicações foram refinadas, algumas foram removidas e avisos sobre o risco de resistência bacteriana foram adicionados.

Medidas racionais para um antimicrobiano útil em diversas situações.

A *azitromicina* é um antimicrobiano da classe dos macrolídeos.

No final de 2023, a agência reguladora de medicamentos da Alemanha solicitou uma revisão europeia do balanço risco-benefício da *azitromicina* oral e intravenosa. Chamou a atenção para o aumento da resistência de várias espécies bacterianas à *azitromicina* em conjunto com o uso excessivo deste antimicrobiano. Em meados de 2025, a Comissão Europeia endossou as conclusões da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (1,2). Quais foram as principais mudanças adotadas para otimizar o uso da *azitromicina*?

**Algumas indicações refinadas.** A EMA apontou diferenças significativas entre os resumos das características do produto (SmPCs) para produtos contendo *azitromicina* em todos os estados membros, particularmente no que diz respeito a indicações e às doses. Também enfatizou que "várias indicações podem ser consideradas muito amplas, o que poderia promover o uso excessivo e o desenvolvimento de resistência" [1].

Após examinar todos os dados disponíveis sobre a eficácia e os efeitos adversos da *azitromicina*, a EMA concluiu que a *azitromicina* oral tem um balanço risco-benefício favorável nas seguintes situações clínicas:

- Infecções comuns: sinusite, otite média, amigdalite, faringite, eritema migrans e infecções da pele ou das gengivas (periodontite ou abscesso periodontal);

- Pneumonia adquirida na comunidade e exacerbações da bronquite crônica;

- Infecções urogenitais devido a *Chlamydia trachomatis* (uretrite, cervicite ou prostatite crônica), Neisseria gonorrhoeae (uretrite ou cervicite) ou Haemophilus ducreyi (cancro mole);

- Prevenção e tratamento de infecções por Mycobacterium avium em pacientes infectados pelo HIV [1].

**Advertências adicionadas aos SmPCs sobre o risco de resistência bacteriana.**
Advertências sobre o risco de resistência bacteriana foram adicionadas aos SmPCs, especificando que o tratamento com *azitromicina* "só deve ser iniciado (….) considerando a prevalência local de resistência, e quando os regimes de tratamento preferenciais não são indicados" [1]. E também que "*Neisseria gonorrhoeae* é muito provável que seja resistente a macrolídeos, incluindo *azitromicina*. Portanto, a *azitromicina* não é recomendada para o tratamento de gonorreia não complicada e doença inflamatória pélvica, a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado a suscetibilidade do organismo à *azitromicina*" [1].

Três indicações removidas: acne, asma e erradicação de Helicobacter pylori. A *azitromicina* não é mais autorizada na União Europeia nas seguintes indicações porque há evidências insuficientes de eficácia clínica: acne vulgar moderada, erradicação de *Helicobacter pylori* e prevenção de exacerbações de asma eosinofílica e não eosinofílica. Essas indicações foram autorizadas apenas em alguns países [1,3].

*Azitromicina* na gravidez: dados tranquilizadores. A seção "gravidez" dos SmPCs também foi atualizada, adicionando resultados do acompanhamento de mais de 7000 gestações expostas à *azitromicina* (sem especificar o número de gestações expostas no primeiro trimestre). Afirma que esses dados "não sugerem um risco aumentado de efeitos fetais adversos, como grandes malformações congênitas ou malformações cardiovasculares". E que "as evidências epidemiológicas relacionadas ao risco de aborto espontâneo após a exposição à *azitromicina* no início da gravidez são inconclusivas" [1].

Esses dados são consistentes com os analisados pela Prescrire, que não revelaram sinais de segurança significativos para teratogenicidade. A *azitromicina* é uma escolha razoável de macrolídeo para uma gestante [4].

Existem preocupações sobre o risco de estenose pilórica em neonatos cujas mães foram tratadas com *eritromicina* no final da gravidez. Os riscos com os outros macrolídeos são desconhecidos. A *eritromicina* parece ter mais efeitos na motilidade gastrointestinal do que a *azitromicina*. No entanto, devido a esse risco, seria prudente evitar o uso de todos os macrolídeos no final da gravidez [3,4].

**NA PRÁTICA.** Um antimicrobiano de escolha em diversas situações.

As mudanças adotadas em nível europeu nos SmPCs de produtos contendo *azitromicina*, um antimicrobiano útil em diversas situações, são decisões racionais.

O risco do surgimento de resistência bacteriana justifica o uso de uma penicilina como antimicrobiano de primeira escolha no tratamento de infecções de ouvido, nariz e garganta, infecções comuns da pele ou gengivas, pneumonia adquirida na comunidade e exacerbações da bronquite crônica. Nos casos raros de alergia à penicilina, os antimicrobianos macrolídeos são uma alternativa [3,5-13].

A *azitromicina* é uma das opções para o tratamento de infecções genitais. A escolha depende do local da infecção e de quaisquer patógenos concomitantes. Sua principal vantagem é que pode ser administrada em dose única. No entanto, em certas infecções por *C. trachomatis*, a *azitromicina* parece ser menos eficaz que a *doxiciclina*, e em infecções gonocócicas, o risco de resistência é maior com a *azitromicina* do que com uma cefalosporina de "terceira geração". [14-16].

**Referências**

1 Comissão Europeia "Decisão de execução da Comissão (…-) relativa (…) às autorizações de comercialização de medicamentos contendo *azitromicina* para uso sistêmico" + "Anexos" 8 de setembro de 2025: 165 p.

2 EMA. Notificação à secretaria do CHMP/EMA de um encaminhamento nos termos do artigo 31 da diretiva 2001/83/CE, feito pela Alemanha - medicamentos contendo azitromicina" 30 de outubro de 2023 + "Relatório de avaliação – Encaminhamento nos termos do artigo 31 - Medicamentos contendo azitromicina para uso sistêmico" 19 de junho de 2025: 86

3 ANSM *RCP- Zithromax" +"RCP-Zithromax monodose"25 de agosto de 2023.
4 Macrolídeos: *azitromicina*, etc."Interações Medicamentosas Prescrire 2026.
5 "Angina aguda" Premiers Choix Prescrire, atualizado em novembro de 2022: 8 p.
6 “Sinusite aguda infecciosa" Premiers Choix Prescrire, atualizado em março de 2022: 8 p.
7 Pneumonia comunitária em criança~ Premiers Choix Prescrire, atualizado em março de 2024: 5 p.
8 "Abscesso cutâneo" Premiers Choix Prescrire, atualizado em fevereiro de 2024: 6 p.
9 “Eritema migrans após picada de carrapato" Premiers Choix Prescrire, atualizado em dezembro de 2022: 5 p.
10 "Abscesso dentário' Premiers Choix Prescrire, atualizado em janeiro de 2021: 5 p.
11 "Broncopneumopatia crônica obstrutiva" Premiers Choix Prescrire, atualizado em dezembro de 2024: 9 p.
12 “Pacientes com otite média aguda" Interações Medicamentosas Prescrire 2026.
13 Pneumonia comunitária em adulto" Premiers Choix Prescrire, atualizado em novembro de 2023: 8 p.
14 "Clamidiose relacionada a relação sexual" Premiers Choix Prescrire, atualizado em maio de 2024: 7 p.
15 Gonococcia" Premiers Choix Prescrire, atualizado em abril de 2024: 6 p.
16 16- Hicks CB et al."Cancroide" +"Tratamento de gonorreia não complicada (infecção por Neisseria gonorrhoeae) em adultos e adolescentes" UpToDate. www.uptodate.com. [acesso em 7 out 2025 e 29 out 2025]: 33 p.

## Ontozry® (cenobamato): novos requisitos para monitoramento hepático devido a relatos de lesão hepática grave

*(Ontozry (cenobamate): new requirements for liver monitoring due to reports of severe liver injury)*
*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA*), 10 de junho de 2026
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6a437ac07ac6fd9c6a94ab86/Ontozry__cenobamate__new_requirements_for_liver_monitoring_due_to_reports_of_severe_liver_injury.pdf
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

10 de junho de 2026
Comunicação Direta ao Profissional de Saúde

Ontozry® (*cenobamato*): novos requisitos para monitoramento hepático devido a relatos de lesão hepática grave

Prezado Profissional de Saúde,

Angelini Pharma UKI Ltd em acordo com a Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) gostaria de informá-lo sobre o seguinte:

**Resumo**
• Casos de lesão hepática grave com insuficiência hepática foram relatados em pacientes tratados com Ontozry®, muitos no contexto de uma politerapia com outros medicamentos antiepilépticos.

• Os testes de função hepática devem ser avaliados antes do início do tratamento com Ontozry® e a função hepática deve ser monitorada durante o tratamento, conforme indicação clínica.

• Avaliação clínica imediata e testes de função hepática devem ser realizados em pacientes que apresentem sinais ou sintomas indicando lesão hepática.

• Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediatamente se apresentarem sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática.

• Se houver suspeita ou detecção de lesão hepática, a redução da dose ou a descontinuação do Ontozry® deve ser considerada.

**Antecedentes sobre a preocupação com a segurança.**
Ontozry® é um medicamento antiepiléptico indicado no tratamento adjuvante de crises de início focal com ou sem generalização secundária em pacientes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um histórico de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepilépticos.

Enzimas hepáticas elevadas são comumente observadas com o tratamento com Ontozry®; estudos clínicos duplo-cegos agrupados relataram aumentos de ALT e AST em 1,6% e 1,4% dos pacientes expostos ao Ontozry®, em comparação com 0% e 0,4% no grupo placebo. Uma tendência dependente da dose foi evidente, com elevações atingindo 3,6% para ALT e 2,7% para AST entre aqueles que receberam a dose diária máxima de Ontozry® (ou seja, 400 mg).

Uma avaliação deste problema de segurança identificou 4 casos de lesão hepática grave provavelmente associados ao Ontozry®, incluindo um caso que preencheu os critérios da Lei de Hy (um método para prever a probabilidade de um medicamento induzir lesão hepática grave). Adicionalmente, 24 casos foram possivelmente relacionados ao Ontozry®.

A maioria dos relatos de lesões hepáticas graves potencialmente associadas ao Ontozry® ocorreu quando este é utilizado juntamente com outros medicamentos anticonvulsivantes. As causas e mecanismos da toxicidade hepática relacionada ao Ontozry® permanecem em grande parte incertos.

Dado o risco recém-reconhecido de lesão hepática grave, as transaminases séricas (ALT e AST), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina e bilirrubina total devem ser verificadas antes de iniciar a terapia com Ontozry® e monitoradas durante o tratamento. Isso deve ser concluído de acordo com o julgamento clínico e conforme os fatores de risco individuais do paciente, como a comedicação com outros fármacos conhecidos por estarem associados à lesão hepática.

A avaliação clínica e os testes de função hepática devem ser realizados prontamente em pacientes que apresentem sinais ou sintomas indicativos de lesão hepática, como fadiga, anorexia, dor abdominal no quadrante superior direito, urina escura ou icterícia. Os pacientes também devem ser aconselhados a reconhecer sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática e a procurar atendimento médico sem demora, caso ocorram.

Se houver suspeita ou detecção de lesão hepática, a redução da dose ou a descontinuação do Ontozry® deve ser considerada de acordo com as diretrizes do resumo das características do produto (ou seja, evitar a descontinuação abrupta, a menos que seja necessário, para minimizar o risco de convulsões de rebote).

As informações do produto Ontozry® serão atualizadas em conformidade com estas novas informações de segurança.

Isso inclui avisos revisados refletindo as recomendações acima. Além disso, a lesão hepática é adicionada como um efeito adverso raro (que pode ocorrer em até 1 em cada 1.000 pessoas) nas informações do produto do Ontozry®.

**Chamada para notificação**
Continue a notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) ao MHRA por meio do esquema Yellow Card.

Por favor, notifique:

• todas as suspeitas de RAMs que sejam graves ou resultem em danos. Reações graves são aquelas fatais, que apresentam risco de vida, incapacitantes ou de invalidez, aquelas que causam anomalia congênita ou resultam em hospitalização, e aquelas que são consideradas clinicamente significativas por qualquer outro motivo.

• Ontozry®▼ está sujeito a monitoramento adicional. Isso permitirá a identificação rápida de novas informações de segurança

• Por favor, notifique QUALQUER suspeita de reações adversas a medicamentos (RAMs) e vacinas identificadas pelo triângulo preto▼ ao MHRA por meio do Yellow Card Scheme.

Você pode notificar via:

• o site do Yellow Card - https://yellowcard.mhra.gov.uk

• o aplicativo gratuito Yellow Card disponível na Apple App Store ou Google Play Store

• alguns sistemas de TI clínicos (EMIS/SystmOne/Vision/MiDatabank) para profissionais de saúde

Alternativamente, você pode notificar uma suspeita de efeito adverso ao esquema Yellow Card ligando gratuitamente para 0800 731 6789, de segunda a sexta-feira, entre 9h e 17h.

Ao notificar, forneça o máximo de informações possível, incluindo informações sobre o histórico médico, qualquer medicação concomitante, tempo de início, datas do tratamento e nome comercial do produto.

## Aviso de advertência em destaque para uma Terapia Gênica de Distrofia Muscular

*(News Brief: A Boxed Warning for a Muscular Dystrophy Gene Therapy)*
*Worst Pills, Best Pills* de março de 2026
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em novembro de 2025, a Food and Drug Administration (FDA) anunciou a adição de uma advertência em destaque (boxed warning), o aviso de segurança mais proeminente da agência, à rotulagem de *delandistrogene moxeparvovec-rokl* (Elevidys®), uma terapia gênica para distrofia muscular de Duchenne. Aprovada pela primeira vez em 2023, a terapia gênica foi associada a dois óbitos por insuficiência hepática aguda em pacientes tratados com o produto que eram incapazes de caminhar [1].

*Delandistrogene moxeparvovec-rokl* é uma terapia gênica baseada em vetor de vírus adeno-associado administrada como uma infusão intravenosa única. A toxicidade hepática pode estar relacionada a uma resposta imune massiva ao vetor viral [2]. Até julho de 2025, mais de 900 pacientes com 4 anos de idade ou mais haviam recebido a terapia [3].

A rotulagem atualizada[4] limita o uso do tratamento a pacientes ambulatoriais com 4 anos de idade ou mais que apresentem uma mutação confirmada no gene da distrofia muscular de Duchenne e nenhum comprometimento hepático preexistente. A rotulagem revisada também recomenda testes semanais de função hepática por pelo menos três meses após o tratamento e testes semanais para lesão cardíaca por um mês após o tratamento.

Embora sejam um passo na direção certa, os avisos de segurança reforçados não abordam dois problemas fundamentais com o *delandistrogene moxeparvovec-rokl*. Primeiro, a evidência de que a terapia gênica é clinicamente eficaz não é convincente. Segundo, a terapia custa mais de US$ 3 milhões por tratamento [5]. Em 2023 e 2024, o Public Citizen's Health Research Group instou repetidamente a FDA a não aprovar a terapia, devido a preocupações com segurança, eficácia e ensaios clínicos inadequados [6].

O aviso de advertência segue uma breve pausa em todos os envios da terapia gênica em julho de 2025, que a FDA reverteu 10 dias depois por razões que foram inadequadamente explicadas [7]. Para determinar ainda mais o risco de lesão hepática grave, a FDA está exigindo que o fabricante realize um estudo observacional pós-comercialização. O estudo recrutará 200 pacientes com distrofia muscular de Duchenne, acompanhará-os por pelo menos 12 meses após a administração de *delandistrogene moxeparvovec-rokl* e avaliará periodicamente sua função hepática. Embora o estudo seja necessário, é improvável que responda às questões subjacentes sobre se a terapia gênica é clinicamente eficaz e se a FDA deveria algum dia tê-la aprovado.

**Referências**

1. FDA News Release. FDA approves new safety warning and revised indication that limits use for Elevidys® following reports of fatal liver injury. November 14, 2025. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-safety-warning-and-revised-indication-limits-use-elevidys-following-reports-fatal. [acesso em: 1 dez 2025].

2. Feuerstein A, Mast J. Sarepta Therapeutics' Duchenne therapy faces 'arduous' task back to market, senior FDA official says. Statnews. July 22, 2025. Disponível em: https://www.statnews.com/2025/07/22/fda-sarepta-elevidys-muscular-dystrophy-drug/ [acesso em: 1 dez 2025].
3. Gilbert D. Biotech pauses trial after second patient death linked to gene therapy. Washington Post. June 16, 2025. Disponível em: https://www.washingtonpost.com/business/2025/06/16/sarepta-elevidys-duchenne-patient-death/ . [acesso em: 1 dez. 2025].
4. Elevidys. Prescribing Information. Disponível em: https://www.elevidys.com/pi . [acesso em: 1 dez. 2025].
5. Rind DM. The FDA and gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. JAMA 2024; 331(20): 1705-1706.
6. Steinbrook R. Outrage of the Month: Patient deaths from a Duchenne muscular dystrophy gene therapy. Public Citizen Health Letter. August 2025. Disponível em: https://www.citizen.org/article/outrage-of-the-month-patient-deaths-from-a-duchenne-muscular-dystrophy-gene-therapy/ . [acesso em: 1 dez. 2025].
7. Ibid.
8. FDA News Release. FDA approves new safety warning and revised indication that limits use for Elevidys following reports of fatal liver injury. November 14, 2025. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-safety-warning-and-revised-indication-limits-use-elevidys-following-reports-fatal . [acesso em: 1 dez. 2025].

## **Inibidores da ECA: Esteja ciente da distinção entre angioedema mediado por bradicinina e por histamina, pois as estratégias de tratamento diferem significativamente** *(ACE-inhibitors: Be aware of the distinction between bradykinin- and histamine-mediated angioedema, as treatment strategies differ significantly)*

*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, 16 de junho de 2026
https://www.gov.uk/drug-safety-update/ace-inhibitors-be-aware-of-the-distinction-between-bradykinin-and-histamine-mediated-angioedema-as-treatment-strategies-differ-significantly
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Os profissionais de saúde devem estar cientes do potencial de início tardio do angioedema e da distinção entre os casos mediados por *bradicinina* e *histamina*, uma vez que as estratégias de tratamento diferem significativamente e o angioedema mediado por *bradicinina* não responde ao tratamento padrão.

**Conselhos para Profissionais de Saúde:**
- angioedema é um efeito adverso incomum ou raro conhecido do tratamento com inibidores da ECA. Isso pode ser alérgico (mediado por histamina) ou, menos comumente, não alérgico (mediado por bradicinina). Profissionais de saúde devem considerar mecanismos mediados por *bradicinina* como causa quando o tratamento padrão para anafilaxia for ineficaz.

- angioedema pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, inclusive após semanas ou anos de uso.

- edema da língua, lábios, face ou laringe, que pode causar dificuldade em respirar ou engolir, pode progredir e levar ao comprometimento das vias aéreas. Outros sintomas podem incluir dor gastrointestinal e cólicas [1].

- é improvável que o angioedema mediado por *bradicinina* responda aos tratamentos padrão de anafilaxia, incluindo *adrenalina* (*epinefrina*).

- a falta de resposta aos tratamentos padrão de anafilaxia deve levar à consideração de angioedema mediado por *bradicinina*, com o tratamento informado pelos protocolos clínicos - se houver suspeita de angioedema em um paciente que esteja tomando um inibidor da ECA, descontinue o inibidor da ECA imediatamente e não reinicie.

**Conselhos para Profissionais de Saúde Fornecerem aos Pacientes:**
- embora incomum ou raro, o angioedema (edema de face, lábios, língua ou garganta) pode ocorrer a qualquer momento durante o uso de um inibidor da ECA, mesmo que você o esteja tomando por um longo período sem problemas.

- procure atendimento médico urgente se desenvolver edema da face, lábios, língua ou garganta, ou se sentir dificuldade para respirar ou engolir enquanto estiver tomando inibidores da ECA.

- não utilize doses adicionais do seu inibidor da ECA se houver suspeita de angioedema e informe um profissional de saúde imediatamente.

- informe aos profissionais de saúde se você já apresentou angioedema, inclusive durante o uso de um inibidor da ECA. Por favor, esteja ciente de que o angioedema pode ocorrer por outros motivos, e um profissional de saúde ainda pode recomendar um inibidor da ECA para você nessas instâncias.

**Contexto**
As informações do produto para todos os inibidores da ECA estão sendo atualizadas para reforçar as advertências sobre o risco de angioedema de início tardio, que ainda pode ocorrer após semanas a anos de uso. Os profissionais de saúde, particularmente em departamentos de emergência, devem estar cientes do potencial de início tardio do angioedema e da distinção entre casos mediados por *bradicinina* e *histamina*, pois as estratégias de tratamento diferem significativamente e o angioedema mediado por bradicinina não responde ao tratamento padrão.

Os inibidores da ECA são indicados para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca, manejo pós-infarto do miocárdio, nefropatia diabética e redução do risco cardiovascular.

O angioedema é caracterizado por inchaço localizado dos tecidos subcutâneos ou submucosos. Ao contrário do angioedema mediado por *histamina* (alérgico), o angioedema mediado por *bradicinina* geralmente ocorre sem urticária e tipicamente tem um início mais lento. Os sintomas podem envolver a língua, os lábios e as vias aéreas superiores e podem ser fatais.

Embora incomuns ou raros, os inibidores da ECA estão associados a angioedema mediado por *histamina* e por *bradicinina*. Certas populações, incluindo adultos mais velhos,

mulheres, fumantes e pacientes de etnia negra ou afro-caribenha, podem ter um risco aumentado de angioedema.

**Revisão de dados**
Uma revisão dos dados do UK Yellow Card até 10 de junho de 2026, inclusive, identificou que aproximadamente metade dos casos de angioedema com tempo de início relatado ocorreu 30 dias ou mais após o início do tratamento. Dados do fabricante indicaram que cerca de 20–30% dos casos relatados ocorreram após pelo menos 30 dias de terapia. Este padrão de início tardio está mais associado ao angioedema mediado por *bradicinina*. Casos fatais, embora raros, envolveram comprometimento das vias aéreas e ocorreram após tratamento prolongado com inibidor da ECA.

A literatura publicada descreve o angioedema mediado por bradicinina ocorrendo de semanas a muitos anos após o início, incluindo casos relatados após vários anos de uso contínuo [2, 3]. As revisões destacam consistentemente que o angioedema mediado por *bradicinina* não responde de forma confiável ao tratamento padrão de anafilaxia e requer reconhecimento imediato e manejo adequado das vias aéreas [4].

As diretrizes clínicas atuais utilizadas na medicina de emergência reconhecem os inibidores da ECA como uma das principais causas de angioedema não alérgico e aconselham a consideração de mecanismos mediados por *bradicinina* quando o tratamento padrão é ineficaz. A diretriz clínica enfatiza a descontinuação imediata do inibidor da ECA, monitoramento rigoroso das vias aéreas e envolvimento precoce de especialistas em casos graves ou com risco à vida. Investigações adicionais, como o teste de nível de C4, podem apoiar a identificação de causas não alérgicas e ajudar a orientar o manejo [5, 6].

**Ação regulatória**
A MHRA está implementando atualizações no Resumo das Características do Produto (SmPC) e nas Bulas para o Paciente (PIL) em uma abordagem faseada. O SmPC e a PIL para inibidores da ECA serão atualizados para reforçar as advertências e melhorar a comunicação sobre o risco de angioedema de início tardio e o potencial dos tratamentos padrão para anafilaxia serem ineficazes. Essas atualizações estão atualmente em andamento e serão implementadas nos próximos meses.

**Conselhos para notificação**
Solicita-se que profissionais de saúde, pacientes e cuidadores enviem relatórios usando o esquema Yellow Card eletronicamente usando:

- o site Yellow Card.

- o aplicativo Yellow Card; baixe na Apple App Store ou Google Play Store

- alguns sistemas de TI clínica para profissionais de saúde (EMIS, SystmOne, Vision, MiDatabank e Ulysses)

Ao relatar suspeitas de reações adversas a medicamentos, forneça o máximo de informações possível, incluindo informações sobre o histórico médico, qualquer associação de medicamentos, tempo de início e datas do tratamento.

**Download do documento**
ACE-inhibitors: Be aware of the distinction between bradykinin- and histamine-mediated angioedema, as treatment strategies differ significantly
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6a30210c1f6fa5c3377e5fa5/DSU_ACE_inhibitors_risk_of_delayed-onset_bradykinin-mediated_angioedema.pdf

**Referências**

1 NICE. Angio-oedema without anaphylaxis. https://cks.nice.org.uk/topics/angio-oedema-anaphylaxis/management/angio-oedema-without-anaphylaxis/
2 Hébert J, Boursiquot JN, Chapdelaine H, Laramée B, Desjardins M, Gagnon R, Payette N, Lepeshkina O, Vincent M. Bradykinin-induced angioedema in the emergency department. Int J Emerg Med. 2022 Mar 26;15(1):15. doi: 10.1186/s12245-022-00408-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8966254/
3 Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017 Dec;19(12):1377-1382. doi: 10.1111/jch.13097. Epub 2017 Oct 10.. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8031276/
4 Jayasinghe M, Caldera D, Prathiraja O, Jena R, Coffie-Pierre JA, Agyei J, Silva MS, Kayani AMA, Siddiqui OS. A Comprehensive Review of Bradykinin-Induced Angioedema Versus Histamine-Induced Angioedema in the Emergency Department. Cureus. 2022 Nov 30;14(11):e32075. doi: 10.7759/cureus.32075. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9803396/
5 BSACI. Chronic Urticaria and Angioedema – BSACI https://www.bsaci.org/guidelines-and-standards/bsaci-guidelines/chronic-urticaria-and-angioedema-2/
6 RCEM learning. Angioedema. https://www.rcemlearning.co.uk/reference/angioedema/#1568108920792-812b7e84-9e19


## *Tramadol* **Resumo da Revisão de Segurança - Avaliando o Risco Potencial de Soluços Prolongados, Persistentes ou Recorrentes**

*(Summary Safety Review - Tramadol - Assessing the Potential Risk of Prolonged, Persistent or Recurrent Hiccups)*
*Health Canada*
https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1777053339707
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

**Decisão da revisão**
Um Resumo de Revisão de Segurança complementa outras informações relacionadas à segurança para ajudar os canadenses a tomar decisões informadas sobre o uso de produtos de saúde. Cada resumo descreve o que foi avaliado na revisão da Health Canada e, se houver, o que foi encontrado e quais ações foram tomadas pela Health Canada.

**Produto:** Produtos contendo *tramadol*

**Problema de Segurança Potencial:** Soluços prolongados (com duração inferior a 48 horas), persistentes (com duração superior a 48 horas, mas inferior a 1 mês) ou recorrentes (ocorrendo frequentemente ou repetidamente).

**Mensagens Principais**
- A revisão da Health Canada encontrou uma possível ligação entre o consumo de *tramadol* e o risco de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes.

- A Health Canada trabalhará com os fabricantes para atualizar as informações de segurança do produto na monografia do produto canadense (CPM) de todos os produtos contendo *tramadol* para incluir o risco de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes.

**Visão Geral**
A Health Canada revisou o risco potencial de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes com o uso de *tramadol*. A revisão de segurança foi desencadeada pela identificação, por parte da Health Canada, de relatos de casos publicados tanto no Canadá quanto internacionalmente.

Geralmente, os soluços não são prejudiciais. No entanto, soluços prolongados, persistentes ou recorrentes podem impactar significativamente a qualidade de vida de um indivíduo. Soluços que duram horas, dias ou meses podem afetar a capacidade de um indivíduo de comer, dormir e se comunicar [1].

**Uso no Canadá**
- *Tramadol* é um medicamento opióide sob prescrição autorizado para venda no Canadá para o controle da dor em adultos.

- O *tramadol* é comercializado no Canadá desde 2005. Atualmente, está disponível em forma de cápsula ou comprimido sob diferentes nomes comerciais e versões genéricas. Está disponível como um produto de ingrediente único ou em combinação com *paracetamol* (*acetaminofeno).*

- O *tramadol* é um medicamento opióide amplamente utilizado entre os canadenses para dor aguda ou crônica.

**Resultados da Revisão de Segurança**
- A Health Canada revisou as informações disponíveis a partir de buscas no banco de dados Canada Vigilance (a) e na literatura científica.

- A Health Canada revisou 8 casos (2 canadenses e 6 internacionais) de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes em pacientes tomando *tramadol*, incluindo 2 casos únicos da literatura publicada.(2,3) Apesar da presença de fatores de confusão (outros fatores que podem ter contribuído para a ocorrência de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes), tais como condições médicas subjacentes e o uso de outros medicamentos prescritos, todos os oito casos foram considerados possivelmente relacionados ao uso de *tramadol.*

- A Health Canada também revisou artigos publicados na literatura científica, que identificaram um potencial mecanismo biológico que pode explicar como o uso de *tramadol* poderia levar a soluços [2,3].

**Conclusões e Ações**
- A revisão da Health Canada encontrou uma possível ligação entre o tramadol e o risco de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes.

- A Health Canada trabalhará com os fabricantes para atualizar a monografia do produto canadense de todos os produtos contendo tramadol para incluir o risco de soluços prolongados, persistentes ou recorrentes.

- A Health Canada incentiva os consumidores e profissionais de saúde a relatar quaisquer efeitos adversos relacionados ao uso de *tramadol,* e outros produtos de saúde, ao Programa de Vigilância do Canadá.

- A Health Canada continuará a monitorar as informações de segurança envolvendo o *tramadol,* como faz para todos os produtos de saúde no mercado canadense, para identificar e avaliar danos potenciais. A Health Canada tomará medidas apropriadas e oportunas caso novos riscos à saúde sejam identificados.

**Informações Adicionais**
A análise que contribuiu para esta revisão de segurança incluiu literatura científica e médica, informações canadenses e internacionais, e o que se sabe sobre o uso de *tramadol* tanto no Canadá quanto internacionalmente.

Para informações adicionais, entre em contato com a Marketed Health Products Directorate.

**Referências**
1. Chang FY, Lu CL. Hiccup: Mystery, Nature and Treatment. Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2012; 18(2): 123-130. DOI: http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2012.18.2.123
2. Ali HT, Mohamed ZE, Shalaby MM, Caprara ALF, Rissardo JP. Caprara ALF, Rissardo JP. Persistent Hiccups Shortly after Tramadol Intake: A Case Report and Literature Review. Current drug safety. 2025; 20(1):78-83. DOI: https://doi.org/10.2174/0115748863290330240116094015
3. Jha AN, Gaikwad VR, Noman AA, Sharma PD. Tramadol-Induced Persistent Singultus: A Case Report on Diagnosis, and Management. Publicado online em 19 de fevereiro de 2025. DOI: https://doi.org/10.22541/au.173993405.54204016/v1

**Notas de rodapé**
a. Relatórios canadenses podem ser acessados por meio do Banco de Dados de Vigilância do Canadá.

# Reações Adversas

## Agonistas de GLP-1 e duais GLP-1/GIP: neuropatia óptica isquêmica

*(GLP-1 and dual GLP-1/GIP agonists: ischaemic optic neuropathy*)

*Prescrire International* 2026; 35 (281): 129-130
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Um grande estudo de coorte que analisou dados de mais de 37 milhões de pacientes com diabetes tipo 2, usando dois métodos diferentes, demonstrou um risco maior de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica com *dulaglutida* e *exenatida*.

No início de 2025, relatamos que um estudo epidemiológico dos EUA havia descoberto que injeções de *semaglutida*, agonista de GLP-1, estavam associadas ao risco aumentado de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica [1].

A neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica é um efeito adverso de todos os agonistas de GLP-1 e de *tirzepatida*, que também é um agonista do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)?

No final de 2025, novos estudos de coorte e uma meta-análise foram publicados sobre este assunto.

Dois grandes estudos de coorte e uma meta-análise sobre *semaglutida*: dados consistentes. Um estudo de coorte, usando dados de bancos de dados nacionais de saúde dinamarqueses para o período 2018-2023, demonstrou uma ligação entre injeções de *semaglutida* e a incidência de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica em pacientes com diabetes tipo 2 (2). A coorte consistiu em pacientes com diabetes tipo 2 que, em 2018, não tinham neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica e nunca haviam recebido *semaglutida*. O total de 106.454 pacientes que receberam uma injeção semanal de *semaglutida* durante o período do estudo foi comparado a 317.698 pacientes que não foram expostos à *semaglutida.* A incidência anual de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica foi de 22,8 por 100.000 pacientes no grupo *semaglutida*, versus 9,3 por 100.000 no grupo controle. Após ajuste para vários fatores de confusão, o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica pareceu ser duas vezes maior em pacientes expostos à *semaglutida* (hazard ratio [HR] 2,2; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,5-3,1). O tempo mediano entre o início das injeções de *semaglutida* e o aparecimento desta neuropatia foi de cerca de 22 meses [2].

Outro estudo de coorte conduzido usando dados de registros nacionais dinamarqueses e noruegueses, com acompanhamento de até 5 anos, comparou o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica em pacientes com diabetes tipo 2 que haviam iniciado tratamento com *semaglutida* (cerca de 61.000 pacientes) ou uma gliflozina (cerca de 119.000 pacientes) entre 2018 e 2024. No geral, após ajuste para vários fatores de confusão, o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica pareceu ser duas vezes maior com exposição à *semaglutida* do que com exposição a uma gliflozina (HR ajustado 2,8; IC95% 1,7-4,8) [3].

Uma meta-análise de 78 ensaios comparativos randomizados, incluindo um total de 73.640 pacientes, demonstrou um risco aproximadamente quatro vezes maior de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica em pacientes expostos à *semaglutida* em comparação com o grupo controle (odds ratio [OR] 3,9; IC95% 1,0-15,0) [4].

Resultados mistos com *semaglutida* em 3 estudos usando a mesma plataforma de dados de saúde. Outro estudo de coorte explorou este risco usando dados agregados de saúde na plataforma TriNetX, que coleta registros médicos eletrônicos desidentificados de cerca de 200 milhões de pacientes, a maioria dos quais vive nos EUA [5,6]. Entre 2019 e 2023, cerca de 175.000 pacientes com diabetes que haviam iniciado tratamento com *semaglutida* foram comparados ao mesmo número de pacientes, pareados por várias características, que haviam iniciado tratamento com um fármaco hipoglicemiante diferente de um agonista de GLP-1. Neste estudo também, o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica pareceu ser duas vezes maior com *semaglutida* do que com outro fármaco hipoglicemiante após 2 anos de exposição (HR 2,4; IC95% 1,4-4,2). Este risco manteve-se após 4 anos de exposição (HR 2,1; IC95% 1,3-3,3), com um risco geral estimado ao longo de todo o período de exposição de 2,2 (IC95% 1,4-3,6) [5].

Dois outros estudos foram conduzidos usando o mesmo banco de dados em períodos semelhantes, mas com outro método de seleção, que reduziu o número de pacientes incluídos. Os participantes nessas coortes foram divididos em inúmeras subcoortes, e a duração do acompanhamento variou entre os grupos. Não houve análise do risco geral associado à *semaglutida* em toda a população de pacientes expostos (7,8). Todos esses resultados foram publicados entre dezembro de 2024 e abril de 2025, sem análise das inconsistências entre os estudos, em particular entre aqueles que usaram o mesmo banco de dados de saúde [7]. Esses dois estudos não demonstraram um aumento estatisticamente significativo no risco. No entanto, dadas suas fraquezas metodológicas, seus resultados são tênues e insuficientes para descartar um risco aumentado [7,8].

Com outros agonistas de GLP-1, também. Um grande estudo de coorte analisou dados de mais de 37 milhões de pacientes com diabetes tipo 2, para avaliar a associação entre agonistas de GLP-1 e neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica. Os autores analisaram dados de 14 bancos de dados contendo dados de reembolso e registros médicos (Observational Health Data Sciences and Informatics). Além da *semaglutida*, dois outros agonistas de GLP-1 foram avaliados: *dulaglutida* e *exenatida.* Os resultados sugerem que o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica não é específico da *semaglutida* [9]. Na análise de coorte que comparou pacientes que haviam iniciado tratamento com *dulaglutida* ou *semaglutida*, nenhuma diferença significativa foi demonstrada entre os dois grupos, o que sugere que ambas as substâncias carregam o mesmo nível de risco. Uma análise adicional mostrou um risco aumentado de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica com *semaglutida* (razão de taxa de incidência [IRR] 1,3; IC95% 1,1-1,5). Este também foi o caso quando uma definição mais específica do transtorno

foi usada (IRR 1,5; IC95% 1,3-1,8). Com *exenatida*, o risco foi aumentado apenas com a definição mais específica do transtorno (IRR 1,6; IC95% 1,02-2,6). Esta análise tenderia a subestimar o risco de neuropatia óptica porque alguns dos bancos de dados usados excluíram pacientes com mais de 65 anos, que são mais propensos a desenvolver este transtorno [9].

Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo de coorte, baseado em uma estrutura de emulação de ensaio-alvo, usando dados dos registros médicos de pacientes dos EUA [10]. Este estudo comparou o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica em pacientes com diabetes tipo 2 que haviam iniciado tratamento com *semaglutida ou tirzepatida* entre 2017 e 2023 (cerca de 80.000 pacientes), versus um grupo de pacientes que haviam iniciado tratamento com outro fármaco hipoglicemiante como *insulina*, *metformina*, etc. (cerca de 80.000 pacientes). No geral, após ajuste para vários fatores de confusão, o risco de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica pareceu maior em pacientes expostos a agonistas de GLP-1 do que naqueles expostos a outro fármaco hipoglicemiante (HR 1,8; IC95% 1,01-3,1), com acompanhamento de 2 anos.

**NA PRÁTICA.** Vários estudos mostram um risco aumentado de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica após iniciar o tratamento com *semaglutida*. Os dados sobre *semaglutida* são particularmente robustos, mas outros dados sugerem que este efeito adverso é comum a todos os agonistas de GLP-1, incluindo *tirzepatida*, que também é um agonista de GIP. Em junho de 2025, o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que a *semaglutida* está associada a um risco muito raro de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica. A EMA, portanto, recomendou que este efeito adverso fosse incluído no Resumo das Características do Medicamento (RCM), descrevendo-o como muito raro [11]. Os pacientes devem ser alertados de que, se desenvolverem sinais sugestivos de neuropatia óptica isquêmica, como perda súbita e indolor da visão em um olho, necessitam de exame oftalmológico urgente e devem interromper o tratamento com um agonista de GLP-1 ou *tirzepatida* até que as investigações tenham sido concluídas [12].

**Pesquisa bibliográfica até 21 de outubro de 2025**


1. Equipe Editorial Prescrire "*Semaglutida:* neuropatia óptica" Prescrire Int 2025; 34 (269): 107.
2. Grauslund J et al. "Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes" Int J Retina Vitreous 2024; 10 (1): 97, 8 pages.
3. Simonsen E et al. "Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Danish-Norwegian cohort study" Diabetes Obes Metab 2025; 27 (6): 3094-3103.
4. Natividade GR et al. "Ocular adverse events with semaglutide. A systematic review and meta-analysis" JAMA Ophthalmol 2025: e252489.
5. Hsu AY et al. "Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy risk among patients with diabetes" JAMA Ophthalmol 2025; 143 (5): 400-407.
6. TriNetX LIVE Networks "Define, explore, and analyze cohorts from hundreds of millions of de-identified patients around the globe" accessed 15 July 2025: 2 pages.
7. Chou CC et al. "Association between semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: A Multinational Population-Based Study" Ophthalmology 2025; 132 (4): 381-388.
8. Abbass NJ et al. "The effect of semaglutide and GLP-1 RAs on risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy" Am J Ophthalmol 2025; 274: 24-31.
9. Cai CX et al. "Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy" JAMA Ophthalmol 2025; 143 (4): 304-314.
10. Wang L et al. "Semaglutide or tirzepatide and optic nerve and visual pathway disorders in type 2 diabetes" JAMA Netw Open 2025; 8 (8): 14 pages + supplemental online content: 14 pages.
11. EMA "PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy" 6 June 2025: 5 pages.
12. Tamhankar M et al. "Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: Clinical features and diagnosis" UpToDate. www.uptodate.com accessed 13 November 2025: 23 pages.


## **AINEs: infecções estreptocócicas** *(NSAIDs: streptococcal infections*)

*Prescrire International* 2026; 35 (281): 133
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

O risco de infecções graves tem sido um efeito adverso conhecido dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) há muitos anos [1]. Um estudo chamou a atenção para infecções estreptocócicas invasivas graves notificadas aos centros regionais de farmacovigilância franceses (CRPVs) entre 2019 e meados de 2023 [2,3].

Ao todo, 63 casos de infecção estreptocócica invasiva foram registrados com *ibuprofeno* (58 confirmados, 2 possíveis e 3 prováveis) envolvendo 12 crianças (idade mediana: 4 anos) e 51 adultos. Ao todo, 9 pacientes foram a óbito (5 crianças e 4 adultos jovens), a condição foi potencialmente fatal em 24 pacientes e 3 pacientes tiveram sequelas a longo prazo [2,3]. Houve 24 casos de sepsis grave, choque séptico, choque tóxico ou falência multiorgânica, 13 casos de pleuropneumonia ou pneumonia, 7 casos de meningite ou meningoencefalopatia, 3 casos de celulite necrosante e 14 outros casos de infecção invasiva.

Ao todo, 16 casos de infecções estreptocócicas invasivas em adultos foram registrados com *cetoprofeno*. Três pacientes foram a óbito. Os AINEs estavam sendo usados principalmente para condições gripais (26%) ou infecções otorrinolaringológicas (21%). *Ibuprofeno* foi consumido sem prescrição por 43% dos pacientes e prescrito nos demais, em combinação com tratamento antimicrobiano em um quarto dos casos. A duração mediana do tratamento foi de 3 dias (variação: 1 a 15 dias). A maioria dos pacientes não tinha nenhum fator de risco para infecção estreptocócica invasiva [2,3].

O papel dos AINEs na exacerbação de infecções é conhecido há muito tempo. AINEs podem mascarar sinais de infecção e, portanto, atrasar o início do tratamento antimicrobiano. AINEs devem ser evitados em pacientes com varicela, devido ao risco aumentado de complicações cutâneas bacterianas graves (fasceíte necrosante). Estudos recentes sugerem que AINEs podem promover a disseminação de infecções estreptocócicas

aumentando a liberação de um mediador envolvido na adesão dos estreptococos aos tecidos locais [2,3].

**NA PRÁTICA** Para dor ou febre, particularmente em infecções comuns, o fármaco de primeira escolha é o *paracetamol* em dose apropriada. No contexto de infecção, AINEs devem ser usados com parcimônia, dada sua associação observada com agravamento de infecções. Devem ser totalmente evitados em pacientes com varicela.

**Referências**
1. "NSAIDs: serious infections" Prescrire Int 2020; 29 (212): 44
2. ANSM "Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance - Formation restreinte expertise" 30 January 2024: 4-8.
3. Jonville-Bera AP et al. "Impact délétère d'un anti-inflammatoire non stéroïdien pris pour fièvre ou douleur aiguë en cas d'infection streptococcique" Therapies 2025; 80 (4): 424-428.

## **Antiepilépticos: osteoporose e fraturas** *(Antiepileptics: osteoporosis and fractures)*

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 80
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em março de 2025, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) relatou o caso de uma paciente do sexo feminino com cerca de 20 anos de idade, que desenvolveu osteoporose grave enquanto estava em tratamento com *eslicarbazepina* (Zebinix®). Ela havia tomado esse antiepiléptico de 2018 a 2020, e depois novamente a partir de 2022, na dose de 800 mg por dia. A partir de setembro de 2023, ela sofreu várias fraturas após crises epilépticas, e em janeiro de 2024 foi diagnosticada com osteoporose grave. Sugeriu-se o papel da *eslicarbazepina*. Nenhuma outra causa de osteoporose foi identificada [1].

A *eslicarbazepina* é semelhante à *carbamazepina* (Tegretol® ou outras marcas) e à *oxcarbazepina* (Trileptal® ou outras marcas). No início de 2025, o banco de dados de farmacovigilância da França continha 11 relatos de doença óssea metabólica associada à carbamazepina e 5 associados à *oxcarbazepina* [1].

Os pacientes com epilepsia correm risco de fraturas em decorrência de quedas e lesões associadas às crises convulsivas, de distúrbios neurológicos subjacentes e dos efeitos de determinados antiepilépticos que tanto comprometem o estado de alerta quanto apresentam risco de doença óssea metabólica. A doença óssea metabólica está principalmente associada aos antiepilépticos indutores enzimáticos, que aceleram o metabolismo da vitamina D. A sedação causada pelos antiepilépticos pode levar à redução da atividade física, o que também é um fator de risco para osteoporose [2].

**NA PRÁTICA** Quando os pacientes são tratados com um ou mais antiepilépticos indutores enzimáticos, deve-se prestar atenção especial aos fatores de risco de fragilidade óssea, de modo que medidas preventivas adequadas possam ser implementadas. A profilaxia farmacológica deve ser considerada, especialmente após a primeira fratura. A suplementação adequada de vitamina D pode ser necessária, particularmente se houver exposição insuficiente à luz solar [3].

**Referências**
1. ANSM - Comité scientifique permanent "Pharmaco-surveillance et bon usage. Formation restreinte Signal" Meeting on 18 February 2025: 12-13.
2. Pack AM et al. "Antiseizure medications and bone disease" UpToDate. www.uptodate.com, acesso em 27 de junho de 2025: 25 p.
3. "Fractures liées à une fragilité osseuse: prévention" Premiers Choix Prescrire, outubro de 2024: 6 p.

## **Clozapina: pneumonia e íleo grave** *(Clozapine: pneumonia and severe ileus*)

*Prescrire International* 2026; 35 (281): 131
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em 2024, vários estudos forneceram estimativas aprimoradas da incidência de efeitos adversos graves com *clozapina* (Leponex® ou outras marcas) [1,2].

Um estudo examinou a frequência de hospitalização por efeitos adversos com *clozapina* em comparação com outros fármacos neurolépticos. Usando um banco de dados de saúde canadense, duas coortes de pacientes que iniciaram tratamento com um neuroléptico entre 2008 e 2018 foram estabelecidas: uma consistiu em 45.616 adultos, acompanhados por uma média de 62 meses, e uma consistiu em 1.476 crianças acompanhadas por uma média de 54 meses [1].

Nos adultos, considerando os resultados para todos os neurolépticos juntos, houve 11.405 efeitos adversos levando à hospitalização. O risco foi maior com *clozapina* do que com os outros neurolépticos (hazard ratio 1,3; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,2-1,5). Os seguintes efeitos adversos foram registrados em pacientes adultos em uso de *clozapina*: pneumonia levando à hospitalização (em 9,9% dos pacientes), constipação (em 3,5%), neutropenia (em 0,49%), cardiomiopatia (em 0,35%) e miocardite (em 0,14%).

Nas crianças, novamente considerando os resultados para todos os neurolépticos juntos, houve 114 efeitos adversos levando à hospitalização, sem diferença entre *clozapina* e os outros neurolépticos. Os efeitos adversos da *clozapin*a que levaram à hospitalização foram pneumonia (em 3,1% dos pacientes), constipação (em 2,4%), neutropenia (em 0,20%), miocardite (em 0,14%) e cardiomiopatia (em 0,07%) [1].

Outro estudo foi realizado usando um banco de dados de saúde finlandês. Foi estabelecida uma coorte composta por 2.659 pacientes com esquizofrenia que haviam recebido pelo menos um reembolso por prescrição de *clozapina*, e um grupo controle de 1989 pacientes com esquizofrenia que haviam recebido pelo menos um reembolso por *olanzapina* (Zyprexa® ou outras marcas), mas nenhum reembolso por *clozapina*. A duração

mediana do acompanhamento foi de 12,7 anos. Comparados a pacientes em olanzapina, aqueles que consumiam *clozapina* tiveram um risco aumentado estatisticamente significativo de constipação e íleo, convulsões, epilepsia e prescrição de anti epilépticos, pneumonia, infecções do trato respiratório superior, infecções gastrointestinais ou infecções bacterianas não especificadas, neutropenia e febre, e diabetes tipo 2. Houve também um aumento estatisticamente significativo no risco de pneumonia e íleo fatais. Após 20 anos de exposição à *clozapina*, a incidência cumulativa de pneumonia foi de cerca de 30% e a de íleo de 5%, com aumento do risco de morte [2].

**NA PRÁTICA,** O risco de efeitos adversos graves associados à *clozapina* justifica monitoramento regular durante o tratamento. Além de neutropenia e miocardite, deve-se prestar atenção à constipação, que pode progredir para íleo, e às infecções do trato respiratório, que são os efeitos adversos da *clozapina* que mais frequentemente resultam em hospitalização.

**Referências**

1. Balbuena L et al. "Clozapine, relapse, and adverse events: a 10-year electronic cohort study in Canada" Br J Psychiatry 2024; online: 7 pages.
2. Partanen JJ et al. "High burden of ileus and pneumonia in clozapine-treated individuals with schizophrenia: A Finnish 25-year follow-up register study" Am J Psychiatry 2024; 181: 879-892 + suppl 26 pages.

## *Guselcumabe* (Tremfya®) para Psoríase em Placas, Artrite Psoriásica, Colite Ulcerativa e Doença de Crohn

*(Guselkumab (Tremfya) for Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis, Ulcerative Colitis and Crohn's Disease)*

*Worst Pills, Best Pills* de junho de 2026

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Nos últimos meses, o caro medicamento biológico injetável *guselcumabe* (TREMFYA®) tem sido frequentemente promovido em anúncios televisivos diretos ao consumidor. Em fevereiro de 2026, a Food and Drug Administration (FDA) enviou uma carta de advertência ao fabricante do guselkumab afirmando que um dos anúncios de televisão "é falso e enganoso". A carta da FDA destacou três alegações no anúncio e as classificou como "enganosas porque sugerem que 'muitas pessoas' ou '~1 em cada 2 pacientes' tratados com Tremfya® atingirão a remissão clínica em um ano e manterão sua remissão por dois anos, quando este não é o caso" [1].

**O que é o *guselcumabe* e quais são as evidências sobre sua segurança e eficácia?**

Em 2017, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o *guselcumabe* para tratar pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave que também eram candidatos a terapias alternativas, como outros medicamentos ou fototerapia [2]. Subsequentemente, a FDA aprovou indicações suplementares para adultos com artrite psoriásica ativa (2020) [3], colite ulcerativa moderada a gravemente ativa (2024) [4] e doença de Crohn moderada a gravemente ativa (2025) [5]. Em 2025, as indicações de *guselcumabe* para psoríase em placas e artrite psoriásica foram expandidas para incluir crianças com 6 anos ou mais que pesam pelo menos 88 libras (40 kg).

A Tabela resume os dados de ensaios clínicos em adultos que aparecem na bula aprovada pela FDA para o *guselcumabe* [16].

Aproximadamente 80%-90% das pessoas com psoríase têm psoríase em placas [6]. A psoríase em placas é uma condição autoimune caracterizada por células da pele hiperativas que produzem placas espessas que podem produzir prurido, sangrar e ser dolorosas. Cerca de 2,6% dos adultos nos EUA têm psoríase em placas [7]. Até 30% das pessoas com psoríase também desenvolvem uma condição relacionada conhecida como artrite psoriásica, que é caracterizada por inflamação das articulações [8].

Colite ulcerativa e doença de Crohn são doenças inflamatórias intestinais crônicas que associadas afetam cerca de 1 em cada 250 pessoas nos EUA [9]. Embora a doença de Crohn afete mais comumente o final do intestino delgado e o início do intestino grosso, ela pode causar inflamação em todo o trato gastrointestinal [10]. A colite ulcerativa normalmente causa inflamação no intestino grosso (cólon e reto). Tanto a colite ulcerativa quanto a doença de Crohn possuem componentes autoimunes [11].

**Guselcumabe**

O *guselcumabe* é um anticorpo monoclonal humano de uma classe de medicamentos conhecidos como antagonistas da anti-interleucina-23 (inibidores da IL-23). Acredita-se que os inibidores da IL-23 tratem doenças autoimunes ao bloquear uma das várias vias bioquímicas que ocorrem naturalmente envolvidas nas respostas imunológicas, incluindo aquelas que levam à proliferação de certas células do sangue e da pele [12,13]. O *guselcumabe* não é o primeiro medicamento a atuar nessas vias. Além disso, existem outros tratamentos, incluindo o *metotrexato* (Jylamvo®, Rasuvo®, Trexall®, Xatmep® e genéricos) e inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como o *adalimumabe* (Humira® e biossimilares) ou *infliximabe* (Remicade®, Zymfentra® e biossimilares).

O *guselcumabe* está disponível em seringas em dose única ou canetas injetoras [14]. Doses de 100-400 miligramas (mg) são autoadministradas por via subcutânea (logo abaixo da pele) no braço, abdome ou coxa; o medicamento também pode ser administrado como uma infusão intravenosa. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem certificar-se de que suas vacinações estão em dia (para minimizar a vulnerabilidade relacionada ao tratamento a vacinas vivas) e realizar testes de função hepática (um dos riscos relacionados ao tratamento é a hepatotoxicidade). A indução é tipicamente de três doses de 100 mg nas semanas 0, 4 e 8. A dose de manutenção é geralmente a mesma ou uma dose menor a cada 8 semanas sucessivas. Pessoas com artrite psoriásica podem continuar usando outros medicamentos, como o *metotrexato*. O tratamento com *guselcumabe* custa mais de US$ 13.000 por dose de 100 mg. [15].

**Tabela. Resumo dos Ensaios Clínicos que Comprovam a Eficácia do guselcumabe**

| Indicação (moderada-grave) | Nº de Ensaios / Nº de Participantes | Resumo dos Achados |
|---|---|---|
| **Psoríase em placas** | 2 / 1.443 | Às 16 semanas: pelo menos 70% dos usuários apresentaram melhora acentuada em comparação com menos de 9% dos usuários de placebo. Às 48 semanas: o *guselcumabe* foi superior ao *adalimumabe* para melhora acentuada (73% em comparação com 46%). |
| **Artrite psoriásica** | 2 / 1.120 | Às 24 semanas: pelo menos 12% - 19% dos usuários apresentaram melhora acentuada em comparação com 4% - 6% dos usuários de placebo. |
| **Colite ulcerativa** | 3 / 1.101 | Entre 12 e 44 semanas: 23% - 50% dos usuários apresentaram remissão clínica em comparação com 8% - 19% dos usuários de placebo. |
| **Doença de Crohn** | 3 / 1.081 | Às 12 ou 48 semanas: 47% - 65% dos usuários apresentaram remissão clínica em comparação com 15% - 20% dos usuários de placebo. |

*†Produtos de combinação de marca comercial foram excluídos.*

**Designado como Uso Limitado*

***Designado como Não Usar*

****A dose de 80 miligramas de sinvastatina é designada como Não Usar.*

Notavelmente, menos de 5% dos participantes nos ensaios clínicos que apoiam o *guselcumabe* eram de raça negra ou afro-americanos [17]. Nos EUA, os pacientes de raça negra têm menos probabilidade do que os brancos de receber tratamentos biológicos para psoríase e podem estar menos familiarizados com essas terapias [18].

**Segurança**

Para indicações psoriásicas, as reações adversas mais comuns do *guselcumabe* são infecção do trato respiratório superior, cefaleia, reações no local da injeção, dor articular, bronquite, diarreia, inflamação intestinal, infecções fúngicas e infecções por herpes simples [19]. Essas reações adversas foram evidentes em pelo menos 1% dos tratados. Os dados de segurança baseiam-se principalmente em 1.823 adultos com psoríase em placas moderada a grave, dos quais menos da metade consumiu o medicamento por um ano ou mais. As frequências salientes de reações adversas no grupo de tratamento foram taxas de 16 semanas de infecção do trato respiratório superior (*guselcumabe* 14,3%, *adalimumabe* 10,7% e placebo 12,8%), cefaleias (4,6%, 1,0% e 3,3%, respectivamente) e infecções por tinea ou herpes simples (1,1%, 0,0% e 0,0%-0,5%, respectivamente).

A maioria das reações adversas comuns encontradas para o *guselcumabe* como tratamento de psoríase também foi observada em ensaios do medicamento para colite ulcerativa e doença de Crohn [20]. Adicionalmente, o tratamento da colite ulcerativa com *guselcumabe* foi associado a fadiga, febre e erupção cutânea, e o tratamento da doença de Crohn foi associado a dor abdominal. No geral, essas reações adversas ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados para colite ulcerativa ou doença de Crohn. Para pacientes com colite ulcerativa, um ensaio descobriu que, até a semana 44, infecções graves ocorreram em 0,8% dos tratados com 100-200 mg de *guselcumabe* em comparação com nenhum dos tratados com placebo. O tratamento da doença de Crohn por 48 semanas em 330 participantes que receberam as doses mais altas estudadas de *guselcumabe* (indução de 400 mg, manutenção de 100-200 mg) mostrou taxas de dor abdominal de 12% a 14%, em comparação com 6,8% para o placebo, e taxas de fadiga de 2,6% a 3,5% em comparação com nenhum caso relatado para o placebo.

**O Que Você Pode Fazer**

Se você tem uma doença para a qual o guselcumabe é aprovado, converse com seu médico sobre as opções de tratamento. Embora o medicamento possa ajudar a aliviar os sintomas [21], ele pode causar reações adversas, especialmente o aumento do risco de infecções. Também existem alternativas menos dispendiosas, como fototerapia e vitamina D tópica para a psoríase, além de metotrexato e inibidores do TNF para outras condições tratadas com guselcumabe [22,23].

**Referências**


1. FDA Letter to Johnson & Johnson International, Inc. February 6, 2026. Disponível em: https://www.fda.gov/media/191066/download [acesso em: 10 abr. 2026].
2. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). July 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761061s000lbl.pdf [acesso em: 6 abr. 2026].
3. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). July 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761061s007lbl.pdf. [acesso em: 6 abr. 2026].
4. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). September 2024. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761061s021lbl.pdf. [acesso em: 6 abr. 2026].
5. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). September 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761061s026lbl.pdf. [acesso em: 7 abr. 2026].
6. Cleveland Clinic. Plaque psoriasis. April 25, 2022. Disponível em: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22842-plaque-psoriasis. [acesso em: 6 abr. 2026.
7. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, et al. Psoriasis prevalence in adults in the United States. JAMA Dermatol. 2021; 157(8): 940-946.

8.Harvard Health Publishing. Psoriatic arthritis. April 1, 2026. Disponível em: https://www.health.harvard.edu/bones-and-joints/psoriatic-arthritis-a-to-z. [acesso em: 6 abr. 2026].
9. Cleveland Clinic. Ulcerative colitis. November 5, 2023. Disponível em: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10351-ulcerative-colitis [acesso em: 6 abr. 2026].
10. Centers for Disease Control and Prevention. Crohn's disease basics. June 21, 2024. Disponível em: https://www.cdc.gov/inflammatory-bowel-disease/about/crohns-disease-basics.html . [acesso em: 6 abr. 2026].
11. Braverman J. Crohn's Disease: symptoms, causes, and treatment. WebMD. December 12, 2024. Disponível em: https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/crohns-disease/digestive-diseases-crohns-disease. [acesso em: 6 abr. 2026].
12. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). September 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761061s028s029lbl.pdf. [acesso em: 6 abr. 2026].
13. Naik PP. Adverse effects of anti-interleukin-23 agents employed in patients with psoriasis: A systematic review. Dermatology. 2022; 238(5): 886-896.
14. Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). September 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761061s028s029lbl.pdf [acesso em: 6 abr. 2026].
15. GoodRx. Tremfya, guselkumab, 1ml of 100mg/ml (1 injector). Disponível em: https://www.goodrx.com/tremfya. [acesso em: 13 abr. 2026].
16. Ibid.
17. Strober B, Coates LC, Lebwohl MG, et al. Long-term safety of guselkumab in patients with psoriatic disease: an integrated analysis of eleven phase II/III clinical studies in psoriasis and psoriatic arthritis. Drug Saf. 2024; 47(1): 39-57.
18.Takeshita J, Eriksen WT, Raziano VT, et al. Racial differences in perceptions of psoriasis therapies: implications for racial disparities in psoriasis treatment. J Invest Dermatol. 2019 Aug; 139(8): 1672-1679.e1.
19.Janssen Biotech. Label: guselkumab (TREMFYA). September 2025. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761061s028s029lbl.pdf . [acesso em: 6 abr. 2026].
20. Ibid.
21. Drugs for plaque psoriasis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2024; 1712: 66: 153-60.
22. Feldman SR, Bhutani T. Chronic plaque psoriasis in adults: overview of management. UpToDate. February 2026.
23. Cohen RD, Stein AC. Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults. UpToDate. February 2026.

## Infusão de ferro durante a gravidez: hipersensibilidade materna e impacto sobre o feto

*(Iron infusion during pregnancy: maternal hypersensitivity and impact on the fetus)*

*Prescrire International* 2026; 35 (281): 132

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em 2025, usando o banco de dados de farmacovigilância francês para o período 2020-2024, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) publicou uma análise de relatos de efeitos adversos ligados à administração intravenosa de ferro em gestantes [1].

97 relatos foram identificados, com aumento ao longo dos anos, de 18 casos em 2021 para 37 casos em 2024. Nos 75 casos em que o contexto foi especificado, o uso estava em conformidade com as recomendações da Autoridade Nacional de Saúde Francesa (HAS), conforme publicado em 2022 [1].

94 casos foram selecionados para análise. Os distúrbios ocorreram mais frequentemente durante ou dentro de 5 minutos após a infusão (70%), ocasionalmente durante a hora subsequente (13%) e apenas raramente além de 24 horas [1].

Eles consistiram em: 69 casos de hipersensibilidade materna aguda, 17 dos quais foram acompanhados de efeito sobre o feto (ritmo cardíaco anormal), e 5 dos quais exigiram cesárea de emergência; 1 óbito fetal; 1 caso de ritmo cardíaco fetal anormal sem qualquer efeito adverso sobre a mãe; 2 casos de distúrbios gastrointestinais; 2 casos de trombose venosa superficial; 1 caso de embolia pulmonar; 1 caso de hematoma retroplacentário; e 1 caso de exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado a fármaco [1]. 16 reações no local da injeção foram relatadas, mas não houve menção específica de extravasamento com descoloração prolongada da pele [1,2].

**NA PRÁTICA** Quando a deficiência de ferro em uma gestante anêmica justifica suplementação, a via oral geralmente é a melhor opção. Efeitos adversos gastrointestinais podem ser reduzidos garantindo que a dose seja dividida em duas ou três administrações por dia, tomadas durante ou logo após as refeições em vez de em jejum, e engolindo o ferro com o equivalente a um copo grande de água, em pé ou sentada [3]. Devido aos efeitos adversos potencialmente graves tanto para a mãe quanto para o bebê, o uso de ferro intravenoso deve ser restrito a situações excepcionais.

**Referências**

1. ANSM “Comité scientifique permanent Reproduction Grossesse et Allaitement - Utilisation du fer injectable chez la femme enceinte” session 18 March 2025: 3-5.
2. “Extravasation de fer: coloration de la peau, persistante même en l'absence de nécrose” Rev Prescrire 2016; 36 (397): 830.
3. “Anémie par carence en fer chez un adulte” Premiers Choix Prescrire, updated September 2022: 5 pages.

# Precauções

**Foco em diabetes e medicamentos para perda de peso** *(Focus on Diabetes and weight loss medications)*
*Worst Pills, Best Pills***.** Abril de 2026.
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Nesta edição do Worst Pills, Best Pills News, há quatro artigos sobre a *semaglutida* (Ozempic®, Rybelsus®, Wegovy®), um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), e *tirzepatida* (Mounjaro®, Zepbound®), um agonista dual do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do receptor de GLP-1.

A *semaglutida*, aprovada pela primeira vez pela Food and Drug Administration (FDA) em 2017, e a *tirzepatida*, aprovada pela primeira vez em 2022, são amplamente utilizadas para diabetes tipo 2, bem como para o controle de peso crônico por pessoas com obesidade ou sobrepeso. O Wegovy® foi aprovado pela primeira vez para perda de peso em 2021, e o Zepbound em 2023.

Um artigo revisa a *semaglutida;* outro artigo revisa a *tirzepatida*. O terceiro artigo revisa o Wegovy® para esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), uma doença hepática grave caracterizada por inflamação crônica e cicatrizes, uma indicação aprovada em 2025.

O quarto artigo relata um estudo de coorte de 2025 comparando a segurança gastrointestinal da *dulaglutida* (TRULICITY®, outro agonista do receptor de GLP-1), *semaglutida* e *tirzepatida* em adultos com diabetes tipo 2 [1]. O estudo descobriu que os medicamentos tinham perfis de segurança semelhantes para eventos adversos gastrointestinais graves, definidos como um composto de pancreatite aguda, doença biliar, obstrução intestinal, gastroparesia (retardo no esvaziamento do estômago) e constipação grave. As reações adversas mais comuns à *semaglutida* e à *tirzepatid*a são gastrointestinais. Além disso, como os medicamentos retardam o esvaziamento do estômago, eles podem afetar a absorção de medicamentos orais.

Anteriormente, o Health Research Group do Public Citizen classificou a família de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 como “de Uso Não Recomendado (Do Not Use), mais recentemente, em 2023 [2-4]. Com base nas evidências da época, estávamos preocupados com os benefícios da classe de medicamentos para diabetes tipo 2 e com os efeitos adversos graves.

Evidências mais recentes, no entanto, estabeleceram a eficácia da *semaglutida* e da *tirzepatida* para o diabetes tipo 2. As evidências também estabeleceram a eficácia dos medicamentos para o controle de peso crônico, em conjunto com uma dieta de baixas calorias e aumento da atividade física. Além disso, os medicamentos possuem indicações adicionais aprovadas pela FDA: Ozempic® para redução do risco de doenças cardiovasculares e renais em adultos com diabetes tipo 2, Wegovy® para redução do risco de doenças cardiovasculares em adultos com obesidade ou sobrepeso e para MASH, e Zepbound para apneia do sono moderada a grave em adultos com obesidade.

Embora os medicamentos GLP-1 devam ser tomados continuamente (talvez indefinidamente) para manter seus efeitos benéficos e existam preocupações de segurança importantes a serem consideradas, estamos removendo a designação como medicamentos de Uso Não Recomendado para *semaglutida, tirzepatida* e a classe de medicamentos GLP-1.

O Health Research Group do Public Citizen continua a recomendar que você evite medicamentos de uso não recomendado, como *semaglutida*, *tirzepatida* ou outros produtos de GLP-1 manipulados [5]. Medicamentos manipulados, independentemente de como são fabricados ou comercializados, estão sujeitos a um padrão regulatório inferior ao dos produtos aprovados pela FDA.

Em fevereiro de 2026, a FDA anunciou que estava tomando "passos decisivos para restringir os ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) de GLP-1 destinados ao uso em medicamentos manipulados não aprovados pela FDA que estão sendo comercializados em massa por empresas, incluindo a Hims & Hers e outras farmácias de manipulação, como alternativas semelhantes aos medicamentos aprovados pela FDA."

Como a agência "não pode verificar a qualidade, segurança ou eficácia" de medicamentos não aprovados, as ações regulatórias da FDA são urgentemente necessárias. Além disso, a FDA deve continuar sua repressão ao marketing ilegal de medicamentos GLP-1 manipulados. Em março de 2026, a FDA enviou 30 cartas de advertência a empresas de telessaúde por alegações sobre produtos de GLP-1 manipulados oferecidos em seus sites que a agência considerou "falsas ou enganosas".

Se você está tomando ou considerando tomar um medicamento GLP-1 para diabetes ou perda de peso, há coisas importantes que você deve saber, conforme discutido em um artigo recente no JAMA Internal Medicine. Primeiro, porque os medicamentos causam perda de músculo e gordura, sua dieta deve incluir proteína suficiente. Segundo, porque os medicamentos reduzem o apetite, refeições menores e lanches podem ser preferíveis, bem como carboidratos de digestão lenta, como batata-doce ou aveia. Terceiro, os efeitos adversos digestivos de náuseas e vômitos podem ser minimizados evitando alimentos ricos em gordura, incluindo frituras. Quarto, porque os medicamentos GLP-1 podem causar desidratação, beber líquidos suficientes a cada dia é importante: dois a três litros (8-12 copos) principalmente de água, mas também sopas, vegetais e frutas. Quinto, a restrição calórica extrema deve ser evitada em combinação com medicamentos GLP-1, pois isso pode levar à perda de peso excessiva, fadiga, desidratação e problemas renais. Finalmente, a melhor maneira de manter a perda de peso se você parar de tomar os medicamentos é continuar com as mudanças no estilo de vida, como atividade física regular e alimentação saudável, incluindo proteína adequada na dieta.

**Referências**

1. Crissafulli S, Alkabbani W, Paik JM, et al. Comparative gastrointestinal safety of dulaglutide, semaglutide, and tirzepatide in adults with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2026; 179(1); 1-11. doi: 10.7326/ANNALS-25-01724.Epub 2025 November 4, 2025.
2. "Do Not Use" type 2 diabetes gliptin drugs also raise risk of gallbladder inflammation. Worst Pill, Best Pills News. March 2023. [https://www.worstpills.org/newsletters/view/1521. [acesso em: 18 fev 2026]
3. Semaglutide (WEGOVY) for weight loss: substantial risks, including weight regain. Worst Pills, Best Pills News, August 2023 Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1545 [acesso em: 18 fev 2026].
4. Tirzepatide (MOUNJARO): Another diabetes drug seeking FDA approval for weight loss. Worst Pills, Best Pills News. October 2023. Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1558 [acesso em: 18 fev. 2026]
5. Compounded injectable *semaglutide* and *tirzepatide*: bad choices for any use. Worst Pills, Best Pills News. December 2024.

## Medicamentos que aumentam o risco de quedas *(Drugs That Increase the Risk of Falls)*

*Worst Pills, Best Pills*. Junho de 2026

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

À medida que as pessoas envelhecem, o risco de quedas aumenta. Embora as quedas nem sempre causem lesões, elas frequentemente resultam em problemas menores, como escoriações e hematomas, e podem levar a lesões mais graves, como fraturas de quadril ou traumatismos cranianos [1]. De fato, as quedas são a principal causa de lesões e óbitos relacionados a lesões entre adultos mais velhos nos Estados Unidos [2]. A cada ano, pelo menos um quarto dos adultos com 65 anos ou mais relata pelo menos uma queda, levando a aproximadamente 3 milhões de visitas ao pronto-socorro relacionadas a quedas e cerca de 1 milhão de hospitalizações relacionadas a quedas [3]. As quedas em idosos também podem contribuir para uma diminuição da qualidade de vida e uma maior probabilidade de institucionalização prematura.

O risco de quedas aumenta com o número de fatores de risco que uma pessoa possui. Os fatores de risco incluem histórico de quedas, dificuldades para caminhar ou dor nos pés, problemas de equilíbrio, fraqueza muscular, visão ruim ou perda auditiva e comprometimento cognitivo. Certas condições crônicas de saúde também são fatores de risco, incluindo artrite, doença de Parkinson, osteoartrite do joelho, diabetes e doenças cerebrovasculares ou cardiovasculares [4].

Outro fator de risco é o uso de certos medicamentos prescritos e de venda livre. De fato, muitos adultos mais velhos que sofrem lesões por queda utilizaram medicamentos conhecidos por aumentar o risco de queda [5]. Em geral, medicamentos que podem causar efeitos adversos, como sedação ou sonolência, fadiga, tempo de reação retardado, tontura, visão turva, desmaios, perda de equilíbrio, confusão ou hipotensão ortostática (queda súbita da pressão arterial ao levantar-se da posição sentada ou deitada) podem aumentar o risco de queda [6]. O risco de queda é ainda maior quando vários desses medicamentos são tomados concomitantemente (ao mesmo tempo), ou quando medicamentos ou doses são alterados.

Este artigo discute as classes de medicamentos mais associadas a um risco aumentado de quedas, especificamente antidepressivos, sedativos-hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos, anticonvulsivantes, certos medicamentos cardiovasculares, relaxantes musculares e opioides [7].

### Antidepressivos

Uma das classes de medicamentos mais comuns associadas ao risco aumentado de quedas são os medicamentos prescritos para depressão ou transtornos de ansiedade. Os antidepressivos podem causar sonolência, retardar o tempo de reação, prejudicar o equilíbrio e causar hipotensão ortostática, todos os quais podem levar a um risco aumentado de quedas [8,9]. Exemplos de tais medicamentos incluem antidepressivos tricíclicos, como a *amitriptilina* (apenas genérico), e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, incluindo *escitalopram* (Lexapro® e genéricos). Consulte a Tabela 1 (abaixo) para exemplos adicionais de antidepressivos orais que podem aumentar o risco de queda.

**Tabela 1. Exemplos de Antidepressivos Orais Que Podem Aumentar o Risco de Quedas [10,11]**

| Classe do Medicamento | Nome Genérico | Nome(s) Comercial(ais)† |
|---|---|---|
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) | citalopram* | Celexa® |
| | paroxetina* | Paxil®** |
| | sertralina* | Zoloft® |
| Antidepressivos tricíclicos | doxepina*** | Silenor® |
| | imipramina*** | Apenas genérico |
| | nortriptilina* | Apenas genérico |

**Designado como Uso Limitado pelo Public Citizen's Health Research Group.*

***Paroxetina em baixa dose (BRISDELLE®), aprovada apenas para o tratamento de ondas de calor decorrentes da menopausa, é designada como uso não recomendado pelo Public Citizen's Health Research Group.*

****Designado como uso não recomendado pelo Public Citizen's Health Research Group.*

**Benzodiazepínicos e fármacos Z**

Benzodiazepínicos, tais como *alprazolam* (Xanax® e genéricos), *clordiazepóxido* (Librium® e genéricos), diazepam (Diazepam Intensol® , Valium® e genéricos) e lorazepam (Ativan® , Lorazepam Intensol®, Loreev® XR e genéricos), são hipnóticos-sedativos geralmente aprovados para induzir ou manter o sono e para tratar ansiedade aguda [12-14]. Outra classe de hipnóticos — frequentemente chamada de fármacos Z — inclui *eszopiclona* (LUNESTA® e genéricos), *zaleplon* (genérico apenas) e *zolpidem* (Ambien®, Edluar® e genéricos). Fármacos Z são aprovados para alívio de curto prazo da insônia e possuem efeitos similares, porém de ação mais curta, do que os benzodiazepínicos [15]. Devido aos sérios riscos associados a esses fármacos, incluindo abuso e dependência, o Public Citizen's Health Research Group classifica todos os benzodiazepínicos (exceto o *alprazolam*, que pode ser usado para tratar o transtorno do pânico) e fármacos Z como medicamentos de "Uso Não Recomendado" para pessoas de qualquer idade.

Benzodiazepínicos e fármacos Z podem levar a efeitos adversos, como reações lentas, sonolência e equilíbrio prejudicado, aumentando o risco de queda.

**Antipsicóticos**

Outra classe de medicamentos prescritos que estão associados a um risco aumentado de quedas é a dos antipsicóticos, tais como *clorpromazina* (Sonazine® e genéricos), *flufenazina* (genérica apenas), *haloperidol* (genérico apenas) e *olanzapina* (Zyprexa® e genéricos) [16, 17]. Esses fármacos podem causar sedação, reflexos lentos, hipotensão ortostática ou perda de equilíbrio.

**Outras classes de medicamentos**

Outras classes de medicamentos que podem aumentar o risco de quedas incluem anti-histamínicos, como *difenidramina* (Benadryl® e genéricos); medicamentos anticonvulsivantes, incluindo *gabapentina* (Gralise®, Neurontin® e genéricos); certos medicamentos cardiovasculares, como *lisinopril* (Qbrelis®, Zestril® e genéricos); relaxantes musculares, como baclofeno (Fleqsuvy®, Ozobax® DS e genéricos) e opioides, incluindo *oxicodona* (Oxycontin®, Roxicodone®, Roxybond®, Xtampza® ER e genéricos) [18,19]. Veja a Tabela 2 para exemplos adicionais de medicamentos orais que podem aumentar o risco de queda.

**Tabela 2. Exemplos Adicionais de Medicamentos Orais Que Podem Aumentar o Risco de Quedas [20,21]**

| Classe do Medicamento | Nome Genérico | Nome(s) Comercial(ais)† |
|---|---|---|
| Anti-histamínicos | hidroxizina | Vistaril® |
| | prometazina* | Promethazine Plain® |
| Medicamento anticonvulsivante | carbamazepina | Carbatrol®, Epitol®, Equetro®, Tegretol®, Teril® |
| Medicamentos cardiovasculares | digoxina | Lanoxin® |
| | furosemida* | Apenas Genérico |
| Relaxantes musculares | ciclobenzaprina** | Amrix®, Tonmya® |
| | metocarbamol** | Atmeksi® |
| Opioides | hidrocodona | Hysingla® Er |
| | tramadol** | Conzipv |

*†Produtos de marca comercial combinados foram excluídos.*
**Designado como Uso Limitado pelo Public Citizen's Health Research Group.*
***Designado como Não Use pelo Public Citizen's Health Research Group.*

**Reduzindo o risco de quedas**

Todos os fatores de risco que contribuem para o risco de quedas (discutidos acima) devem ser abordados [22], embora isso possa nem sempre ser possível. Por exemplo, mesmo que um medicamento aumente o risco de queda, seu benefício ainda pode superar os riscos para alguns pacientes [23]. No entanto, existem meios eficazes para prevenir quedas. O exercício físico pode manter ou melhorar a força muscular e o equilíbrio [24]. Para pessoas com alto risco de queda e aquelas com histórico de quedas, o uso de calçados antiderrapantes ou o uso de bengala ou andador, se necessário, pode ajudar a minimizar o risco.

Criar um ambiente doméstico seguro é outra estratégia importante. Para melhorar a segurança, remova a bagunça, cabos soltos, tapetes ou degraus irregulares que possam levar a tropeços ou quedas. Certifique-se de que a casa esteja bem iluminada, instale corrimãos ou barras de apoio conforme necessário e use tapetes de banho antiderrapantes.

**O Que Você Pode Fazer**

Se você caiu ou quase caiu recentemente, discuta com seu médico quais podem ter sido os fatores contribuintes. Se você já caiu antes, tem maior probabilidade de cair novamente [25].

Mesmo que você não tenha caído, especialmente se tiver 65 anos ou mais, discuta regularmente com seu médico se os medicamentos ou doses que você está tomando podem aumentar seu risco de queda e se eles podem ser modificados. Não pare de tomar nenhum medicamento sem falar com seu médico primeiro.

**Referências**

1.Kiel DP. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. UpToDate. Atualizado em: 21 jan. 2026.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Older adult falls data. February 26, 2026. Disponível em: https://www.cdc.gov/falls/data-research/index.html [acesso em: 5 abr. 2026].
3. Centers for Disease Control and Prevention. Facts about falls. January 27, 2026. Disponível em: https://www.cdc.gov/falls/data-research/facts-stats/index.html [acesso em: 5 abr. 2026].
4. Kiel DP. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. UpToDate. Atualizado em: 21 jan. 2026.
5. Hart LA, Phelan EA, Yi JY, et al. Use of fall risk-increasing drugs around a fall-related injury in older adults: A systematic review. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(6): 1334-1343.
6. Mayo Clinic. Medicines that increase fall risk in older adults. January 30, 2025. Disponível em: https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/healthy-aging/in-depth/fall-risk/art-20572713. [acesso em: 5 abr. 2026].

7. Centers for Disease Control and Prevention. Fact sheet: Medications linked to falls. 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/steadi/media/pdfs/STEADI-FactSheet-MedsLinkedtoFalls-508.pdf [acesso em: 5 abr. 2026].
8. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf . [acesso em: 5 abr. 2026].
9. Haddad YK, Kakara R, Marcum ZA. A comparative analysis of selective serotonin reuptake inhibitors and fall risk in older adults. J Am Geriatr Soc. 2022; 70(5): 1450-1460.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Medications can be linked to injuries as we age. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/older-adult-drivers/media/pdfs/Medicine-Fact-Sheet.pdf. [acesso em: 5 abr. 2026].
11. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf [acesso em: 5 abr. 2026].
12. Centers for Disease Control and Prevention. Medications can be linked to injuries as we age. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/older-adult-drivers/media/pdfs/Medicine-Fact-Sheet.pdf . [acesso em: 5 abr. 2026].
13. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf. [acesso em: 5 abr. 2026].
14. 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.
15. Drugs that can be dangerous for older adults. Worst Pills, Best Pills News. July 2024. Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606 . [acesso em: 5 abr. 2026].
16. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf. [acesso em: 5 abr. 2026].
17. 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.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Medications can be linked to injuries as we age. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/older-adult-drivers/media/pdfs/Medicine-Fact-Sheet.pdf . [acesso em: 5 abr. 2026].
19. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf . [acesso em: 5 abr. 2026].
20. Centers for Disease Control and Prevention. Medications can be linked to injuries as we age. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/older-adult-drivers/media/pdfs/Medicine-Fact-Sheet.pdf. [acesso em: 5 abr. 2026].
21. National Health Service. Medication and falls: Key information for care home staff. Disponível em: https://www.ghc.nhs.uk/wp-content/uploads/F7.-Meds-that-can-cause-falls.pdf [acesso em: 5 abr. 2026].
22. Kiel DP. Falls: Prevention in community-dwelling older persons. UpToDate. Updated January 21, 2026.
23. Mayo Clinic. Medicines that increase fall risk in older adults. January 30, 2025. Disponível em: https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/healthy-aging/in-depth/fall-risk/art-20572713 . [acesso em: 5 abr. 2026].
24. Patient education: Preventing falls in adults (The basics). UpToDate. October 14, 2022.
25. Kiel DP. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. UpToDate. Atualizado em 21 jan., 2026.

## Agonistas de GLP-1 na gravidez: riscos pouco elucidados que justificam uma abordagem altamente cautelosa

*(GLP-1 agonists in pregnancy: poorly elucidated risks that warrant a highly cautious approach*)

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 75-77

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

*Dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida e tirzepatida* são todas teratogênicas e fetotóxicas em modelos animais. E em humanos? Este artigo resume os dados sobre a exposição intrauterina a agonistas de GLP-1 identificados por meio de nossa pesquisa bibliográfica. Esses fármacos aumentam o risco de malformações ou têm outras consequências fetais, neonatais ou obstétricas? E quais são os efeitos a longo prazo em crianças expostas intrauterinamente?

*Demaglutida, liraglutida, exenatida, dulaglutida e lixisenatida* são agonistas do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um hormônio de origem intestinal do grupo das incretinas. A *tirzepatida* é um agonista duplo de GLP-1 e polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Todos esses fármacos são miméticos de incretinas: eles retardam o esvaziamento gástrico, aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon. Elas também desempenham um papel na regulação do apetite no sistema nervoso central, por meio de sua ação nos receptores de GLP-1 no hipotálamo, que é responsável pela sensação de saciedade [1]. São usadas no diabetes tipo 2, e algumas também são usadas no sobrepeso e na obesidade [1-3].

O diabetes pré-gestacional, em particular o diabetes tipo 2, aumenta o risco de malformações no feto e o risco de óbito perinatal [4,5].

Um estudo utilizando dados de 2022 a 2023, da base de dados francesa APMO ("Acesso Antecipado e Medicamentos Caros"), mostrou que metade dos 6990 pacientes adultos que iniciaram o tratamento com *semaglutida* tinham menos de 49 anos de idade, e a maioria (65,8%) eram mulheres (a). O número dessas mulheres gestantes não é conhecido [6].

Quais são os principais dados sobre a exposição intrauterina a agonistas de GLP-1? Esses fármacos aumentam o risco de malformações ou têm outras consequências fetais, neonatais ou obstétricas? E quais são os efeitos a longo prazo em crianças expostas intrauterinamente?

Este artigo resume os principais dados identificados por meio da nossa pesquisa bibliográfica em 2025.

Dados em animais: todos os agonistas de GLP-1 são teratogênicos e fetotóxicos. Em estudos com animais, *dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida e tirzepatida* causaram malformações esqueléticas e viscerais em pelo menos duas espécies animais, às vezes em doses menores do

que as recomendadas para uso terapêutico. Crescimento fetal reduzido e ossificação atrasada também foram observados [1-3,7,8].

Em duas espécies animais, a semaglutida também causou malformações vasculares em fetos expostos a doses menores do que as recomendadas para uso terapêutico [8].

Em duas espécies animais expostas à exenatida, em doses mais altas do que as geralmente recomendadas para uso terapêutico, casos de fenda palatina e hérnia umbilical também foram observados entre a prole [3,7-11].

**Primeiro trimestre de gravidez e teratogenicidade: algumas coortes de mulheres expostas**. Um estudo de coorte utilizou dados de 3,5 milhões de gestações de 4 países nórdicos, EUA e Israel para investigar a prevalência de malformações entre os recém-nascidos vivos de mais de 50.000 gestantes com diabetes tipo 2, dependendo dos medicamentos hipoglicemiantes recebidos pela mãe, com a insulina como comparador. 938 mulheres foram tratadas com agonistas de GLP-1. Embora o uso de medicamentos hipoglicemiantes não insulínicos difira entre os países estudados, o uso de qualquer um desses medicamentos tem aumentado globalmente desde 2017, especialmente o uso de agonistas de GLP-1 [5].

Uma malformação foi relatada em cerca de 8% dos bebês expostos a um agonista de GLP-1 desde 3 meses antes da gravidez até o final do primeiro trimestre. Uma prevalência semelhante foi encontrada após a exposição à insulina. A prevalência de malformações em todas as 3,5 milhões de gestações foi de 3,7%. Malformações esqueléticas e viscerais não foram estudadas. O risco de malformações, incluindo malformações cardíacas, não pareceu ser maior com agonistas de GLP-1 do que com insulina. No entanto, como o estudo foi baseado em dados de recém-nascidos vivos, quaisquer abortos espontâneos ou eletivos não foram levados em consideração [5].

Esses dados são consistentes com os de um estudo de coorte mais recente, baseado principalmente em dados de saúde dos EUA fornecidos pela TriNetX, uma empresa que coleta dados de seguros de saúde e organizações de saúde. Este estudo incluiu cerca de 1.800 mulheres com diabetes que foram expostas a um agonista de GLP-1 durante o primeiro trimestre. Seus filhos não apresentaram maior risco de anomalias cardíacas ou renais do que os de mulheres não expostas a agonistas de GLP-1 durante a gestação [12].

Um estudo de efeitos adversos relatados à Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, afetando mulheres grávidas expostas a um agonista de GLP-1 (trimestre de exposição não especificado), identificou 354 desses casos até 2023. O número de casos por ano aumentou de 7 em 2012 para 123 em 2023. A idade mediana das mulheres envolvidas era de 36 anos (intervalo interquartil de 31 a 42 anos), e cerca de metade estava recebendo um agonista de GLP-1 para tratar o diabetes.

O agonista de GLP-1 mais frequentemente utilizado foi a liraglutida (em cerca de 42% dos casos), seguida pela *semaglutida* (30%) e *dulaglutida* (cerca de 15%). Uma análise de desproporcionalidade mostrou uma proporção estatisticamente significativa maior de relatos de aborto espontâneo com agonistas de GLP-1 do que com os outros fármacos na base de dados de farmacovigilância dos EUA, associados [13].

**Segundo e terceiro trimestres: sem dados**. Nossa pesquisa bibliográfica não identificou estudos sobre os efeitos da exposição intrauterina a agonistas de GLP-1 durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

**Efeitos na gravidez: dados limitados e inconsistentes**. No estudo de coorte acima mencionado, publicado em 2025, baseado em dados de saúde dos EUA, o risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia não se mostrou maior do que em mulheres com diabetes que não foram expostas a um agonista de GLP-1 [12].

Evidências conflitantes de baixo nível foram produzidas pela análise de desproporcionalidade acima mencionada, baseada em 354 casos de efeitos adversos relatados à FDA. Ela mostrou uma proporção estatisticamente significativamente maior de relatos de pré-eclâmpsia com agonistas de GLP-1 do que com os outros fármacos na base de dados de farmacovigilância dos EUA, combinados [13].

**Efeitos a longo prazo?** Dados os efeitos centrais dos agonistas de GLP-1, bem como seus efeitos psiquiátricos, como depressão e pensamentos ou comportamentos suicidas, a possibilidade de que esses fármacos possam afetar o desenvolvimento neuropsicológico de crianças expostas intrauterinamente deve ser considerada [2,14].

Nossa pesquisa bibliográfica não identificou estudos sobre os efeitos a longo prazo, e em particular os efeitos neuropsicológicos, da exposição intrauterina a agonistas de GLP-1.

**Como precaução, espere cerca de 1 a 2 meses após interromper um agonista de GLP-1 antes de iniciar uma gravidez**. Os agonistas de GLP-1 são teratogênicos em modelos animais. Estudos realizados em várias espécies animais sugerem que eles não são genotóxicos [3].

Dados humanos insuficientes estão disponíveis para avaliar os riscos do uso desses fármacos durante a gravidez. Como precaução, é aconselhável que as mulheres evitem engravidar enquanto esses fármacos, e quaisquer metabólitos ativos, permanecerem no corpo [15].

São necessárias 5 meias-vidas plasmáticas para eliminar cerca de 97% de um fármaco e 7 meias-vidas para eliminar 99% [15]. Alguns agonistas de GLP-1 têm uma meia-vida plasmática longa: cerca de 5 dias para *dulaglutida* e *tirzepatida*, e cerca de 7 dias para *semaglutida* [3].

É, portanto, prudente esperar pelo menos 1 mês após a última dose de *dulaglutida* ou *semaglutida* antes de iniciar uma gravidez, e 2 meses para *tirzepatida* [15].

**O conselho nos resumos europeus das características do produto (SmPCs) para semaglutida e tirzepatida é consistente com esses dados** [3,12]. Os SmPCs europeus para os outros agonistas de GLP-1 não mencionam quanto tempo esperar antes de iniciar uma gravidez [3,12].

Exposição paterna antes da concepção: dados escassos. Os agonistas de GLP-1 não são genotóxicos [3]. Nossa pesquisa bibliográfica não identificou estudos sobre os potenciais efeitos em crianças cujos pais foram expostos a um agonista de GLP-1 antes da concepção. Não se sabe se esses fármacos estão presentes no sêmen.

**NA PRÁTICA** No início de 2026, dados limitados estão disponíveis sobre as consequências da exposição intrauterina a agonistas de GLP-1. A teratogenicidade desses fármacos permanece incerta, porque as malformações observadas em estudos com animais, às vezes após exposição a doses menores do que as recomendadas para uso terapêutico, não foram especificamente investigadas em crianças expostas.

Incertezas permanecem, incluindo o risco de efeitos neuropsicológicos a longo prazo em crianças expostas a esses fármacos intrauterinamente, talvez apenas no início da gravidez.

Parece prudente que mulheres que recebem um agonista de GLP-1 usem contracepção eficaz. Contraceptivos hormonais orais devem ser evitados, devido ao risco de redução da eficácia contraceptiva nesta situação (ver quadro "Agonistas de GLP-1: cautela com o uso concomitante de contraceptivos hormonais orais ou fármacos com índice terapêutico estreito", ao lado). Também é útil informar as mulheres sobre os riscos e incertezas relacionados aos possíveis efeitos desses fármacos no feto.

Revisão produzida coletivamente pela Equipe Editorial: sem conflitos de interesse

a- A base de dados ApMO foi criada utilizando dados do sistema nacional de dados de saúde da França (SNDS), que contém dados de seguro de saúde e hospitalização franceses (ref 6).

**Pesquisa bibliográfica e metodologia**

Nossa pesquisa baseou-se em um escrutínio prospectivo contínuo da literatura na biblioteca Prescrire; consulta sistemática dos recursos Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation 12ª ed., Martindale The Complete Drug Reference e UpToDate; e buscas nas bases de dados Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents e Teris. Também pesquisamos as bases de dados Embase (1996-semana 29 de 2025) e Medline (1946-semana 3 de julho de 2025), e o site da organização CRAT, até 24 de julho de 2025. Os dados obtidos dessas fontes foram compilados, a fim de estimar, em particular, quantas gestantes nos estudos identificados foram expostas a cada fármaco em cada trimestre da gravidez, e então acompanhadas. Esta revisão foi preparada usando a metodologia padrão da Prescrire, que inclui verificação da escolha dos documentos e sua análise, revisão externa e múltiplos controles de qualidade.


1.Prescrire Editorial Staff *GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour?" Prescrire Int 2024; 33 (258): 103-105.
2.Prescrire Rédaction "Incrétinomimétiques agonistes du GLP-1: sémaglutice, tirzépatide, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2026
3.European Commission “SmPC- Mounjaro” 14 February 2025 + “SmPC Ozempic” 10 June 2024 + “SmPC-Trulicity” 23 July 2025 + “SmPC-Victoza” 19 November 2024 + “SmPC-Byetta” 27 June 2024 + “SmPC-Lyxumia” 19 April 2024
4.Prescrire Rédaction "Nouveau-nés de mères avec un diabète. Cohorte natio- nale : des risques quantifiés" Rev Prescrire 2018; 38 (421) : 853.
5.Cesta CE et al. "Safety of GLP-1 receptor agonists and other second-line anti- diabetics in early pregnancy" JAMA Intern Med 2024; 184 (2): 144-152 + conteúdo suplementar online: 21 p.
6. Haddy N et al. "Use of semaglutide (Wegovy) in adults in France: A nationwice drug utilization study BioDrugs 2025;39: 321-332.
7. US FDA "Full prescribing information-Ozempic~ September 2023 + *Full pre- scribing information-Mounjaro~ May 2025 + "Full prescribing information-Trulicity~ May 2O25 + "Full prescribing information-Victoza" May 2O25 + "Full prescribing information-Byetta"May 2025 + "Full prescribing information-Adlyxin~ May 2025.
8."Dulaglutida"+ "Exenatida"+"Lixisenatida"+"Liraglutida"+"Semaglutida" + "Tirzepatida" Em: "Reprotox" reprotox.org acessado em 24 de julho de 2025: 163 p.
9.“Dulagluticle"+ "Exenatide" + "Liraglutide" + "Lixisenatide" In: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams anc wilkins, Philaclelphia. OvicdSP platform [acesso em: 24 jul 2025: 8 p.
10."Exenatida"+"Lixisenatida". Em: "Teris Teratogen Information System"depts. washington.edu/terisdb acessado em 24 de julho de 2025: 2 p.
11.“Exenatide”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents” depts.washington.edu/terisdb accessed 24 July 2025: 1 page
12. Hanif M et al. "Eficácia e segurança do uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon durante o primeiro trimestre em mulheres grávidas com diabetes tipo 2" Am J Cardiol 2025; 246: 10-13.
13. Zhou J et al."The safety profile of usage of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in pregnancy: A pharmacovigilance analysis based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System" Br J Clin Pharmaco/2024: 9 pages.
14. Prescrire Editorial Staff "GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour (continued)" Prescrire Int 2025; 34 (271): 158-161.
15. Prescrire Editorial Staff "How long should one wait after stopping a drug before starting a pregnancy? Key principles to help answer this question without relying solely on the SPC"Prescrire /nt 2O22; 31 (24O): 211-212.


## **Agonistas de GLP-1: falha na colonoscopia** *(GLP-1 agonists: colonoscopy failure)*

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 77
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Miméticos de incretina da classe dos agonistas de GLP-1, como *semaglutida* (Ozempic®, Wegovy®), retardam o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal [1]. Eles aumentam o risco de aspiração de conteúdo gástrico durante a anestesia e a presença de resíduo gástrico visível durante a endoscopia digestiva alta [2]. Os resultados de uma revisão sistemática mostram que o tratamento com um agonista de GLP-1 também pode afetar a qualidade do preparo intestinal antes da colonoscopia [3].

Esta revisão identificou 5 estudos de coorte, incluindo um total de 10.833 pacientes que foram submetidos a preparo intestinal para colonoscopia, cerca de metade dos quais estava sendo tratada com um agonista de GLP-1. A maioria dos preparos

intestinais foi realizada usando uma solução de lavagem colônica contendo *macrogol*.

O preparo intestinal foi considerado inadequado no momento da colonoscopia em 10,6% dos pacientes tratados com um agonista de GLP-1, versus 4,6% daqueles no grupo controle: razão de chances (OR) 2,1; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,4-3,1. Este resultado permaneceu estatisticamente significativo quando a análise foi restrita aos 5.585 pacientes com diabetes (OR 1,9; IC95% 1,2-3) [3].

**NA PRÁTICA** O preparo intestinal inadequado frequentemente resulta na necessidade de repetir a colonoscopia. Para prevenir o preparo intestinal inadequado, seja o agonista de GLP-1 usado para tratar obesidade ou diabetes, é aconselhável interromper o tratamento antes da colonoscopia, por uma duração que leve em conta a meia-vida de eliminação plasmática do fármaco. Isso também reduzirá o risco de aspiração de conteúdo gástrico durante a anestesia geral.

**Referências**

1."Incretin-based hypoglycaemics (gliptins and GLP-1 agonists): intestinal obstruction" Prescrire Int 2020; 29 (216): 155.
2."GLP-1 agonists and anaesthesia: risk of aspiration of gastric contents" Prescrire Int 2024; 33 (261): 191.
3. Beran A et al. "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bowel preparation for colonoscopy: A systematic review and meta-analysis" Am J Gastroenterol 12 February 2025, accessed online.

## *Apixabana* (ELIQUIS®) mais seguro que *rivaroxabana* (XARELTO®) para tromboembolismo venoso

*(Apixaban (ELIQUIS) Safer than Rivaroxaban (XARELTO) for Venous Thromboembolism)*

*Worst Pills, Best Pills* de julho de 2026.

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Tromboembolismo venoso (coágulos sanguíneos nas veias) é um termo abrangente que inclui trombose venosa profunda (coágulos sanguíneos que ocorrem em veias profundas, tipicamente na perna) e embolia pulmonar (uma parte desprendida de um coágulo que interfere no fluxo sanguíneo nos pulmões). Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), como *apixabana* (ELIQUIS® e genéricos), *dabigatrana* (PRADAXA® e genéricos) e *rivaroxabana* (XARELTO® e genéricos), são uma alternativa à *varfarina* (JANTOVEN® e genéricos) para essas condições [1, 2]. No entanto, a segurança e eficácia comparativas de diferentes DOACs têm sido difíceis de avaliar porque os ensaios clínicos até agora não compararam diretamente esses medicamentos entre si [3]. Um estudo publicado na edição de março de 2026 do New England Journal of Medicine comparou a *apixabana* com a *rivaroxabana*, os dois DOACs mais comumente prescritos para tromboembolismo venoso agudo [4]. Embora os medicamentos tenham apresentado eficácia comparável durante três meses de tratamento, a apixabana foi associada a um risco significativamente menor de sangramento do que o da *rivaroxabana*.

**Contexto sobre tromboembolismo venoso**

Os sintomas mais comuns de trombose venosa profunda incluem edema, vermelhidão e dor no local afetado. Sintomas típicos de embolia pulmonar incluem dificuldade para respirar, dor no peito, desmaio e tosse com sangue [5]. Como o tromboembolismo venoso nem sempre causa sintomas, ele é subdiagnosticado [6]. Nos Estados Unidos, até 900.000 pessoas podem ser afetadas a cada ano, e ocorrem cerca de 60.000 a 100.000 óbitos [7].

Embora o tromboembolismo venoso possa afetar qualquer pessoa, algumas pessoas correm um risco maior [8]. Os fatores de risco incluem histórico familiar, idade avançada, lesões em uma veia, imobilidade prolongada, níveis elevados de estrogênio (devido à gravidez, terapia hormonal ou tratamentos anticoncepcionais), bem como certas condições de coagulação do sangue, como a anemia falciforme. As pessoas geralmente correm o maior risco de tromboembolismo venoso durante ou logo após a hospitalização, durante ou logo após a gravidez e durante o tratamento do câncer.

Para aqueles em alto risco, manter um peso saudável, manter-se ativo e usar meias de compressão são medidas importantes, embora os DOACs também sejam por vezes prescritos para evitar a formação de coágulos sanguíneos ou a recorrência do tromboembolismo venoso. Cerca de um terço das pessoas com tromboembolismo venoso terá uma recorrência dentro de 10 anos [9].

***Apixabana***

Em 2012, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou pela primeira vez a *apixabana* para diminuir o risco de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica (um coágulo sanguíneo alojado dentro de um vaso sanguíneo) em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular [10]. Posteriormente, a *apixabana* foi aprovada para tratar e reduzir o risco de recorrência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Em pacientes adultos submetidos a cirurgia de substituição de quadril ou joelho, a *apixabana* também é indicada para reduzir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A *apixabana* está disponível em doses de 2,5 ou 5 miligramas (mg) e é administrada duas vezes ao dia.

A bula da *apixabana* inclui um aviso em destaque (boxed warning) — o aviso mais proeminente da FDA — porque a descontinuação prematura de qualquer anticoagulante aumenta o risco de trombose, exceto quando o anticoagulante é descontinuado devido a complicações hemorrágicas [11]. Além disso, pacientes tratados com *apixabana* submetidos a certos procedimentos, como punção lombar, podem desenvolver hematomas epidurais ou espinhais (um acúmulo de sangue majoritariamente coagulado que se forma em um órgão, tecido ou espaço corporal), o que pode levar à paralisia de longo prazo ou permanente. O aumento do risco de sangramento é o risco à saúde mais importante associado a todos os anticoagulantes. É importante ressaltar que o nível de anticoagulação da *apixabana* não pode ser facilmente testado ou monitorado, e um antídoto seguro e eficaz para reverter os efeitos do medicamento não está disponível [12].

Com exceção da *apixabana*, o Health Research Group do Public Citizen classifica todos os DOACs como medicamentos de Uso

Não Recomendado (Do Not Use) porque suas preocupações com a segurança superam seus benefícios [13]. Com base em evidências recentes, conforme discutido na edição de abril de 2024 do Worst Pills, Best Pills News, designamos a *apixabana* como de Uso Limitado (Limited Use), uma designação reforçada pelo novo estudo.

**O novo estudo**

Em um ensaio prospectivo e aberto, 2.760 adultos com tromboembolismo venoso sintomático agudo foram randomizados para receber tratamento com *apixabana* (10 mg duas vezes ao dia nos primeiros sete dias, depois 5 mg duas vezes ao dia) ou *rivaroxabana* (15 mg duas vezes ao dia nos primeiros 21 dias, depois 20 mg por dia) [14]. O estudo foi parcialmente financiado pelos Canadian Institutes of Health Research.

Durante o período de teste de três meses, o sangramento clinicamente relevante, o desfecho primário, foi significativamente menor entre os participantes do grupo *apixabana* (3,3%) do que entre os do grupo *rivaroxabana* (7,1%) [15]. Para os desfechos secundários, não houve diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento. Por exemplo, o óbito por qualquer causa ocorreu em 0,1% daqueles no grupo *apixabana* e em 0,3% daqueles no grupo *rivaroxabana*. A taxa de eventos adversos graves não relacionados à trombose venosa ou ao sangramento foi semelhante entre o grupo *apixabana* (2,7%) e o grupo *rivaroxabana (*2,2%). O estudo também descobriu que o risco reduzido de sangramento associado à *apixabana* não comprometeu a eficácia do medicamento: o risco de tromboembolismo sintomático recorrente foi comparável entre os grupos *apixabana* (1,1%) e *rivaroxabana* (1,0%).

O ensaio excluiu alguns grupos de pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso, como pacientes com câncer e pacientes grávidas. Além disso, cerca de 90% dos participantes do ensaio eram brancos, e os dados foram coletados por apenas três meses. Como as doses iniciais e de manutenção de *rivaroxabana* são muito mais altas do que as da *apixabana*, não se sabe se as diferenças observadas no risco de sangramento persistiriam com o tratamento a longo prazo [16].

**O Que Você Pode Fazer**

Para tromboembolismo venoso agudo ou para reduzir o risco de recorrência, discuta com seu médico qual tratamento funcionaria melhor para você. *Apixabana* não é recomendada para certos pacientes, incluindo aqueles com válvulas cardíacas mecânicas, função renal gravemente prejudicada ou gestação [17].

**Referências**


1. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021; 160(6): e545-e608.
2. Lip GY, Stevens SM. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. UpToDate. Atualizado em 24 de março de 2026.
3. Moores LK. The COBRRA trial --- Ending the venous thromboembolism safety toss-up. N Engl J Med. 2026;394(11):1123-1124.
4. Castellucci LA, Chen VM, Kovacs MJ, et al. Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2026;394(11):1051-1060.
5. Cleveland Clinic. Venous thromboembolism. Atualizado em 22 de fevereiro de 2022. Disponível em: Disponível em: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22614-venous-thromboembolism [acesso em: 30 abr. 2026].
6. Centers for Disease Control and Prevention. About venous thromboembolism (blood clots). 5 de março de 2025. Disponível em: https://www.cdc.gov/blood-clots/about/index.html. [acesso em: 30 abr. 2026].
7. Centers for Disease Control and Prevention. Dados e estatísticas sobre tromboembolismo venoso. 27 de janeiro de 2025. Disponível em: https://www.cdc.gov/blood-clots/data-research/facts-stats/index.htm. [acesso em: 30 abr. 2026].
8. Centers for Disease Control and Prevention. About venous thromboembolism (blood clots). 5 de março de 2025. Disponível em: https://www.cdc.gov/blood-clots/about/index.html . [acesso em: 30 abr 2026].
9. Centers for Disease Control and Prevention. Data and statistics on venous thromboembolism. 27 de janeiro de 2025. Disponível em: https://www.cdc.gov/blood-clots/data-research/facts-stats/index.html [acesso em: 30 abr . 2026].
10. Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). Abril de 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/202155Orig1s039,s040lbl.pdf [acesso em: 30 abr. 2026].
11. Ibid.
12. Unsafe blood-thinner antidote andexanet (ANDEXXA) finally withdrawn. Best Pills, Worst Pills News. Junho de 2026.
13. The blood thinner apixaban (ELIQUIS): An update. Worst Pills, Best Pills News. Abril de 2024. Disponível em: https://www.worstpills.org/newsletters/view/1589 . [acesso em: 30 abr 2026].
14. Castellucci LA, Chen VM, Kovacs MJ, et al. Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2026;394(11):1051-1060.
15. Ibid.
16. Moores LK. The COBRRA trial --- Ending the venous thromboembolism safety toss-up. N Engl J Med. 2026;394(11):1123-1124.
17. Bristol-Myers Squibb. Label: apixaban (ELIQUIS). April 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/202155Orig1s039,s040lbl.pdf . [acesso em: 30 abr. 2026].


## Exposição intrauterina ao clomifeno: malformações e complicações obstétricas e perinatais

(*In-utero exposure to clomifene: malformations, and obstetrical and perinatal complications*)

*Prescrire International* 2026; 35 (280): 104-106

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

*Clomifeno* é usado para tratar infertilidade devido à disfunção ovariana. Após interromper o tratamento, leva cerca de 1 mês para o fármaco ser completamente eliminado do organismo. É teratogênico em animais. Neste artigo compilamos os principais dados sobre os efeitos adversos do *clomifeno* em crianças expostas in utero.

Infertilidade às vezes é causada por ovulação insuficiente ou ausente. A indução da ovulação pode ser usada nesta situação para promover a maturação de um folículo ovariano e a liberação de um oócito, com o objetivo de possibilitar a concepção natural [1].

Alguns fármacos induzem a maturação folicular agindo no hipotálamo ou na hipófise (ver "Exposição in utero à gonadorelina, em resumo", p. 105). É o caso do *clomifeno,* que tem efeitos tanto estrogênicos quanto antiestrogênicos. Seu principal efeito é bloquear a ação de feedback negativo dos estrogênios, ligando-se a receptores de estrogênio no hipotálamo. Quando usado para induzir ovulação, geralmente é administrado por via oral na dose de 50 ou 100 mg diariamente por 5 dias, do segundo ao quinto dia do ciclo menstrual (2,3). Este tratamento induz a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH), depois um pico de hormônio luteinizante (LH), a fim de desencadear a ovulação (4). Como o *clomifeno* tem meia-vida plasmática de cerca de 5 dias, leva cerca de 1 mês para ser completamente eliminado do organismo após a cessação do tratamento [1-3].

*Clomifeno* é teratogênico em animais, com alterações ósseas, cataratas e fenda palatina observadas em estudos em ratos e coelhos [2,3,5]. Em 2010, uma revisão sistemática de relatos de casos, estudos caso-controle e ensaios não randomizados relatou casos de defeitos do tubo neural e hipospádia em crianças cuja mãe havia sido tratada com *clomifeno,* e sugeriu um efeito teratogênico moderado [6,7].

O que mais se sabe agora sobre os efeitos adversos do clomifeno em crianças expostas in utero, por meio de erro de medicação, administração inadvertida durante o início da gravidez, ou antes da eliminação completa do fármaco?

Este artigo revisa os principais dados identificados por meio de nossa pesquisa bibliográfica no final de 2025.

**Risco geral de malformações: possivelmente ligeiramente maior**. Várias meta-análises, usando a plataforma online Metapreg, investigaram os efeitos do *clomifeno* em crianças expostas in utero no início da gravidez (a). Uma meta-análise de dois estudos de coorte e dois estudos caso-controle, incluindo um total de cerca de 2.300 crianças expostas in utero ao *clomifeno*, investigou malformações congênitas. A razão de chances (OR) foi de 1,2, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,98-1,40. Este resultado não é estatisticamente significativo, mas não descarta um ligeiro aumento no risco geral de malformações [8].

Em meados de 2024, uma breve comunicação de uma rede francesa relatou que 2.723 casos de malformações congênitas foram registrados no banco de dados nacional de farmacovigilância da França entre 1984 e 2021. Uma análise de desproporcionalidade mostrou uma proporção maior do que a esperada de relatos ligados ao *clomifeno* (36 relatos, incluindo 33 malformações maiores). Comparado com os relatos de malformações que não estavam ligados ao *clomifeno*, o risco de malformações (todos os tipos combinados) foi maior com *clomifeno:* razão de notificação proporcional (PRR) 2,3 (IC95% 1,9-2,7) (b) [9,10]. Estudos desse tipo fornecem evidências de baixo nível, porque são influenciados por fatores como o nível de motivação para enviar relatos espontâneos e o nível de exposição da população ao fármaco de interesse. Como tal, esse achado constitui apenas um sinal de segurança.

**Craniossinostose, atresia esofágica, defeitos cardíacos congênitos, hipospádia.** Duas outras meta-análises usaram o Metapreg para investigar as malformações congênitas relatadas em um estudo de coorte e dois estudos caso-controle. Elas incluíram um total de cerca de 2,000 crianças expostas in utero *ao clomifeno.* Em comparação com crianças não expostas, houve maior risco de craniossinostose (OR 2,0; IC95% 1,3-3,1) e atresia esofágica, com ou sem fístula traqueoesofágica (OR 2,4; IC95% 1,4-4,1). O estudo caso-controle que foi incluído em ambas as meta-análises mostrou associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de malformações e exposição in utero ao *clomifeno*, em comparação com crianças sem malformações maiores. Elas incluíram defeitos septais cardíacos (OR 1,6; IC95% 1,1-2,3), coarctação da aorta (OR 1,8; IC95% 1,1-3) e onfalocele (OR 2,2; IC95% 1,1-4,5) (8,11). 14 das 33 malformações maiores ligadas ao *clomifeno* registradas no banco de dados nacional de farmacovigilância da França envolveram o sistema urogenital, em particular hipospádia [9].

**O baixo peso ao nascer, abortos espontâneos**. No início de 2024, duas outras meta-análises Metapreg investigaram os efeitos perinatais do *clomifeno,* cada uma baseada em dois estudos de coorte (um dos quais foi incluído em ambas as meta-análises). Elas incluíram um total de cerca de 1600 crianças expostas in utero ao clomifeno. Em comparação com crianças não expostas, mostraram maior risco de baixo peso ao nascer (menos de 2,5 kg) (OR 1,4; IC95% 1,1-1,9) e baixo peso para idade gestacional (OR 1,5; IC95% 1,1-1,8). Um dos três estudos de coorte incluídos em ambas as meta-análises mostrou maior risco de aborto espontâneo nas 309 gestações expostas ao *clomifeno* do que em gestações não expostas (OR 1,8; IC95% 1,2-2,9) [8,12].

Gestação múltipla, complicações obstétricas, óbito perinatal, mesmo em gestações únicas. Dois outros estudos de coorte foram publicados que complementam os dados do Metapreg. Um grande estudo de coorte francês, usando o sistema nacional de dados de saúde francês (SNDS), incluiu um total de 31.934 gestações expostas ao *clomifeno* e investigou efeitos obstétricos e perinatais. Em comparação com mulheres não expostas, um risco aproximadamente 4 vezes maior de gestação múltipla foi encontrado em mulheres expostas ao *clomifeno* (OR 3,9; IC95% 3,7-4,1) [13]. Este é um risco conhecido dos procedimentos de indução da ovulação [1]. Também mostrou risco aumentado de: placenta prévia, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, ruptura prematura de membranas, parto cesáreo, parto prematuro, baixo peso para idade gestacional e óbito fetal. As diferenças foram todas estatisticamente significativas tanto para gestações únicas quanto para gestações múltiplas [13]. Um estudo de coorte australiano investigou óbitos perinatais entre 3853 gestações predominantemente únicas expostas ao *clomifeno*. O risco de óbito perinatal (incluindo natimorto) foi maior do que para gestações não expostas (OR 1,5; IC95% 1,2-2,1) [14]. Os resultados desses dois estudos de coorte, que foram estatisticamente significativos mesmo para gestações únicas, sugerem um papel direto para o *clomifeno,* possivelmente devido à sua atividade antiestrogênica, que poderia afetar o desenvolvimento placentário e fetal [13,14].

**Efeitos a longo prazo:** sem dados. O caso do *dietilestilbestrol* (DES) levanta a questão das consequências a longo prazo (câncer, etc.) da exposição in utero a um estrogênio sintético, embora a duração da exposição ao *clomifeno* seja mais curta. A exposição in utero a outros hormônios, como *hidroxiprogesterona*, também parece ter efeitos adversos a longo prazo (câncer) [15]. No entanto, nossa pesquisa bibliográfica não

identificou estudos sobre os efeitos a longo prazo da exposição in utero ao *clomifeno*.

**NA PRÁTICA** Esses dados e incertezas sobre as consequências da exposição in utero ao *clomifeno* devem ser levados em conta ao ponderar os danos e benefícios deste fármaco e ao escolher se deve ou não usá-lo para indução da ovulação.

Revisão produzida coletivamente pela Equipe Editorial: sem conflitos de interesse

©Prescrire Trecho de Rev Prescrire Dezembro 2025 Volume 45 N° 506 • Páginas 915-918

a- Metapreg (www.metapreg.org) é uma plataforma francesa, publicada em inglês, criada em 2020. Fornece acesso aos resultados de meta-análises de estudos epidemiológicos sobre os riscos associados ao uso de certos fármacos durante a gravidez. Essas meta-análises são atualizadas a cada 6 meses a 1 ano.

b- A razão de notificação proporcional (PRR) é definida como a razão entre a frequência com que um efeito adverso é relatado em relação a todos os relatos enviados sobre pacientes expostos ao fármaco de interesse e a frequência com que o mesmo efeito adverso é relatado em relação a todos os relatos enviados sobre pacientes que tomam outro fármaco. Um valor maior que 1 sugere que este efeito adverso pode ser causado pelo fármaco de interesse (ref 10).

**Pesquisa bibliográfica e metodologia**

A nossa pesquisa bibliográfica baseou-se na monitorização contínua da literatura realizada na biblioteca Prescrire, bem como na consulta sistemática de Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation 12ª ed. e Martindale The Complete Drug Reference, e em pesquisas sistemáticas nas bases de dados Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents e Teris. Também pesquisámos as bases de dados Embase (1996-semana 36 de 2025) e Medline (1946-semana 1 de setembro de 2025), e os websites das organizações ACOG, Agilio, AHRQ, ASRM committee opinions, BMJ Best Practice, Cngof, HAS, NICE e RCOG, até 11 de setembro de 2025. Esta revisão foi preparada utilizando a metodologia padrão da Prescrire, que inclui a verificação da seleção dos documentos e a sua análise, revisão externa e múltiplos controlos de qualidade.

1. Prescrire Rédaction "Les médicaments de la stimulation ovarienne. Tableauscopie concise pour s'y repérer" Rev Prescrire 2003; 23 (236): 120-123.
2. ANSM "RCP-Clomid" 1 July 2023.
3. US FDA "Full prescribing information-Clomid" July 2017.
4. "Clomifene". In Drugbank. drugbank.com accessed 23 September 2025: 18 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Check for pregnancy before prescribing clomifene" Prescrire Int 1999; 8 (41): 83.
6. Prescrire Rédaction "Pas de clomifène dans l'infertilité inexpliquée" Rev Prescrire 2011; 31 (335): 688.
7. Bhattacharya S et al. "Female infertility" BMJ Clin Evid 2010; online: 47 pages.
8. MetaPreg "Clomiphene". www.metapreg.org accessed 24 September 2025: 20 pages.
9. Araujo M et al. "Drug-induced congenital anomalies: Disproportionality analysis in the national pharmacovigilance database" Fundam Clin Pharmacol 2024; 38 (suppl1): 89-90 (poster PM2-033 + abstract).
10. Faillie JL "Case-non-case studies: principle, method, bias and interpretation" Therapie 2019; 74: 225-232.
11. Reefhuis J et al. "Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005" Hum Reprod 2011; 26 (2): 451-457.
12. Nehard R et al. "Postconceptional exposure to clomiphene citrate and congenital malformations: A cohort study" Drug Saf 2024; 47 (9): 883-894 + appendix and supplementary information: 22 pages.
13. Bourdon M et al. "Impact of clomiphene citrate on multiple gestation births and perinatal outcomes: a nationwide cohort study" Fertil Steril 2025; 124 (2): 334-343.
14. Moore V et al. "Clomiphene citrate medication for infertility and risk of stillbirth or neonatal death: a population-based cohort study" J Clin Endocrinol Metab 2025; 110 (7): 1818-1827.
15. Prescrire Editorial Staff "Children exposed to progestogens in utero: excess cancers?" Prescrire Int 2025; 34 (268): 74-75.

## Implantes contraceptivos de etonogestrel e obesidade: eficácia incerta no terceiro ano

*(Etonogestrel contraceptive implants and obesity: efficacy uncertain in the third year)*

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 80

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em 2025, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) relatou o caso de uma gravidez descoberta em uma mulher com cerca de 30 anos de idade, 32 semanas após sua última menstruação, apesar de um implante contraceptivo estar em uso [1]. O implante de *etonogestrel* (Nexplanon®) havia sido inserido cerca de 2,5 anos antes e ainda era palpável na face interna do braço [1]. A paciente apresentava obesidade, com índice de massa corporal (IMC) de 38 kg/m².

De acordo com os resumos das características do produto (RCPs) franceses e britânicos deste implante, o efeito contraceptivo está relacionado aos níveis plasmáticos de *etonogestrel*, que são inversamente relacionados ao peso corporal e diminuem com o tempo após a inserção. A experiência clínica em mulheres com maior peso corporal no terceiro ano de uso é limitada. Portanto, não se pode excluir que o efeito contraceptivo nessas mulheres, durante o terceiro ano de uso, possa ser inferior ao observado em mulheres de peso normal. Os profissionais de saúde podem, portanto, considerar a substituição antecipada do implante em mulheres com maior peso corporal [2]. A bula norte-americana destaca que os ensaios clínicos deste implante não incluíram mulheres cujo peso excedesse o "peso corporal ideal" em mais de 30% [3]. A bula aprovada na Suíça declara que, para mulheres com mais de 80 kg, "a experiência clínica é (…) limitada" [4].

**NA PRÁTICA** Em mulheres com obesidade, é prudente considerar que os implantes de *etonogestrel* são eficazes apenas durante 2 anos após a inserção. Além da redução da eficácia após esse período relativamente curto, ela também pode ser prejudicada pelo uso concomitante de indutores enzimáticos (incluindo erva-de-são-joão e melatonina). Há também o risco de migração do implante [5]. O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é uma alternativa testada e comprovada que não expõe as

pacientes a esses riscos, nem aos demais efeitos adversos dos progestagênios.

**Referências**

1.ANSM "Nexplanon 68 mg, implant pour usage sous-cutané (étonogestrel). Grossesse chez patiente obèse/Grossesse sur implant contraceptif" Compte rendu Comité scientifique permanent Pharmacosurveillance et bon usage, 18 February 2025: 8-9.
2. ANSM "RCP-Nexplanon", 28 de março de 2025 + MHRA "SmPC-Nexplanon", 14 de agosto de 2025.
3. US FDA "Full prescribing information-Nexplanon", setembro de 2023.
4. Compêndio Suíço "Informação profissional — Implante Implanon NXT", janeiro de 2024: 12 p.
5."Contraceptive implants containing etonogestrel: more cases of migration to the pulmonary artery, and pregnancies" Prescrire Int 2023; 32 (252): 246.

## Gliflozinas: hipovolemia, particularmente durante o primeiro mês de exposição.

*(Gliflozins: hypovolaemia, particularly during the first month of exposure)*

*Prescrire International* 2026; 35 (281): 131
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Em 2025, uma equipe japonesa publicou um estudo de caso-controle investigando o momento do risco hipovolêmico após o início do tratamento com *gliflozina* em pacientes com diabetes tipo 2 [1].

O estudo incluiu 1.200 pacientes, cada um dos quais atuou como seu próprio controle. Eles haviam recebido uma primeira prescrição de uma gliflozina, seguida por pelo menos 180 dias de tratamento e um episódio de hospitalização por hipovolemia, totalizando 1.334 episódios. Uma variedade de períodos de tempo foi comparada, com base no número de dias desde a primeira prescrição: Dias 1 a 30, Dias 31 a 90, Dias 91 a 180 e Dias 181 em diante. A duração mediana do tratamento com gliflozina foi de cerca de 2,5 anos [1].

Em comparação com um período não exposto de pelo menos um mês antes da primeira prescrição de gliflozina, o risco de hospitalização por hipovolemia aumentou ao longo de todo o período de exposição a uma gliflozina. Foi mais alto (cerca de 7 vezes maior) durante o primeiro mês (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 6-9). O pico de incidência foi entre o dia 21 e o dia 25 após a primeira prescrição. Análises adicionais mostraram que o risco aumentado foi independente da estação do ano [1].

*Gliflozinas* são inibidores de um transportador renal de glicose (o cotransportador de sódio-glicose-2, SGLT2). Elas aumentam a eliminação de glicose na urina, resultando em diurese aumentada, que pode levar à desidratação (2). A hipovolemia resultante pode, em particular, causar hipotensão e comprometimento renal [2].

**NA PRÁTICA** Em pacientes sendo tratados com gliflozinas, é importante antecipar, detectar e corrigir a desidratação. A pressão arterial e a função renal devem ser verificadas regularmente, levando em conta o risco aumentado de hipovolemia durante o primeiro mês de exposição.

**Referências**

1. Shikamura M et al. "Temporal risk patterns of severe hypovolemia associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A self-controlled case series study" Diabetes Obes Metab 2025; 27: 2584–2592.
2. "Gliflozines (anti-SGLT2)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2026.

## Gliflozinas: fimose e parafimose *(Gliflozins: phimosis and paraphimosis)*

*Prescrire International* 2026; 35 (279): 81
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

A glicosúria induzida pelas gliflozinas (inibidores de SGLT2) pode levar a infecções genitais, que são um fator de risco para fimose e parafimose [1].

Um estudo de coorte comparou a incidência de fimose e parafimose em pacientes adultos tratados com uma gliflozina versus controles que tinham diabetes, mas não foram expostos a gliflozinas [2].

Fimose refere-se a um orifício prepucial que é muito estreito ou insuficientemente elástico para permitir que a glande do pênis seja exposta. Em alguns casos, pode levar a ereções dolorosas, infecções do prepúcio ou da glande, ou infecções recorrentes do trato urinário [3,4]. Parafimose refere-se a um prepúcio retraído que não pode ser retornado à sua posição normal, cobrindo a glande do pênis [3,5].

10.671 homens expostos a uma gliflozina foram identificados usando um banco de dados britânico de pesquisa médica. A maioria deles tinha diabetes. Durante o ano anterior à data de inclusão, eles não haviam recebido uma gliflozina nem um diagnóstico de fimose ou parafimose [2].

Durante o primeiro ano de exposição a uma gliflozina, a incidência de fimose ou parafimose foi de cerca de 7 por 1.000, e após dois anos de exposição, a incidência cumulativa foi de cerca de 12 por 1.000 [2].

Nos homens que tinham diabetes, mas não foram expostos a uma gliflozina, a incidência anual variou de 1,3 a 2,3 por 1.000, dependendo do ano [2].

Em novembro de 2024, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) decidiu adicionar "fimose/fimose adquirida" à lista de efeitos adversos nos Resumos das Características do Medicamento (RCMs) para produtos contendo uma gliflozina [6].

**NA PRÁTICA** É importante informar os pacientes que tomam uma gliflozina que eles estão em risco aumentado de infecções genitais, fimose e parafimose. Também é importante explicar os sinais sugestivos de tais transtornos, que justificam atenção médica oportuna.

**Referências**

1.“Gliflozines (anti-SGLT2)” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2026.
2. EMA “Data analysis report. Incidence of phimosis and paraphimosis in patients treated with SGLT2 inhibitors” 8 de agosto de 2023: 22 p.
3. Forcer le décalottage du gland: inutile voire néfaste” Fiche Info-Patients Prescrire Maio 2023.
4.“Prépuces non rétractables. Résolution spontanée des adhérences, et souvent des phimosis” Rev Prescrire 2012; 32 (347): 684-686. 5. Diamond DA et al. “Paraphimosis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment” UpToDate. www.uptodate.com [acesso em: 4 de ago. 2025]: 27 p.
6. EMA “Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 25-28 November 2024” 24 de janeiro de 2025: 25.

## Ranibizumabe para administração intravítrea: dar preferência às seringas preenchidas

(*Ranibizumab for intravitreal administration: prefer pre-filled syringes*)
*Prescrire International* 2026; 35 (279): 68
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

Autorizações De Comercialização.

Opinião dos Editores de Prescrire

**Novos dados**

Os dados que fundamentam a autorização de comercialização de um fármaco são frequentemente escassos ou incompletos. Em alguns casos, os únicos dados disponíveis provêm de um ensaio não comparativo ou de resultados intermediários de um único ensaio comparativo, cujos resultados finais somente estarão disponíveis posteriormente. Por isso, é necessário buscar e avaliar regularmente novos dados sobre a eficácia e os efeitos adversos dos fármacos após sua introdução no mercado.

O balanço entre benefícios e danos de dois fármacos foi reexaminado nesta edição, à luz de novos dados de longo prazo: *trastuzumabe-ansetina* (Kadcyla®), em determinados tipos de câncer de mama (ver pp. 67-68), e *tirzepatida* (Mounjaro®), no tratamento do excesso de peso corporal. Para ambos os fármacos, os dados disponíveis no momento da autorização de comercialização não demonstravam que representassem um avanço tangível para os pacientes. Desde então, foram publicados novos dados de avaliação, mais detalhados. A análise independente, crítica e aprofundada desses dados realizada pela Prescrire sugere que o *trastuzumabe-entansina* representa um avanço terapêutico real para alguns pacientes, embora com certas limitações. O mesmo não se pode afirmar, até o momento, em relação à *tirzepatida*.

O valor terapêutico de um fármaco em relação às demais opções disponíveis não é imutável. O conhecimento científico evolui e, à medida que novos dados de longo prazo se tornam disponíveis, é importante reavaliar o valor terapêutico do fármaco — ou a ausência dele. Por isso, é essencial buscar ativamente novos dados sobre sua eficácia e seus efeitos adversos. É o que a Prescrire faz para ajudar os profissionais de saúde que desejam se manter informados e atualizar seus conhecimentos, em benefício dos pacientes.

**Pesquisa bibliográfica até 2 outubro 2025**

Em resposta à nossa solicitação de informação, a Roche nos forneceu informações publicadas e administrativas, além de um link para documentos administrativos disponíveis na internet.

1.Prescrire Editorial Staff “Pertuzumab before breast cancer surgery. Co-administered with trastuzumab: no benefit but more adverse effects” Prescrire Int 2017; 26 (184): 176-177.
2. Prescrire Editorial Staff “Trastuzumab emtansine (Kadcyla°) for breast cancer, after surgery” Prescrire Int 2021; 30 (225): 93.
3. EMA “RCM-Herceptin” 29 abril 2025 + “RCM-Kadcyla” 20 fevereiro 2025.
4. Sikov WM et al. “Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer” UpToDate. www.uptodate.com [acesso em: 1 out. 2025]: 22 p.
5.Geyer CE et al. “Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer” N Engl J Med 2025; 392 (3): 249-257 + apêndice suplementar + protocolo: 328 p.
6. Prescrire Rédaction “Trastuzumab emtansine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2026.

# Outros temas de farmacovigilância

## Preocupações relativas aos riscos à saúde pública associados a produtos de peptídeos não aprovados

*(Concerns regarding the public health risks associated with unapproved peptide products)*
*Administração de Produtos Terapêuticos (TGA)*, 19 de junho de 2026
https://www.tga.gov.au/news/media-releases/concerns-regarding-public-health-risks-associated-unapproved-peptide-products
Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2026;3(4)

TGA — Preocupações relativas aos riscos à saúde pública associados a produtos de peptídeos não aprovados (19 de junho de 2026)

Os líderes de saúde da Austrália estão cada vez mais preocupados com a crescente disponibilidade, promoção e uso de produtos peptídicos não aprovados na Austrália.

Relatórios recebidos pela Therapeutic Goods Administration (TGA), juntamente com dados de hospitalização de estados e

territórios, identificaram efeitos adversos graves associados ao uso de peptídeos não aprovados. Estes incluem:

- danos hepáticos

- reações alérgicas graves que exigem hospitalização, e

- inflamação e outras complicações de saúde que exigem atenção médica.

Produtos peptídicos não aprovados que não estão incluídos no Australian Register of Therapeutic Goods não foram avaliados pela TGA quanto à segurança, qualidade ou eficácia. Estes podem incluir produtos contendo BPC-157, GHK-Cu, TB-500, *retatrutida* e CJC-1295.

A TGA não tem supervisão sobre a composição dos ingredientes, padrões de fabricação ou a segurança e eficácia de produtos peptídicos não aprovados. Além disso, produtos falsificados são frequentemente projetados deliberadamente para imitar medicamentos genuínos, dificultando para os consumidores identificar produtos inseguros ou potencialmente nocivos.

Informações importantes relevantes para a segurança do consumidor permanecem desconhecidas, incluindo:

- como esses produtos são fabricados e se atendem aos padrões de qualidade apropriados

- se os produtos injetáveis são estéreis e produzidos sob condições assépticas

- como esses peptídeos agem no corpo humano, e

- a natureza, frequência e gravidade dos potenciais efeitos adversos.

Muitos desses produtos são fornecidos como pós ou injeções em frascos mal rotulados ou sem rótulo, tornando difícil ou impossível verificar seus ingredientes, ou a segurança de como foram fabricados. Isso apresenta riscos significativos adicionais à segurança do consumidor, incluindo potencial contaminação, incerteza de dosagem e exposição a substâncias desconhecidas ou nocivas.

A TGA observa que o aumento das importações, da promoção e da comercialização on-line desses produtos está contribuindo para uma crescente preocupação de saúde pública. À medida que aumenta o uso desses produtos não aprovados, surgem novas evidências de possíveis danos.

Professor Michael Kidd AO, Chief Medical Officer, afirma que "produtos peptídicos não aprovados representam um crescente risco para a saúde pública. Alguns desses produtos não foram submetidos a ensaios clínicos humanos suficientes e podem causar danos significativos. Os australianos não devem usar esses produtos e devem procurar aconselhamento de seu profissional de saúde de confiança."

A Dra. Amanda Cuss, Chief Medical Adviser interina, afirmou que "a TGA está monitorando e respondendo ativamente a possíveis casos de não conformidade com a *Therapeutic Goods Act 1989*, incluindo a importação, o fornecimento e a publicidade ilegais de produtos terapêuticos. Os produtos peptídicos não aprovados foram incluídos entre as áreas prioritárias de fiscalização da TGA. Quando é identificada uma não conformidade grave, a TGA pode adotar medidas regulatórias de acordo com sua estrutura de conformidade regulatória."

Os australianos são fortemente aconselhados a não comprar nem utilizar produtos peptídicos não aprovados, especialmente aqueles adquiridos on-line ou provenientes do exterior. Os consumidores devem buscar orientação de profissionais de saúde qualificados e utilizar apenas produtos fornecidos por farmácias australianas.

## Ministério da Saúde descontinua temporariamente estratégia atual de vacinação do Butantan contra dengue

*Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa*), 11 junho de 2026

https://www.unasus.gov.br/noticia/ministerio-da-saude-descontinua-temporariamente-estrategia-atual-de-vacinacao-do-butantan-contra-dengue

O Ministério da Saúde anunciou, nesta segunda-feira (8), a descontinuação temporária da atual estratégia de vacinação da Butantan-DV contra dengue. Com isso, o uso do imunizante fica paralisado para investigação de eventos raros inesperados e incompatíveis com o estudo clínico feito para a aprovação da vacina.

A medida, adotada por precaução e a partir de consenso entre o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ocorre após o registro de 42 casos com sinais de alerta, como dor abdominal intensa, vômitos persistentes e sangramentos. Dentre eles, três foram classificados como graves, incluindo dois óbitos. A identificação desses episódios foi feita pela farmacovigilância - procedimento padrão de monitoramento adotado sempre que um novo insumo desse topo passa a ser usado no Sistema Único de Saúde (SUS).

São eventos raros que correspondem a 0,008% de um total de 500 mil doses aplicadas até 30 de maio - e ainda não há resultado conclusivo sobre a correlação deles com a vacina.

"Essa descontinuidade tem um objetivo. Primeiro, trata-se de uma ação de precaução que deve sempre orientar quem respeita a vida e quem respeita a ciência, ainda mais quando estamos falando de vacinação. Segundo, ela permite que o Ministério da Saúde, a Anvisa e o Instituto Butantan aprofundem a investigação dos casos, em especial dos óbitos registrados, para os quais ainda não há informações suficientes que permitam estabelecer uma relação de causalidade com a vacina", destacou o ministro da Saúde, Alexandre Padilha.

A estratégia de vacinação com o imunizante do Butantan estava voltada a profissionais de saúde da Atenção Primária à Saúde e, de forma ampliada, para o público de 15 a 49 anos, de três

cidades – Botucatu/SP, Maranguape/CE e Nova Lima/MG – e da região de Araguaína em Tocantins. A ação teve início em janeiro deste ano.

**Vigilância**
A identificação de sinais de alerta após a introdução de uma vacina na rede de saúde segue protocolos internacionais de farmacovigilância.

Antes de ser incorporada ao SUS, a vacina Butantan-DV passou por todas as etapas de avaliação exigidas pelos órgãos reguladores, com resultados que demonstraram sua segurança e eficácia.

A decisão de suspender temporariamente a aplicação do imunizante foi tomada após discussão com o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (Cifavi) e pela Câmara Técnica de Assessoramento em Imunização (Ctai), instâncias compostas por representantes do Ministério da Saúde, da Anvisa e especialistas.

Cabe destacar que a medida não invalida a eficácia da vacina nem altera as evidências de proteção observadas até o momento. Quem já foi imunizado permanece protegido e a vigilância epidemiológica continua a acompanhar a população vacinada.

Para quem já recebeu a vacina, a orientação é observar o estado de saúde por 21 dias após a aplicação. Em caso de sintomas como febre, dor abdominal intensa, vômitos persistentes, sangramentos, tontura, sonolência excessiva, sinais de desidratação ou piora do estado geral, deve-se procurar atendimento médico imediatamente.

A partir de agora, as equipes de saúde irão reforçar a vigilância de pacientes vacinados que apresentem sintomas de dengue, com atenção especial para o reconhecimento de sinais de alarme e de gravidade. Também deverão intensificar a notificação de casos, acionar a vigilância local e garantir o encaminhamento imediato para atendimento clínico quando necessário.

**Combate à dengue**
O Ministério da Saúde mantém todas as demais estratégias de combate à dengue em operação, com o objetivo de reduzir a circulação do vírus, prevenir casos graves, diminuir hospitalizações e evitar óbitos.

Até o fim de maio deste ano, o país registrou queda de 94% no número de casos em relação ao mesmo período de 2024. Foram 365 mil casos prováveis, bem abaixo dos 5,8 milhões contabilizados no mesmo intervalo de 2024. Em relação aos óbitos, a redução foi de 97%, com registro de 178 óbitos em 2026 e, mais de 6,3 mil em 2024.

Entre as medidas estratégicas adotadas pelo Ministério da Saúde estão o fortalecimento da vigilância epidemiológica, o monitoramento contínuo dos casos suspeitos e confirmados, a identificação e eliminação de criadouros do mosquito Aedes aegypti, campanhas permanentes de conscientização da população e o apoio técnico e financeiro aos estados e municípios para ações de controle vetorial.

O Ministério também mantém a distribuição de inseticidas, larvicidas e equipamentos para as equipes locais de vigilância, além da capacitação contínua de profissionais de saúde para o diagnóstico precoce e o manejo adequado dos pacientes. Outra frente importante é o monitoramento laboratorial dos sorotipos circulantes do vírus da dengue, permitindo respostas mais rápidas diante do aumento da transmissão em determinadas regiões.

A participação da população continua sendo fundamental para o controle da doença. A recomendação é eliminar recipientes que possam acumular água parada, manter caixas d'água devidamente fechadas, limpar calhas, descartar corretamente resíduos e permitir o acesso dos agentes de combate às endemias quando necessário.

**Perguntas e Respostas**
**Por que a vacina contra a dengue do Instituto Butantan está sendo descontinuada?**
O Ministério da Saúde descontinuou temporariamente a atual estratégia de aplicação da vacina Butantan-DV por precaução. Foram aplicadas 501 mil doses em profissionais de saúde da Atenção Primária, que atuam na linha de frente do SUS, e em pessoas de 15 a 59 anos dos municípios de Nova Lima (MG), Maranguape (CE) e Botucatu (SP), além da região de Araguaína (TO). O sistema de monitoramento da vigilância epidemiológica funcionou e detectou um sinal de alarme que precisa ser melhor investigado. A decisão vai permitir investigações mais aprofundadas para avaliar os sinais e não invalida a eficácia da vacina (o estudos clínicos apontaram eficácia geral de 65% e de 80,5% para casos graves).

O Ministério da Saúde agiu com base em dados concretos do sistema de farmacovigilância — não em rumores, associações infundadas ou pressão política. É o oposto do negacionismo: ciência sendo aplicada em tempo real, com transparência.

O SUS segue oferecendo imunização contra a dengue para crianças e adolescentes de 10 a 14 anos com a vacina Qdenga, produzida no Japão e oferecida na rede pública desde 2024. Cerca de 8 milhões de doses já foram aplicadas no Brasil, com impactos visíveis no controle da doença.

**Qual foi o problema encontrado?**
Foi detectado um sinal de alarme gerado pela farmacovigilância da rede de saúde. De 501 mil pessoas que tomaram a vacina, foram registrados 42 casos de reações raras e inesperadas (correspondente a 0,008% do total) que não haviam sido identificados nos estudos clínicos nem previstos em bula. Também foram identificados três casos graves, dos quais dois evoluíram para óbito. Nenhum deles ocorreu nas três cidades e região onde a vacinação foi ampliada para a população.

Não se pode afirmar que os óbitos foram causados pela vacina, mas considerou-se um sinal de alerta que justifica uma investigação aprofundada. Serão verificadas possíveis comorbidades, fatores de risco e outras situações que possam ter contribuído para os óbitos.

**Como foi o processo de aprovação da vacina?**
O Instituto Butantan trabalhou no desenvolvimento da vacina por aproximadamente 20 anos, tendo licenciado a tecnologia-semente do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH). Foram realizados estudos clínicos de fase 1, 2 e 3, conforme os protocolos vigentes. Mais de 11.000 voluntários foram vacinados e acompanhados por 5 anos para verificação de eficácia e segurança. Com esses dados, a Anvisa autorizou a produção e comercialização da vacina em dezembro de 2025.

A vacina apresentou eficácia geral de 65% contra a doença e eficácia de 80,5% para casos mais graves.

**A vacina é segura?**
De mais de 500.000 doses aplicadas, os efeitos raros e inesperados apareceram em 0,008% das pessoas que receberam a vacina. A vacina passou por todas as etapas exigidas antes de ser aprovada: desenvolvimento pré-clínico e clínico com 11.000 pessoas vacinadas, estudos de segurança, imunogenicidade e eficácia, incluindo acompanhamento de até 5 anos das pessoas vacinadas.

A vacina não deixa de ser segura quando um sinal é detectado. Trata-se de um alerta que precisa ser investigado com mais profundidade. Essa identificação após a aplicação faz parte do processo e está sendo analisada com todo o rigor.

Por isso, o monitoramento contínuo é essencial, e funciona.

**Quem já tomou a vacina corre risco?**
Quem tomou a vacina está protegido contra os quatro tipos de dengue: a decisão não invalida a eficácia da vacina. As vacinas, assim como quaisquer outros medicamentos, não estão isentas de eventos raros e inesperados. O risco identificado é raro. Mais de 90% das pessoas vacinadas não apresentaram efeitos colaterais após a vacinação. A grande maioria dos efeitos relatados são leves e moderados, desaparecendo depois de alguns dias.

A recomendação continua a mesma para quem se vacinou: observar o estado de saúde por até 21 dias após a dose. Procure atendimento imediatamente se apresentar febre, dor abdominal intensa, vômitos persistentes, sangramentos, tontura, sonolência excessiva, sinais de desidratação ou piora do estado geral.

Após 21 dias não há mais componente ativo da vacina detectável no organismo.

**Quais os efeitos adversos mais comuns?**
Conforme a bula da vacina, os efeitos adversos esperados em parte dos vacinados são: dor de cabeça, dores no corpo, dor nos olhos, manchas na pele, cansaço extremo, coceira, enjoo, sensibilidade à luz e calafrios

Muito raramente foram detectados casos semelhantes à dengue com febre.

**Isso significa que a estratégia de vacinação falhou?**
Não. Pelo contrário. A identificação dos casos mostra que os mecanismos de monitoramento e segurança das vacinas funcionam e conseguem detectar rapidamente possíveis sinais de alarme.

**Houve problema no armazenamento ou na aplicação da vacina?**
Não há evidências de falhas no armazenamento, transporte ou aplicação das doses. Essas hipóteses continuam sendo verificadas durante as investigações.

**O que será feito com as doses que já estão nos postos de saúde?**
As vacinas não devem ser descartadas ou destruídas. Elas devem permanecer armazenadas na rede de frio até que a investigação seja concluída.

**As vacinas continuam sendo importantes?**
Sim. As vacinas continuam sendo uma das principais ferramentas para prevenir doenças e salvar vidas. A investigação de um possível evento adverso raro e inesperado demonstra que o sistema de vigilância está funcionando.

Segundo a OMS, vacinas salvaram 154 milhões de vidas nos últimos 50 anos, cerca de 3 milhões por ano. No Brasil, as vacinas ajudaram a erradicar poliomielite (paralisia infantil) e a rubéola e, no caso do sarampo, o país está livre da doença.

**Quando haverá uma decisão sobre a retomada da vacinação?**
A decisão dependerá dos resultados das investigações em andamento. O Ministério da Saúde e a Anvisa divulgarão novas orientações assim que houver conclusões técnicas suficientes. A Anvisa terá um painel de especialistas para aprofundar a investigação epidemiológica sobre esta vacina.

**Qual é o cenário atual da dengue no Brasil em 2026?**
Neste ano, até 30 de maio (SE 21), o Brasil registrou uma redução de 97% nos óbitos e de 94% nos casos prováveis em relação ao mesmo período de 2024.

Porém, a dengue segue como a maior endemia do país. As vacinas continuam sendo armas fundamentais nesse enfrentamento, e vão ajudar a alcançar resultados ainda melhores.

**Se a pessoa tomou a primeira dose da vacina, não pode tomar a segunda?**
Depende de qual vacina foi aplicada.

Qdenga® (Takeda): são necessárias duas doses, com intervalo de três meses. Quem tomou a primeira dose deve receber a segunda na data prevista para completar a proteção.

BUTANTAN-DV (Instituto Butantan): é uma vacina de dose única. Quem recebeu essa vacina já concluiu o esquema vacinal com uma única aplicação.

Verifique no cartão de vacinação qual vacina foi administrada.

**Por que a Qdenga não foi ofertada para toda a população?**
O Ministério da Saúde comprou todas as doses disponibilizadas pelo fabricante. No entanto, a produção da vacina ainda é limitada. Embora a vacina tenha sido aprovada pela Anvisa para pessoas de 4 a 60 anos, a disponibilidade limitada de doses tornou necessária a definição de um público-alvo prioritário para sua utilização no SUS. Essa definição é baseada nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, na disponibilidade de vacinas e no cenário epidemiológico brasileiro. Atualmente, a vacinação é destinada a crianças e adolescentes de 10 a 14 anos, faixa etária que concentra um número significativo de hospitalizações por dengue.