

FEBRASGO

Comissão de Direitos Humanos e Legislação Participativa – Senado Federal

Regulação Sanitária, Farmácias de Manipulação de Estéreis e a Proteção à Saúde da Mulher no Brasil

Audiência Pública – CDH | 30 de junho de 2026

Profa. Dra. Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Diretora de Defesa e Valorização Profissional – FEBRASGO
Ginecologista-Obstetra | Doutorado FMUS | Professora de Ginecologia – UFPI/EBSEH

Estrutura da Apresentação

1. Quem somos – FEBRASGO e nossa missão

2. O problema regulatório: medicamentos estéreis manipulados

3. Evidências de risco: o que os dados mostram

4. O mito do 'mais natural': a verdade farmacológica

5. Contexto internacional: como outros países regulam

6. Novas drogas sem pesquisa: ausência de fases clínicas

7. Farmácias de manipulação de estéreis: onde está a falha

8. Posição da FEBRASGO e demandas ao Legislativo

9. Propostas concretas para atualização normativa da ANVISA



1

Quem Somos

Missão institucional e compromisso com a saúde da mulher

FEBRASGO — Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

- Maior federação de ginecologia e obstetrícia do Brasil, com mais de 60 anos de atuação
- Reúne associações estaduais em todos os Estados e DF e mais de 16.000 ginecologistas-obstetras filiados
- Missão: promover, proteger e defender a saúde da mulher em todas as fases da vida
- Mantém posicionamento contrário ao uso de implantes hormonais manipulados desde 2017
- Atuação ativa junto à ANVISA, Ministério da Saúde, AMB e mais de 40 sociedades científicas parceiras

Posição contrária desde

2018

Sociedades científicas parceiras

+ 40

Casos adversos no VIGICOM

+ 257

Mortes relatadas na plataforma

2 óbitos

09 Novembro: Uso de “chip” hormonal para “ficar em forma” preocupa médicos

2017

Novembro: Comissão Nacional Especializada de Climatério da Febrasgo se posiciona contrária ao **implante de gestrinona**, de anticoncepção e CNE de endometriose contrárias ao uso de **implantes manipulados**

2018-
2021

21 Dezembro Carta das Sociedades Médicas à **ANVISA**. Pedido público de providências quanto ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil

2023

25 Março: Febrasgo apoia **nota da AMB sobre “Hormonologia”**

03 Abril: Febrasgo participa de **Fórum sobre o Uso de Esteroides Androgênicos Anabolizantes, organizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM)**

12 Junho: Reunião sobre o **VIGICOM com a AMB**

22 Agosto: FEBRASGO, SBEM, ABESO participam **de audiência no Ministério da Saúde com o Secretário Adriano Massuda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES** e apresentam a **Proposta de Resolução contra os implantes hormonais manipulados**

2024

Agosto: Divulgação da plataforma VIGICOM:

23 Agosto: O Ofício Febrasgo, em conjunto com outras sociedades médicas, é protocolado na ANVISA com a Proposta de Resolução

23 de Agosto: Comunicação conjunta das Sociedades Médicas sobre a proposta de Resolução Protocolada na ANVISA

09 Setembro: Início campanha #AprovaAnvisa



Carta das Sociedades Médicas à ANVISA

Pedido público de providências quanto ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil

Ao Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Ilmo. Dr. Antônio Barra Torres.

Nos últimos anos, a população brasileira vem sendo exposta à uma alarmante e crescente utilização indevida de implantes hormonais. Esses implantes, frequentemente contendo esteroides anabolizantes, são divulgados e prescritos como parte de estratégias que fazem apologia a um corpo perfeito e a um suposto estilo de vida saudável.

A aplicação desses implantes está atrelada a um viés altamente comercial, sendo vendidos nos próprios consultórios médicos como “chip da beleza”, tratamento da menopausa, antienvelhecimento, para redução da gordura corporal, para aumento da libido e da massa muscular. A prescrição desses agentes está banalizada e disseminada, com divulgação livre nas redes sociais, sem o devido respaldo ético e científico da Medicina Baseada em Evidências.

Os implantes hormonais não são aprovados para uso comercial e produção industrial pela ANVISA (exceto o etonogestrel – Implanon – aprovado como anticoncepcional). São manipulados, não possuem bula ou informações adequadas de farmacocinética, eficácia ou segurança. Os desfechos a longo prazo são desconhecidos.

Os implantes hormonais podem conter inúmeras substâncias, embora normalmente sejam compostos por testosterona ou por gestrinona, um progestágeno com efeito androgênico. Combinações contendo estradiol, oxandrolona, metformina, ocitocina, outros hormônios e NADH também são produzidas.

21 Dezembro 2023 – Carta das Sociedades Médicas à ANVISA. Pedido público de providências quanto ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil

Carta às Sociedades Médicas

Em 21 de Dezembro de 2023, um grupo de sociedades médicas, incluindo a Febrasgo, enviou uma carta à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) solicitando providências em relação ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil.

Preocupação com o Uso Indiscriminado

A carta expressava a **preocupação das sociedades médicas** com o aumento do uso indiscriminado de implantes hormonais e efeitos adversos observados em número crescente

Pedido de Providências

As sociedades médicas solicitaram à ANVISA que tomasse medidas para regularizar o uso de implantes hormonais no país, garantindo a segurança e a saúde da população.

1

2

3

12 Setembro 2024 – Febrasgo e Sociedades apoiadoras solicitam audiência na ANVISA para discussão da Nota Técnica



São Paulo: +55 (11) 5575-4999

Rio de Janeiro: +55 (21) 24.87.6356

www.febrasgo.org.br



Gestão 2024 / 2027

Maria Celeste Osório Wender
Presidente

Agnaído Lopes da Silva Filho
Diretor Científico

Marcelo Luis Steiner
Diretor Financeiro

Roseli Mielko Yamamoto Nomura
Diretora Administrativa

Lia Cruz Vaz da Costa Damasio
Diretora de Defesa e Valorização Profissional

Maria Auxiliadora Budib
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Oliméio Barbosa de Moraes Filho
Vice-Presidente
Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do Espírito Santo Alves Pereira
Vice-Presidente
Região Norte

Sergio Podgac
Vice-Presidente
Região Sudeste

Alberto Trapani Junior
Vice-Presidente
Região Sul

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PRÉSIDÊNCIA
CNPJ 34.932.899/0002-62
Av. Brigadeiro Luiz Antônio, 3421 – Sala 903
São Paulo, SP – Brasil – CEP 01420-001

SECRETARIA EXECUTIVA
CNPJ 34.932.899/0001-01
Av. das Américas, 8445 – Sala 719
Rio de Janeiro, RJ – Brasil – CEP 22795-081

OF.PRES.FEB.077/2024

São Paulo, 12 de setembro de 2024.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Ilmo. Dr. Antônio Barra Torres

Diretor-Presidente

REFERÊNCIA: Solicitação de audiência para discussão da proposta de resolução protocolada na ANVISA.

Senhor Diretor-Presidente,

A Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO acusa o recebimento da **NOTA TÉCNICA nº 92/2024/SEI/GGMED/DIREZ/ANVISA**, referente ao processo nº 25351.815359/2024-19 e que trata da manifestação sobre a proposta de Resolução à ANVISA sobre proibição da fabricação, importação, manipulação, comercialização, distribuição, armazenamento, transporte e propaganda de drogas com ação hormonal em tipos farmacológicos, combinações, doses ou vias não registradas na ANVISA em todo território nacional.

Preliminarmente, em nome de todas as sociedades médicas signatárias, a FEBRASGO agradece e parabeniza a ANVISA pela celeridade e eficiência da resposta, bem como pela atenção formalmente e tecnicamente dispensada a esse importante tema.

Compreende-se a necessidade de cumprimento de todos os trâmites formais para a efetivação de uma resolução e reitera-se que não há objetivo de dispensa dos mesmos, mas uma proposta concreta de contribuição civil, técnica e científica em relação a esse gravíssimo problema de saúde pública nos devidos encaminhamentos institucionais. Cabe à ANVISA, formalmente, avaliar a proposta e verificar a aplicabilidade de cada artigo sugerido.

13/09/2024, 18:17

E-mail de Febrasgo - SEI - Confirmação de Peticionamento Eletrônico (Processo nº 25351.815359/2024-19)



Tatiana Mota <gerencia@febrasgo.org.br>

SEI - Confirmação de Peticionamento Eletrônico (Processo nº 25351.815359/2024-19)

1 mensagem

SEI <naoresponda_sei@anvisa.gov.br>
Responder a: SEI <naoresponda_sei@anvisa.gov.br>
Para: gerencia@febrasgo.org.br

12 de setembro de 2024 às 11:09

:: Este é um e-mail automático ::

Prezado(a) Tatiana Valeria de Souza Mota,

Este e-mail confirma a realização do Peticionamento Eletrônico do tipo Intercorrente no SEI-ANVISA, no âmbito do processo nº 25351.815359/2024-19, conforme disposto no Recibo Eletrônico de Protocolo SEI nº 3172526.

Caso no futuro precise realizar novo peticionamento, sempre acesse a área destinada aos Usuários Externos no SEI-ANVISA destacada em seu Portal na Internet ou acesse diretamente o link a seguir: https://sa.anvisa.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=usuario_externo_logar&id_orgao_acesso_externo=0

ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

ATENÇÃO: As informações contidas neste e-mail, incluindo seus anexos, podem ser restritas apenas à pessoa ou entidade para a qual foi endereçada. Se você não é o destinatário ou a pessoa responsável por encaminhar esta mensagem ao destinatário, você está, por meio desta, notificado que não deverá rever, retransmitir, imprimir, copiar, usar ou distribuir esta mensagem ou quaisquer anexos. Caso você tenha recebido esta mensagem por engano, por favor, contate o remetente imediatamente e em seguida apague esta mensagem.

Sociedades participantes da campanha #AprovaAnvisa



Sociedades participantes da campanha #AprovaAnvisa



Sociedades participantes da campanha #AprovaAnvisa

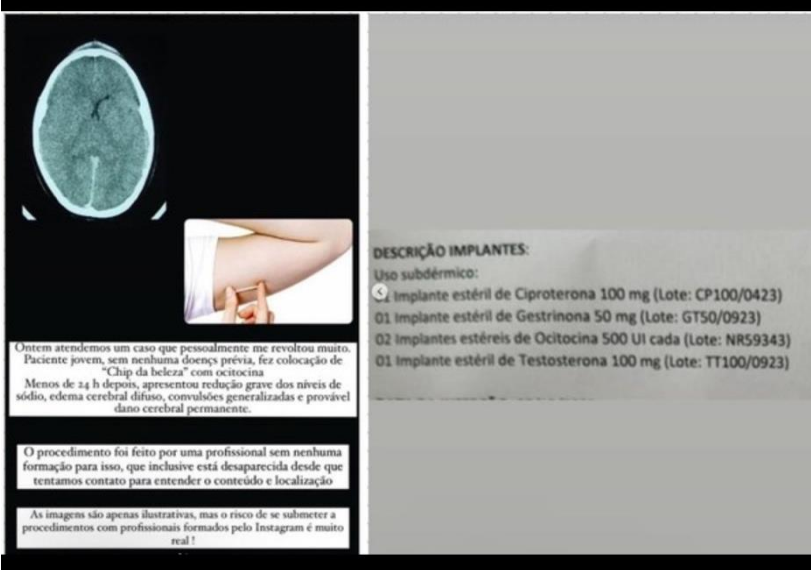


'Chip da beleza' com ocitocina: implante hormonal 'turbinado' leva jovem para UTI; veja os riscos

Ocitocina passou a ser usada em 'chips da beleza' com a promessa de ajudar no emagrecimento. Médicos alertam que não há comprovação de benefícios e uso representa um risco à saúde.

Por **Poliana Casemiro**, g1

15/12/2023 05h03 · Atualizado há 6 meses



Ontem atendemos um caso que pessoalmente me revoltou muito. Paciente jovem, sem nenhuma doença prévia, fez colocação de "Chip da beleza" com ocitocina. Menos de 24 h depois, apresentou redução grave dos níveis de sódio, edema cerebral difuso, convulsões generalizadas e provável dano cerebral permanente.

O procedimento foi feito por uma profissional sem nenhuma formação para isso, que inclusive está desaparecida desde que tentamos contato para entender o conteúdo e localização.

As imagens são apenas ilustrativas, mas o risco de se submeter a procedimentos com profissionais formados pelo Instagram é muito real!

DESCRIÇÃO IMPLANTES:
Uso subdérmico:
01 Implante estéril de Ciproterona 100 mg (Lote: CP100/0423)
01 Implante estéril de Gestrinona 50 mg (Lote: GT50/0923)
02 Implantes estéreis de Ocitocina 500 UI cada (Lote: NR59343)
01 Implante estéril de Testosterona 100 mg (Lote: TT100/0923)

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.915, DE 18 DE OUTUBRO DE 2024



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 18/10/2024 | Edição: 203-B | Seção: 1 - Extra B | Página: 1

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/4ª Diretoria/Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.915, DE 18 DE OUTUBRO DE 2024

O GERENTE-GERAL DE INSPEÇÃO E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e o art. 6º, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

Art. 1º Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no ANEXO.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

anexo

1. Empresa: Farmácias de manipulação - CNPJ:

Produto - Apresentação (Lote): IMPLANTES HORMONAIIS MANIPULADOS (LOTES: N/A);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 1437010/24-7

Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização: Suspensão - Comercialização, Manipulação, Propaganda, Uso

Motivação: Evidências fornecidas pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia de complicações relacionadas a segurança dos implantes hormonais manipulados, em desacordo com o item 2.3 do Anexo I - Boas Práticas de Manipulação em Farmácias da RDC 67 de 2007. Esta medida preventiva se aplica a todas as farmácias de manipulação. Esta medida preventiva está fundamentada no art. 7º da Lei nº 6.360/1976.

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.



feita quando alguma empresa solicita o registro de um medicamento e apresenta os dados clínicos.

Fiscalização

A Anvisa tem conduzido investigações e realizado ações a respeito do assunto, como a emissão de notas técnicas, desde meados de 2021. Em 23/12/2021, foi publicada a RE 4.768, que proibiu a propaganda, ao público em geral, da substância gestrinona e de produtos (industrializados ou manipulados) com esse fármaco, por ferir o parágrafo 1º do artigo 58 da Lei 6.360/1976, o artigo 36 da RDC 96/2008 e o item 5.14 da RDC 67/2007.

Já em 2022, a Agência colocou em prática o programa de monitoramento de farmácias de manipulação de produtos estéreis, por meio do qual 18 farmácias foram inspecionadas. Na ocasião, 11 estabelecimentos apresentaram algum aspecto insatisfatório, sendo quem em seis casos houve interdição parcial. Por meio desse programa, em relação à manipulação de hormônios em produtos estéreis, foi publicada a RE 4.079, em 13/12/2022, determinando o recolhimento e a suspensão da comercialização, da distribuição e do uso de lotes de produtos hormonais estéreis manipulados por uma farmácia.

A fiscalização de farmácias de manipulação ocorre como uma atividade de rotina realizada pelas Vigilâncias Sanitárias (Visas) locais dos estados e municípios. O monitoramento do programa da Anvisa se concentrou nos produtos estéreis que possuem um perfil de exigência técnica bastante alto.



municípios. O monitoramento do programa da Anvisa se concentrou nos produtos estereis que possuem um perfil de exigência técnica bastante alto.

Alerta

A área de monitoramento da Agência também publicou um alerta em que destaca que implantes hormonais para fins estéticos e de desempenho podem ser prejudiciais à saúde, além de não haver comprovação da sua segurança e eficácia para essas finalidades.

No alerta, a Anvisa destaca que implantes hormonais têm sido manipulados por farmácias magistrais para fins estéticos, tratamento de fadiga ou cansaço e sintomas da menopausa. Entre os hormônios utilizados, estão principalmente a gestrinona, a testosterona e a oxandrolona, substâncias controladas que fazem parte da lista C5 (anabolizantes) da Portaria/SVS 344/1998.

Entre as principais complicações observadas em pacientes que fazem uso desses implantes manipulados, estão: elevação do colesterol e de triglicerídeos no sangue (dislipidemia), hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e arritmia cardíaca. Além disso, também pode ocorrer crescimento excessivo de pelos em mulheres (hirsutismo), queda de cabelo (alopecia), acnes, alteração na voz (disfonia), insônia e agitação.

Atenção! Implantes hormonais popularmente conhecidos como "chips da beleza" não foram submetidos à avaliação da Agência e não existem produtos semelhantes devidamente registrados para fins estéticos, tratamento de fadiga ou cansaço e sintomas da menopausa. A utilização de implantes hormonais sem registro na Anvisa pode trazer graves riscos à saúde.

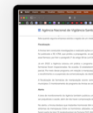
[Confira o alerta na íntegra.](#)

Veja a [Resolução](#) publicada na Edição Extra do Diário Oficial da União na sexta-feira (18/10).

Categoria

Saúde e Vigilância Sanitária

Tags: [fiscalização](#) [suspensão](#) [hormônios implantáveis manipulados](#) [alerta](#)



RESOLUÇÃO RE nº 4.353, de 21 de novembro de 2024,
Complementada pelo Despacho nº 163

VIGENTE

1. Apenas implantes contendo Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) registrados e aprovados pela ANVISA podem ser manipulados.
2. A prescrição deve incluir obrigatoriamente o Código Internacional de Doenças (CID) da condição clínica a ser tratada.
3. Finalidades como estética, ganho de massa muscular e desempenho esportivo estão proibidas para implantes hormonais.
4. É obrigatório o preenchimento de um Termo de Consentimento/Esclarecimento, em três vias, assinado pelo médico, paciente e responsável técnico da farmácia.

Esclarecimento Sobre Riscos

A ANVISA reforça que a utilização de implantes hormonais manipulados pode estar associada a diversos riscos à saúde. Estudos recentes apontam complicações como alterações cardiovasculares, disfunções hepáticas e efeitos neuropsiquiátricos. Por isso, é imprescindível que os profissionais de saúde realizem uma avaliação criteriosa antes de prescrever tais terapias, assegurando-se de que não existam alternativas comerciais registradas e disponíveis para o tratamento.

Termo de Consentimento

O Termo de Consentimento/Esclarecimento, conforme descrito no Despacho nº 163, é obrigatório e deve ser preenchido da seguinte forma:

TERMO DE RESPONSABILIDADE/ESCLARECIMENTO REFERENTE AO USO DE IMPLANTES HORMONAIS MANIPULADOS

Eu, Dr(a). _____, registrado(a) no Conselho Regional de Medicina do Estado ___ sob o número _____, sou o(a) responsável pelo tratamento do(a) paciente _____, com diagnóstico de _____ (CID _____).

Informei ao(à) paciente os riscos envolvidos, incluindo eventos adversos cardiovasculares, hepáticos, neuropsiquiátricos e outros descritos.

Declaro que esta prescrição visa tratar uma condição clínica sem alternativas terapêuticas disponíveis.

Assinatura do médico: _____

Data: __/__/__

Assinatura do paciente: _____

Data: __/__/__

Notificação de Eventos Adversos

A ANVISA estabelece a obrigatoriedade da notificação de qualquer evento adverso relacionado ao uso de implantes hormonais manipulados por meio do sistema VigiMed. Essa prática é essencial para o monitoramento contínuo da segurança dos pacientes e para a identificação de possíveis irregularidades no processo de manipulação.

Implantes hormonais manipulados

The image shows a presentation slide on the left and a video call window on the right. The slide is titled 'Parte 3 / Argumentos Técnicos - A' and discusses the 'Não Existe Nenhuma Necessidade Não Atendida que Justifique a Manipulação de GLP-1 e implantes hormonais'. It features logos for SBEM, febrasgo, and AMB. The slide content includes a section on 'Posição das Sociedades Médicas' with a list of points, a 'Conclusão' section, and a 'Petição DICOI' reference. The video call window shows a woman in a meeting titled 'Reunião Gabinete'.

SBEM **75** **febrasgo** **AMB**

PARTE 3 / ARGUMENTOS TÉCNICOS — A

Não Existe Nenhuma Necessidade Não Atendida que Justifique a Manipulação de GLP-1 e implantes hormonais

POSIÇÃO DAS SOCIEDADES MÉDICAS

Finalidade da manipulação magistral:

- Atender necessidades terapêuticas específicas: ajuste de dose, formulações pediátricas, doenças raras sem alternativa industrial

Realidade para GLP-1:

- Não há na literatura médica paciente com diabetes ou obesidade para o qual o GLP-1 industrializado seja inadequado e o manipulado ofereça vantagem
- Mercado brasileiro já dispõe de: Mounjaro®, Ozempic®, Wegovy®, Extensior®, Poviztra®, Olire®, Lirux® e Rybelsus®
- Mercado brasileiro já dispõe das terapias hormonais validadas.

O mercado magistral para GLP-1 e implantes hormonais não atende demanda terapêutica legítima

A proibição não deixa nenhum paciente desassistido

CONCLUSÃO — A manipulação de GLP-1 e implantes hormonais não preenche uma lacuna regulatória

Petição DICOI (12/set/2025): Este argumento foi formalmente protocolado pela SBEM e AMB em petição de setembro de 2025. A ANVISA não respondeu formalmente até hoje.

Reunião Gabinete

A reunião foi conduzida pelo **diretor-presidente da Anvisa, Leandro Pinheiro Safatle**, e contou com a presença das representantes da **FEBRASGO, Dra. Maria Celeste Osório Wender, presidente da entidade**, e **Dra. Lia Cruz Vaz da Costa Damásio, diretora de Defesa e Valorização Profissional**.

Para a Dra. Lia, a participação direta da Anvisa no debate reforça a importância do tema e a necessidade de atenção aos riscos envolvidos. “É muito importante a participação presencial do presidente da Anvisa, que se mostrou bastante preocupado com os dados relacionados à manipulação inadequada de substâncias presentes em medicações antiobesidade e em implantes hormonais manipulados, pelos riscos que essas práticas podem trazer à saúde”, afirmou.

Na ocasião, Leandro Pinheiro Safatle informou que a Anvisa deverá intensificar as ações de fiscalização e adotar medidas regulatórias no curto prazo. Também destacou a importância da participação ativa da FEBRASGO e da SBEM na construção dessas medidas.

Representando a SBEM, estiveram presentes integrantes da diretoria da entidade: Dr. Neuton Dornelas, presidente; Dra. Karen de Marca, presidente eleita para o biênio 2027/2028; Dra. Flavia Maia, secretária-geral; Dr. Fabio Moura, tesoureiro; Dra. Marise Lazaretti Castro, diretora científica; e Dr. Clayton Macedo, diretor de Comunicação.



Implantes hormonais manipulados

febrasgooficial

...



FEBRASGO e SBEM participam de reunião com a Anvisa

A FEBRASGO participou, no dia 20 de março, de reunião com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ao lado da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolologia (SBEM), para discutir temas relevantes relacionados à segurança sanitária e à assistência à saúde.

Entre os assuntos abordados estiveram os medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras e do câncer adrenal, além do cenário do uso inadequado de implantes hormonais manipulados e de agonistas de GLP-1 manipulados.

A reunião foi conduzida pelo diretor-presidente da Anvisa, **Leandro Pinheiro Safatle**, e contou com a presença das representantes da FEBRASGO, **Dra. Maria Celeste Osório Wender**, presidente da entidade, e **Dra. Lia Cruz Vaz da Costa Damásio**, diretora de Defesa e Valorização Profissional.

febrasgo
Federação Brasileira de
Associações de Endocrinologia e Metabolologia



2/2

Para a Dra. Lia, a participação direta da Anvisa no debate reforça a importância do tema e a necessidade de atenção aos riscos envolvidos. “É muito importante a participação presencial do presidente da Anvisa, que se mostrou bastante preocupado com os dados relacionados à manipulação inadequada de substâncias presentes em medicações antiobesidade e em implantes hormonais manipulados, pelos riscos que essas práticas podem trazer à saúde”, afirmou.

Na ocasião, **Leandro Pinheiro Safatle** informou que a Anvisa deverá intensificar as ações de fiscalização e adotar medidas regulatórias no curto prazo. Também destacou a importância da participação ativa da FEBRASGO e da SBEM na construção dessas medidas.

Representando a SBEM, estiveram presentes integrantes da diretoria da entidade: **Dr. Neuton Dornelas**, presidente; **Dra. Karen de Marca**, presidente eleita para o biênio 2027/2028; **Dra. Flavia Maia**, secretária-geral; **Dr. Fabio Moura**, tesoureiro; **Dra. Marise Lazaretti Castro**, diretora científica; e **Dr. Clayton Macedo**, diretor de Comunicação.



febrasgo
Federação Brasileira de
Associações de Endocrinologia e Metabolologia

AÇÃO FISCAL

Anvisa encontra mais de 1 milhão de produtos irregulares em farmácia de manipulação em SC

Durante inspeção foram constatadas ainda falhas na esterilização dos medicamentos

Compartilhe: [f](#) [X](#) [in](#) [🗨](#) [🔗](#)

Publicado em 23/03/2026 11h43
Atualizado em 30/03/2026 17h08



☰ Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



FISCALIZAÇÃO

Anvisa flagra irregularidades em farmácia de manipulação em Florianópolis

Ação realizada em parceria com a Vigilância Sanitária estadual interditou linha de produção da Bio Meds Brasil

Compartilhe: [f](#) [X](#) [in](#) [🗨](#) [🔗](#)

Publicado em 19/03/2026 14h40
Atualizado em 23/03/2026 12h19



Na inspeção, foi comprovada a manipulação em larga escala

No local, foram encontradas 1.356.488 unidades de medicamentos injetáveis variados pré-produzidos, para os quais não havia prescrição (receita) médica, e que estavam à espera de futuros consumidores, o que é proibido. Em qualquer farmácia de manipulação, a produção só pode ocorrer para atender a uma prescrição específica, prévia e individualizada.



Outro problema constatado foi a fragilidade na prevenção de contaminações. A equipe constatou risco de contaminação biológica, ou seja, por microrganismos como bactérias e fungos, em decorrência da forma como o processo de manipulação era conduzido e dos materiais que entravam em contato com as formulações. Os problemas levaram à interdição da linha de produção dos medicamentos que são esterilizados por "envase asséptico".

As equipes identificaram ainda que medicamentos eram manipulados sem prescrição (receita) médica e embalados para comercialização com inserção de marca comercial da empresa, o que é proibido para fórmulas manipuladas, que devem ser personalizadas. No local foram encontradas evidências de que injetáveis pré-produzidos para aumento de massa muscular e outras finalidades ficavam à espera de futuros clientes e eventuais receitas médicas, invertendo a lógica da manipulação. Diante dos riscos sanitários identificados, foi determinada a interdição parcial da linha de produção da empresa e de todo o estoque de produtos, até que sejam sanadas as irregularidades.

A [Resolução \(RE\) 1.098/2026](#) com os detalhes da ação foram publicadas no Diário Oficial da União (DOU) desta segunda-feira (23/3).





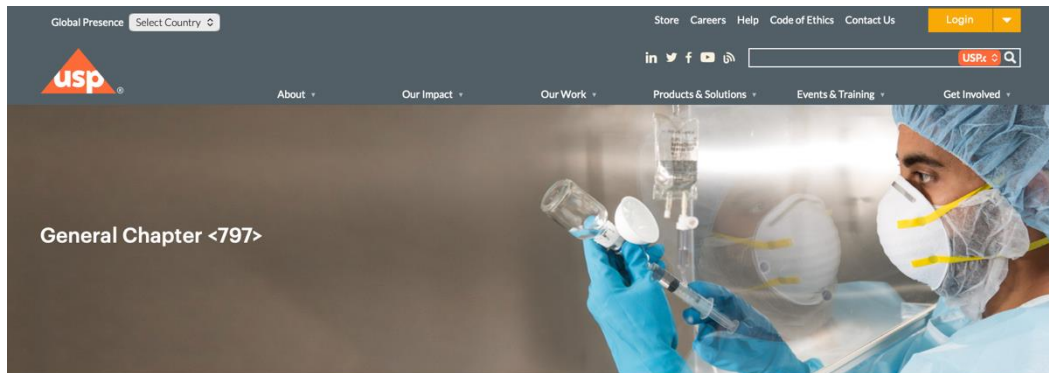
2

O Problema Regulatório

Medicamentos estéreis manipulados e a lacuna de controle sanitário

O Problema: Medicamentos Estéreis Manipulados Sem Controle Rigoroso

- **Farmácias de manipulação são isentas de demonstrar estudos de farmacocinética, eficácia e segurança antes de comercializar seus produtos**
 - Diferença fundamental em relação a medicamentos registrados na ANVISA
 - RDC 67/2007 (Boas Práticas de Manipulação) é a única norma aplicável — defasada e insuficiente
- **Implantes hormonais manipulados contêm gestrinona, testosterona, oxandrolona e combinações não testadas**
 - Divulgados como tratamento de menopausa, fadiga e fins estéticos sem avaliação de segurança
- **Em 2022, a ANVISA inspecionou 18 farmácias de manipulação de estéreis: 11 apresentaram irregularidades e 6 foram interditadas parcialmente**
- **Irregularidades documentadas: instalações, sistema de ar, monitoramento ambiental, rastreabilidade de lote**
 - Exemplos recentes de medidas de recolhimento em 2026 por irregularidades em preparações estéreis



[USP](#) / [Our Work](#) / [Compounding Standards](#)

Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations

[Operational Considerations during Public Health Emergencies](#)

[Revisions to <797>](#)

[Official Status Notification](#)

[Access <797> via Compounding Compendium](#)

[Sign Up for Compounding Updates](#)

Millions of medications are compounded each year in the US to meet the unique needs of patients. Compounding provides access to medication for patients who may not be able to use commercially available formulations due to dosing requirements, allergies or rare diseases. Medications that are required to be sterile include those administered through injection, intravenous infusion (IV), intraocular (injection in the eye) or intrathecal (injection in the spine).

Understanding the risks inherent in sterile compounding and incorporating established standards are essential for patient safety. Compounded medications made without the guidance of standards may be sub-potent, super potent or contaminated, exposing patients to significant risk of adverse events or even death.

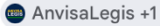
USP develops standards for preparing compounded sterile medications to help ensure patient benefit and reduce risks such as contamination, infection or incorrect dosing.


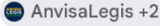
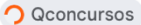
Important Updates

- October 16, 2024 – [Operational considerations for sterile compounding during public health emergencies](#)
- September 25-26, 2024 – [4th Annual USP Compounding Implementation Workshop](#)
- November 1, 2023 – [USP General Chapter <797> Becomes Official](#)
 - USP <797> can be accessed via the [USP Compounding Compendium](#) or [USP-NF](#)
- November 8, 2022 – [Overview of Open Forum for <797>](#)
- November 1, 2022 – [Revisions to USP General Chapters <795> and <797>](#)


[Previous Important <797> Updates](#)




1. Hormônios Orais e Transdérmicos (Não-Estéreis)

O **Anexo III da RDC 67/2007** falha na precisão analítica e no rigor regulatório quando comparado aos capítulos norte-americanos específicos para não-estéreis (como a USP 795 e a norma de medicamentos perigosos USP 800): 

- **Ausência de Ensaio Clínicos e Equivalência:** A RDC 67/2007 permite que matérias-primas hormonais de alta potência (como a testosterona bioidêntica, estradiol e gestrinona) sejam convertidas em géis transdérmicos sem a exigência de **estudos de permeabilidade cutânea e biodisponibilidade**. A USP impõe limites restritivos e validações mais profundas sobre os veículos (bases) utilizados na veiculação do ativo. 
- **Falta de Rastreabilidade Analítica de Lote Magistral:** No modelo brasileiro, as farmácias testam o teor e a homogeneidade das cápsulas e géis apenas por amostragem periódica (geralmente uma fórmula a cada poucos meses). Sob a ótica internacional, fármacos de baixo índice terapêutico ou hormônios potentes exigem maior previsibilidade de dose, já que flutuações miligramáticas (ou em microgramas) causam efeitos colaterais severos nos pacientes. 
- **Defasagem no Manejo de Substâncias Perigosas:** O anexo brasileiro foca em engenharia básica de confinamento (sala com pressão negativa), mas é vago nos protocolos detalhados de descontaminação e neutralização química de superfícies para evitar a contaminação cruzada que a USP 800 prevê minuciosamente. 

2. Implantes e Injetáveis (Estéreis)

O cenário mais alarmante de insuficiência da norma brasileira está no campo dos **hormônios estéreis**, especialmente nos implantes subcutâneos (conhecidos popularmente como "chips da beleza"). 

- **Vácuo Normativo para Implantes Subcutâneos:** A RDC 67/2007 foi escrita pensando em injetáveis tradicionais (ampolas/frascos). Ela simplesmente **não possui diretrizes específicas para o processo de fabricação, envelhecimento e validação de pellets e implantes hormonais**, que permanecem no corpo do paciente liberando hormônios por meses. Essa lacuna levou a sanções sanitárias da ANVISA contra laboratórios e a severas recomendações do [Ministério Público Federal \(MPF\)](#) para suspender a manipulação desse formato por falta de estudos científicos de segurança. 
- **Insuficiência no Controle de Endotoxinas (Despirogenização):** O **Anexo IV da RDC 67/2007** dita regras gerais para produtos estéreis, mas não exige o nível de validação exaustivo da **USP 797**. A norma americana detalha protocolos obrigatórios de amostragem biológica do ar, testes de proficiência na vestimenta e testes frequentes nas pontas dos dedos (*glove fingertip testing*) para a equipe de manipulação. A ausência desses testes no Brasil amplia drasticamente os riscos de contaminação por endotoxinas bacterianas. 
- **Arbitrariedade no Prazo de Validade (BUD):** No Brasil, a estabilidade e a validade de injetáveis manipulados frequentemente dependem da interpretação do farmacêutico com base em literaturas esparsas. A **USP 797** elimina essa subjetividade ao ditar prazos de validade estritos (*Beyond-Use Dates*) atrelados diretamente ao nível de risco microbiano da operação e à infraestrutura de filtração e esterilização utilizada. 

3

As Evidências de Risco

Dados reais sobre complicações em pacientes brasileiras

VIGICOM: Observatório do Mau Uso de Hormônios — Dados Reais

Plataforma VIGICOM Hormônios (FEBRASGO, SBEM, ABESO, AMB)

257 casos de complicações registrados no Brasil

Efeitos adversos graves relatados:

- **Infarto agudo do miocárdio — 2 óbitos**
- **Tromboembolismo pulmonar**
- **Acidente vascular cerebral (AVC)**
- Sangramento uterino anormal
- Hipertrofia irreversível do clitóris
- Alteração permanente da voz
- Complicações hepáticas, psiquiátricas, renais e musculares
- Infecções associadas ao implante
- Problemas de infertilidade

Necessitaram hospitalização

20,3%

Necessitaram UTI

5,1%

Motivação principal

Estética (52%)

Cansaço (47%)

Principal composto envolvido

Gestrinona (49%)

Testosterona (53%)

4

O Mito do 'Mais Natural'

A verdade farmacológica que os pacientes precisam conhecer

Hormônios Manipulados: Desfazendo o Mito do 'Natural'

✘ O QUE SE COMENTA

- São hormônios 'idênticos aos naturais'
- Não têm efeitos colaterais
- São personalizados e mais seguros
- Moléculas biológicas que o corpo reconhece
- Ausência de risco por serem 'naturais'

✔ A REALIDADE CIENTÍFICA

- Moléculas sintetizadas em laboratório — não são extraídas de plantas ou do corpo humano
- Têm os mesmos mecanismos de ação e potencial de efeitos colaterais das versões registradas
- A 'personalização' sem farmacocinética testada gera risco de subdosagem ou superdosagem
- A IMS, Endocrine Society e NAMS se posicionam contra formulações manipuladas por falta de controle de qualidade e dados de segurança

5

Contexto Internacional

Como FDA, EMA e organismos internacionais regulam a manipulação hormonal

Regulação Internacional: Um Padrão Que o Brasil Precisa Alcançar

EUA – FDA / DQSA (2013)

Após 64 mortes em 2012 por meningite fúngica oriunda de injeções estéreis manipuladas, o Congresso americano criou o Drug Quality and Security Act. Farmácias que manipulam estéreis em escala são obrigadas a se registrar como Outsourcing Facilities e cumprir as Good Manufacturing Practices (cGMP).

IMS — Posição Global (2016)

'A prescrição de terapia hormonal manipulada não é recomendada, devido à falta de controle de qualidade e supervisão regulatória, juntamente com a ausência de evidência de segurança e eficácia.'

USP <797> – Padrão para Estéreis

Os EUA exigem treinamento especializado, monitoramento ambiental rigoroso, controle de instalações e rastreabilidade de lote para qualquer manipulação estéril. A RDC 67/2007 brasileira está significativamente defasada frente a esse padrão.

Europa – EMA

A EMA não autoriza terapias hormonais manipuladas para uso generalizado. A Sociedade Europeia de Menopausa recomenda apenas produtos com registro aprovado, com evidência de segurança e eficácia de longa duração.

Endocrine Society (EUA, 2017)

Expressou preocupação com o fato de pacientes receberem informações incorretas sobre segurança. Formulações manipuladas não devem ser consideradas equivalentes a medicamentos aprovados.

Brasil — Diagnóstico Atual

A Análise de Impacto Regulatório da ANVISA (Agenda 2024-2025, Tema 8.27) reconhece o problema regulatório. Diálogo setorial ocorreu em 30/06/2026. A atualização da RDC 67/2007 é urgente e aguardada.

COMPOUNDED BIOIDENTICAL HORMONE THERAPY

INTRODUCTION

Compounded "Bioidentical" Hormone Therapy (cBHT), particularly estrogen and progesterone, have been promoted by some as safer and more effective alternatives to manufactured FDA-approved hormone therapies (HT) for relief of symptoms of the menopause. In fact, little or no scientific evidence exists to support such claims about cBHT.¹ Additionally, preparation of cBHT formulations is not subject to FDA oversight, and can be inconsistent in dose and purity.² As a result of unfounded but highly publicized claims, and the lack of standardized package labeling with risks outlined, patients have received incomplete or incorrect information regarding the relative safety and efficacy of cBHT preparations.

"Bioidentical" hormones are defined as substances that have exactly the same chemical and molecular structure as hormones that are produced in the human body. Any hormone can be made to be "bioidentical," and there are many FDA-approved hormone preparations that are "bioidentical." However, the term has also been used to describe compounded formulations containing estrogens, progesterone, and androgens (cBHT). Administration of estrogen and progesterone (in women with a uterus) is an effective treatment for relief of symptoms associated with menopause but may carry some risk of potentially serious side effects.³ As women seek safer treatments, they often request cBHT from their physicians.

BACKGROUND

In 2002, the Women's Health Initiative (WHI), a long-term randomized trial of over 10,000 women aged 50 to 79 years taking oral conjugated equine estrogens 0.625 mg with 2.5 mg daily medroxyprogesterone acetate or placebo, raised concerns about the safety of HT. Increased risks (cardiovascular events and breast cancer) outweighed preventive benefits (reduced fractures and colon cancers). Many clinicians stopped prescribing and women stopped taking these preparations. This created an environment for the propagation of the scientifically unproven idea that cBHT might be safer and more effective than FDA-approved HT. No comprehensive trial has examined the

safety or efficacy of cBHT for symptom relief; no clinical outcomes trials have been completed. Of note, the possibility of adverse events (including endometrial cancer) has been observed in a survey of women taking cBHT,⁴ a compilation of adverse events recently revealed to FDA,⁵ and a study of blood levels well above the anticipated range in women using compounded pellet therapy.⁶

Since the initial publication of the WHI, additional analyses of outcomes by age and time since menopause have determined that risks are very small when HT is initiated in women less than age 60 years or fewer than 10 years since menopause.⁷ Current experts now recommend that a symptomatic perimenopausal or post-menopausal woman discuss her individual risks and anticipated benefits of HT with her physician. If they decide that HT would overall be beneficial and safe, then the physician could prescribe a regimen and closely monitor.⁸

CONSIDERATIONS

If dosage and purity were equal, then all estrogen-progesterone containing HT (cBHT or FDA-approved "bioidentical" preparations), would be expected to carry essentially the same risks and benefits. Therefore, regardless of the source or structure of the hormone administered therapeutically, all HT regimens—even those that are so-called "customized"—must be carefully controlled. Hormone customization is very difficult to achieve, because blood hormone levels are difficult to regulate accurately due to normal physiologic and pharmacokinetic variations and limitations of readily available assay methods. Nonetheless, proponents of cBHT assert that simple tests of saliva can provide the information necessary to customize hormone doses. These claims are not supported by scientific data confirming assay quality control, standardization, or clinical correlates.⁹

Hormone therapy with structures identical to endogenous hormones can be obtained as FDA-approved preparations (oral estradiol, transdermal estradiol patches, gels, sprays, lotions, estradiol vaginal creams, tablets, rings and inserts, and microcrized oral or vaginal progesterone). These products



are formulated with strict manufacturing oversight and dispensed by retail pharmacies. Prior to approval, efficacy for treatment of symptoms of menopause has been established in 12-week placebo controlled RCT per FDA guidance.

There is no evidence-based medical need for the use of compounded hormone therapy when an FDA-approved preparation is available. In the absence of an approved testosterone therapy dosed appropriately for women, titration of FDA-approved testosterone preparations for male use has been recommended rather than compounded preparations.

Alternatively, products dispensed from compounding pharmacies may contain combinations of different forms of estrogen and/or progesterone with different potencies. Since the final hormone formulations of most compounding pharmacies are not subject to FDA monitoring for dose, purity, safety, or efficacy, there may be additional and at this point unknown risks associated with them. Post-market surveys of such hormone preparations have uncovered inconsistencies in dose and quality.¹⁰ Nonetheless, compounded hormones are sometimes offered at a lower cost than FDA approved preparations, and this can motivate patients to request them.

The controversies surrounding the safety and efficacy of cBHT illustrate the need for further scientific and medical scrutiny of these substances. Until such studies are completed, physicians should exercise caution when prescribing cBHT and counsel their patients about the

controversy over the use of these non-FDA approved preparations. Additionally, patients should educate themselves about HT and engage in candid discussions with their doctors. Thoughtful consideration should be given to the decision to undergo any HT, and cBHT presents unique and additional concerns because of the process by which many of them are made.

POSITIONS

The Endocrine Society is concerned that patients are receiving potentially misleading or false information about the benefits and risks of cBHT. Therefore, the Society supports FDA regulation and oversight of all hormones regardless of chemical structure or method of manufacture. This should include, but not be limited to, the following:

- Surveys for purity and dosage accuracy
- Mandatory reporting by drug manufacturers of adverse events
- A registry of adverse events related to the use of hormone preparations
- Inclusion of uniform information for patients, such as warnings and precautions, in packaging of hormone products.

Originally issued October 26, 2006; Reissued February 5, 2009; Reissued September 26, 2017; Reissued October 2, 2019.

Table 1. Compares FDA-approved hormone therapy with compounded "bioidentical" hormone therapy.

	FDA-approved Hormone Therapy	Compounded "Bioidentical" Hormone Therapy
Molecular structure	Similar or identical ¹ to human	Identical to human
FDA oversight	Yes	No
Dosage	Monitored; accurate and consistent	Not monitored; may be inaccurate or inconsistent
Purity	Monitored; pure	Not monitored; may be impure
Safety	Tested; risks known	Not FDA tested; risks unknown
Efficacy	Tested and proven	Not FDA tested; unproven
Scientific evidence	Extensive; conclusive	Insufficient

¹A few "bioidentical" hormones—those available from retail pharmacies, such as estradiol and progesterone—are produced under FDA supervision and are monitored for dosage and purity. However, even FDA-monitored "bioidentical" hormones have not been examined in head-to-head RCT with clinical outcomes such as cardiovascular events and fracture, and, therefore, have unproven safety and efficacy.

¹⁰USA Center for Drug Evaluation and Research. Report Limited FDA Survey of Compounded Drug Products, January 2003. Available at <http://www.fda.gov/cder/cpdrp/survey.htm>

COMPOUNDED BIOIDENTICAL HORMONE THERAPY

INTRODUCTION

Compounded "Bioidentical" Hormone Therapy (cBHT), particularly estrogen and progesterone, have been promoted by some as safer and more effective alternatives to manufactured FDA-approved hormone therapies (HT) for relief of symptoms of the menopause. In fact, little or no scientific evidence exists to support such claims about cBHT.¹ Additionally, preparation of cBHT formulations is not subject to FDA oversight, and can be inconsistent in dose and purity.² As a result of unfounded but highly publicized claims, and the lack of standardized package labeling with risks outlined, patients have received incomplete or incorrect information regarding the relative safety and efficacy of cBHT preparations.

"Bioidentical" hormones are defined as substances that have exactly the same chemical and molecular structure as hormones that are produced in the human body. Any hormone can be made to be "bioidentical," and there are many FDA-approved hormone preparations that are "bioidentical." However, the term has also been used to describe compounded formulations containing estrogens, progesterone, and androgens (cBHT). Administration of estrogen and progesterone (in women with a uterus) is an effective treatment for relief of symptoms associated with menopause but may carry some risk of potentially serious side effects.³ As women seek safer treatments, they often request cBHT from their physicians.

BACKGROUND

In 2002, the Women's Health Initiative (WHI), a long-term randomized trial of over 10,000 women aged 50 to 79 years taking oral conjugated equine estrogens 0.625 mg with 2.5 mg daily medroxyprogesterone acetate or placebo, raised concerns about the safety of HT. Increased risks (cardiovascular events and breast cancer) outweighed preventive benefits (reduced fractures and colon cancers). Many clinicians stopped prescribing and women stopped taking these preparations. This created an environment for the propagation of the scientifically unproven idea that cBHT might be safer and more effective than FDA-approved HT. No comprehensive trial has examined the

safety or efficacy of cBHT for symptom relief; no clinical outcomes trials have been completed. Of note, the possibility of adverse events (including endometrial cancer) has been observed in a survey of women taking cBHT,⁴ a compilation of adverse events recently revealed to FDA,⁵ and a study of blood levels well above the anticipated range in women using compounded pellet therapy.⁶

Since the initial publication of the WHI, additional analyses of outcomes by age and time since menopause have determined that risks are very small when HT is initiated in women less than age 60 years or fewer than 10 years since menopause.⁷ Current experts now recommend that a symptomatic perimenopausal or post-menopausal woman discuss her individual risks and anticipated benefits of HT with her physician. If they decide that HT would overall be beneficial and safe, then the physician could prescribe a regimen and closely monitor.⁸

CONSIDERATIONS

If dosage and purity were equal, then all estrogen-progesterone containing HT (cBHT or FDA-approved "bioidentical" preparations), would be expected to carry essentially the same risks and benefits. Therefore, regardless of the source or structure of the hormone administered therapeutically, all HT regimens—even those that are so-called "customized"—must be carefully controlled. Hormone customization is very difficult to achieve, because blood hormone levels are difficult to regulate accurately due to normal physiologic and pharmacokinetic variations and limitations of readily available assay methods. Nonetheless, proponents of cBHT assert that simple tests of saliva can provide the information necessary to customize hormone doses. These claims are not supported by scientific data confirming assay quality control, standardization, or clinical correlates.⁹

Hormone therapy with structures identical to endogenous hormones can be obtained as FDA-approved preparations (oral estradiol, transdermal estradiol patches, gels, sprays, lotions, estradiol vaginal creams, tablets, rings and inserts, and microcrized oral or vaginal progesterone). These products



are formulated with strict manufacturing oversight and dispensed by retail pharmacies. Prior to approval, efficacy for treatment of symptoms of menopause has been established in 12-week placebo controlled RCT per FDA guidance.

There is no evidence-based medical need for the use of compounded hormone therapy when an FDA-approved preparation is available. In the absence of an approved testosterone therapy dosed appropriately for women, titration of FDA-approved testosterone preparations for male use has been recommended rather than compounded preparations.

Alternatively, products dispensed from compounding pharmacies may contain combinations of different forms of estrogen and/or progesterone with different potencies. Since the final hormone formulations of most compounding pharmacies are not subject to FDA monitoring for dose, purity, safety, or efficacy, there may be additional and at this point unknown risks associated with them. Post-market surveys of such hormone preparations have uncovered inconsistencies in dose and quality.¹⁰ Nonetheless, compounded hormones are sometimes offered at a lower cost than FDA approved preparations, and this can motivate patients to request them.

The controversies surrounding the safety and efficacy of cBHT illustrate the need for further scientific and medical scrutiny of these substances. Until such studies are completed, physicians should exercise caution when prescribing cBHT and counsel their patients about the

controversy over the use of these non-FDA approved preparations. Additionally, patients should educate themselves about HT and engage in candid discussions with their doctors. Thoughtful consideration should be given to the decision to undergo any HT, and cBHT presents unique and additional concerns because of the process by which many of them are made.

POSITIONS

The Endocrine Society is concerned that patients are receiving potentially misleading or false information about the benefits and risks of cBHT. Therefore, the Society supports FDA regulation and oversight of all hormones regardless of chemical structure or method of manufacture. This should include, but not be limited to, the following:

- Surveys for purity and dosage accuracy
- Mandatory reporting by drug manufacturers of adverse events
- A registry of adverse events related to the use of hormone preparations
- Inclusion of uniform information for patients, such as warnings and precautions, in packaging of hormone products.

Originally issued October 26, 2006; Reissued February 5, 2009; Reissued September 26, 2017; Reissued October 2, 2019.

Table 1. Compares FDA-approved hormone therapy with compounded "bioidentical" hormone therapy.

	FDA-approved Hormone Therapy	Compounded "Bioidentical" Hormone Therapy
Molecular structure	Similar or identical ¹ to human	Identical to human
FDA oversight	Yes	No
Dosage	Monitored; accurate and consistent	Not monitored; may be inaccurate or inconsistent
Purity	Monitored; pure	Not monitored; may be impure
Safety	Tested; risks known	Not FDA tested; risks unknown
Efficacy	Tested and proven	Not FDA tested; unproven
Scientific evidence	Extensive; conclusive	Insufficient

¹A few "bioidentical" hormones—those available from retail pharmacies, such as estradiol and progesterone—are produced under FDA supervision and are monitored for dosage and purity. However, even FDA-monitored "bioidentical" hormones have not been examined in head-to-head RCT with clinical outcomes such as cardiovascular events and fracture, and, therefore, have unproven safety and efficacy.

¹⁰USA Center for Drug Evaluation and Research. Report Limited FDA Survey of Compounded Drug Products, January 2003. Available at <http://www.fda.gov/cder/cpdrp/survey.htm>

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 28, No. 5, pp. 576-578
DOI: 10.1097/GME.0000000000001735
© 2021 by The North American Menopause Society

NAMS PRACTICE PEARL

Compounded bioidentical hormone therapy: new recommendations from the 2020 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP

- Ø Restrinjam o uso a pacientes com alergia a algum ingrediente ou excipiente de terapia hormonal aprovada por órgãos regulatórios; ou necessidade documentada de uma dosagem diferente da disponível.

Clinical Utility of Treating Patients with Compounded “Bioidentical Hormone Replacement Therapy”



✓ COMPLETED

Topics

Legislation and Policy

Health and Medicine

In recent years, an increasing number of health care providers and patients have turned to compounded drugs for the treatment of hormone-related health concerns. These products are often marketed as “bioidentical” or “natural” and are commonly referred to as compounded “Bioidentical Hormone Replacement Therapy” (cBHRT). These compounded preparations are often marketed as safer alternatives to the FDA-approved hormone products; however, the FDA does not review or approve compounded preparations for safety, quality, or effectiveness. As a result, FDA asked the National Academies to convene a consensus study to evaluate the safety, effectiveness, use, and overall clinical utility of cBHRT.

TH manipulada:
recomendações das
Academias Nacionais de
Ciências, Engenharia e
Medicina (EUA, 2020)

➤ EUA: Maiores evidências de segurança, eficácia e uso das manipulações.

➤ Objetivos prioritários de **pesquisas** :

- coleta de dados e vigilância dos dados de EA
- pesquisas clínicas sobre **segurança e eficácia** no tratamento dos sintomas da menopausa.



CLINICAL CONSENSUS

NUMBER 6

NOVEMBER 2023

(REPLACES COMMITTEE OPINION NUMBER 532, AUGUST 2012)

Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy

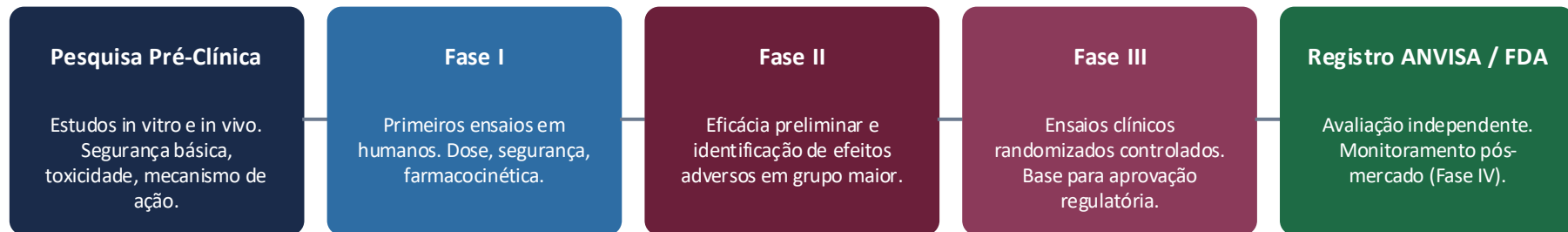
**Compounded bioidentical menopausal hormone
therapy should not be prescribed routinely
when FDA-approved formulations exist**

6

Novo medicamento Sem todas as fases de Pesquisa?

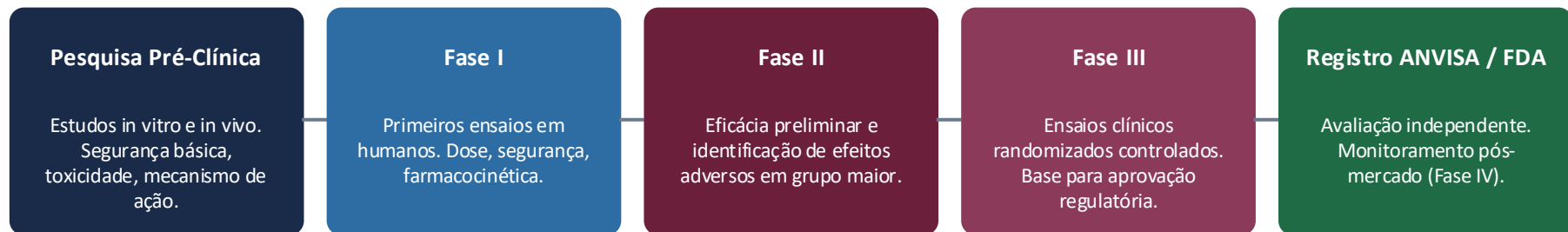
Quando a manipulação se torna desenvolvimento de novas formulações sem fases clínicas

Novas Formulações Manipuladas = Novos Medicamentos Não Testados



✘ FORMULAÇÕES MANIPULADAS HORMONAIIS PULAM TODAS ESSAS ETAPAS

Novas Formulações Manipuladas = Novos Medicamentos Não Testados



- A legislação sanitária permite que farmácias de manipulação combinem substâncias em doses, vias e associações nunca testadas, sem aprovação prévia da ANVISA
- Isso equivale, na prática, a lançar um novo medicamento ao mercado sem pesquisa pré-clínica nem clínica — tratando as pacientes como cobaias involuntárias
- A farmacodinâmica e a farmacocinética de combinações inéditas são desconhecidas: biodisponibilidade, pico de absorção, tempo de ação e metabólitos não são estudados
- A FEBRASGO recomenda: toda nova formulação manipulada com ação hormonal deve ter estudos de segurança e eficácia antes de ser utilizada em pacientes

7

Farmácias de Estéreis: Falhas Reais

Onde o sistema de controle sanitário falha na prática

Farmácias de Manipulação de Estéreis: Onde Está a Falha Regulatória

O que a manipulação estéril exige — e o que frequentemente falta:



Esterilidade garantida Ambientes com controle rigoroso de partículas, pressão positiva, monitoramento microbiológico contínuo — ausentes em muitas farmácias atuadas pela ANVISA



Rastreabilidade de lote Sem número de lote vinculado à paciente, é impossível rastrear complicações ou recolher produtos com defeito



Estabilidade das formulações Combinações de hormônios podem ser química e fisicamente instáveis — precipitação, degradação e perda de potência ocorrem sem testes de estabilidade



Controle de dosagem Superdosagem ou subdosagem em implantes: uma variação de dose em substância androgênica pode causar virilização irreversível



Fiscalização efetiva ANVISA- estaduais têm capacidade técnica e de pessoal insuficiente para inspecionar a escala atual de farmácias de manipulação em todo o território

8

Posição da FEBRASGO

O que defendemos e por quê

Posição Institucional da FEBRASGO: Firmeza com Base Científica

O que a FEBRASGO defende

- **Terapia hormonal SIM** — com registro, evidência científica e segurança comprovada
- Proibição da fabricação e comercialização de hormônios em tipos, doses ou vias não registradas na ANVISA
- Proibição da publicidade ao público leigo de implantes hormonais não aprovados
- Atualização urgente da RDC 67/2007 com padrões equivalentes ao USP <797>
- Exigência de estudos de eficácia e segurança antes de qualquer nova formulação manipulada hormonal
- Capacitação e aumento do quadro das Visas para fiscalização efetiva
- Rastreabilidade obrigatória por lote vinculado à paciente

O que a FEBRASGO NÃO propõe

- Não defendemos o fim das farmácias de manipulação
- Não nos opomos à manipulação magistral quando clinicamente justificada e regulamentada
- Não buscamos prejudicar pacientes com tratamentos em curso — mas garantir sua proteção futura
- Não defendemos posição contrária à inovação terapêutica — mas inovação com ciência, não com improvisação



Argumentos Farmacológicos Essenciais

Via de administração, disponibilidade de hormônios e variabilidade de dose

Princípio Inviolável: Conclusões de Estudos São Específicas por Via de Administração

A mesma molécula, por vias diferentes, produz perfis de risco distintos — isto é ciência básica de farmacologia.

Estradiol ORAL

- Passa pelo fígado na 1ª passagem → eleva estrone (E1) e estrone sulfato
- Ativa cascata de coagulação → resistência adquirida à proteína C
- Aumenta risco de TEV: OR 4,2 (IC95% 1,5–11,6) vs. não usuárias
- Estudos: WHI E+P (n=16.608) e E-alone (n=10.739), seguimento médio 6–8 anos

Estradiol TRANSDÉRMICO


- Evita 1ª passagem hepática → relação E2:E1 fisiológica (~1,5:1)
- Efeito mínimo sobre hemostasia → sem aumento de TEV
- OR para TEV: 0,9 (IC95% 0,4–2,1) — risco não aumentado vs. não usuárias
- Estudo ESTHER (caso-controle multicêntrico, n>80.000 mulheres com TEV)

Implante MANIPULADO

- Via subcutânea de liberação prolongada — farmacologia própria não testada adequadamente
- ZERO estudos Fase III para hormônios manipulados nesta via
- Impossível extrapolar segurança vascular dos estudos oral ou transdérmico
- Pico suprafisiológico inicial documentado; variabilidade interindividual CV>40%

Princípio Inviolável: Conclusões de Estudos São Específicas por Via de Administração

A mesma molécula, por vias diferentes, produz perfis de risco distintos — isto é ciência básica de farmacologia.

 **Não existe base científica para assumir que os dados de segurança do estradiol oral ou transdérmico se aplicam a implantes — e muito menos a combinações de moléculas não testadas.**

O Brasil É Um dos Países Mais Bem Servidos em Opções Hormonais Aprovadas

Não faltam hormônios no Brasil. O que falta é equidade no acesso e na dispensação.

ESTROGÊNIOS — registrados na ANVISA

- Estradiol via oral (comprimido)
- Estradiol via transdérmica (gel, creme)
- Estradiol via adesivo (patch)
- Estradiol via vaginal (creme, óvulo)
- Estrogênios conjugados via oral

PROGESTOGÊNIOS — registrados na ANVISA

- Progesterona micronizada via oral (Utrogestan e similares)
- Levonorgestrel liberado pelo DIU-LNG (Mirena)
- Medroxiprogesterona via oral e injetável
- Noretisterona (combinada)

VIA DE IMPLANTE — o precedente regulatório correto

- Implante de etonogestrel (Implanon NXT/Nexplanon) — aprovado pela ANVISA, com estudos Fase I-IV
- Passou por todos os critérios de farmacocinética, eficácia e segurança exigidos para qualquer via
- Foi retirado do mercado brasileiro por questões comerciais — não por segurança

O Brasil É Um dos Países Mais Bem Servidos em Opções Hormonais Aprovadas

Não faltam hormônios no Brasil. O que falta é equidade no acesso e na dispensação.

Não há escassez de hormônios seguros disponíveis. Não há lacuna terapêutica, mas sim necessidade de equidade e de celeridade na liberação de novos medicamentos da forma adequada.

A Escala de Evidência Exigida Para Aprovação de Hormônios: O Exemplo do WHI

Women's Health Initiative (WHI) — NIH, EUA, 1993–2010

Maior estudo randomizado controlado de terapia hormonal já realizado:

- 161.808 mulheres pós-menopáusicas recrutadas (50–79 anos)
- 27.347 mulheres no componente de terapia hormonal:
 - 16.608 no braço E+P (estrogênio + progestogênio)
 - 10.739 no braço E-alone (estrogênio isolado)
- Seguimento médio: 6,6 a 8,2 anos
- Desfechos avaliados: doença cardíaca coronariana, TEV, AVC, câncer de mama, câncer colorretal, fratura de quadril
- Custo total: US\$ 625 milhões
- Resultado: base que orienta o uso seguro de hormônios registrados até hoje

Hormônios Manipulados em Implantes

- Nenhum estudo Fase III publicado para as combinações em uso
- Nenhuma avaliação de farmacocinética em escala adequada
- Sem análise de desfechos cardiovasculares, oncológicos ou ósseos de longa duração
- Evidências: séries de casos e estudos observacionais
- Vigilância pós-comercialização: inexistente ou informal

O Desafio Tecnológico da Liberação Prolongada: Estabilidade de Dose em Implantes

Como garantir que 100 mg em um implante liberem 1 mg/dia de forma constante, por meses, em farmácia de manipulação?

✓ IMPLANON® (etonogestrel) — Aprovado

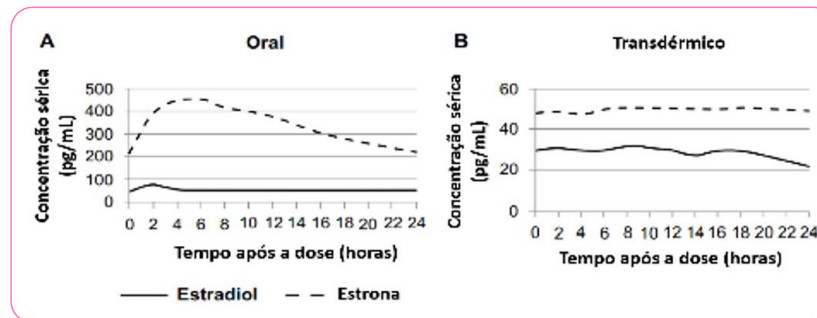
- Pico a 813 pg/mL no 4º dia → estado estável (~200 pg/mL) aos 4–6 meses
- Mantém supressão da ovulação por 3 anos
- Menor variabilidade que predecessores (Norplant)
- Aprovado com base em 5.629 mulheres-ano de uso (taxa de gravidez = 0)
- Detectável na remoção: não detectável em 1 semana após retirada
- Tecnologia: EVA (copolímero) com taxa de liberação controlada por engenharia farmacêutica avançada

✗ Implantes de Testosterona/Estradiol Manipulados

- Pico suprafisiológico precoce documentado: 300–1.000 ng/dL nas primeiras 2 semanas
- Variabilidade interindividual: CV >40% nos níveis séricos com mesma dose
- Acumulação com reimplantações repetidas → níveis suprafisiológicos por meses a anos após o 'vencimento'
- Estradiol persistente por até 1–4 anos após o último implante (exige cobertura progestagênica contínua)
- Taquifilaxia: paciente torna-se sintomática mesmo com níveis suprafisiológicos
- Pellet manipulado “absorvível”: não pode ser retirado → impossível reverter efeito adverso

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE adesivo (ESTRADIOL)

- Libera o estradiol direto na circulação periférica, aumentando o estrogênio circulante a valores próximos ao início da fase folicular
- Resulta em metabólitos intermediários diferentes = razão estrona/estradiol próximo de 1:1 = mimetiza razão pré-menopausa
- Evita efeito de metabolização hepática
- 24hs após remoção do adesivo: as concentrações de 17 β -estradiol retornam aos níveis basais



<https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=20669>

GEL - EFEITO RESERVATÓRIO

Proporciona níveis estáveis e controlados de estradiol

- *Proporciona retorno do estradiol aos níveis fisiológicos comparável a atividade ovariana*

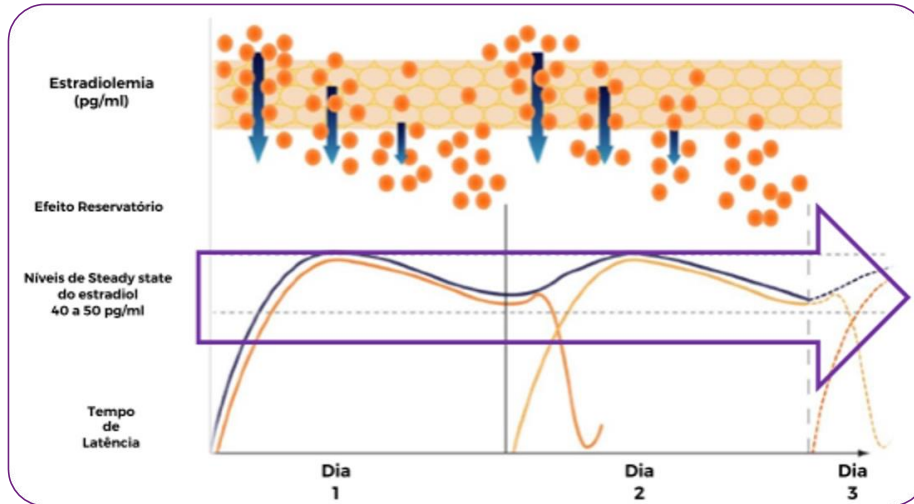


Imagem: https://fr.123rf.com/photo_52540887_la-m%C3%A9nopause-le-traitement-hormonal-de-gel.html



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Testosterone implants in women: Pharmacological dosing for a physiologic effect

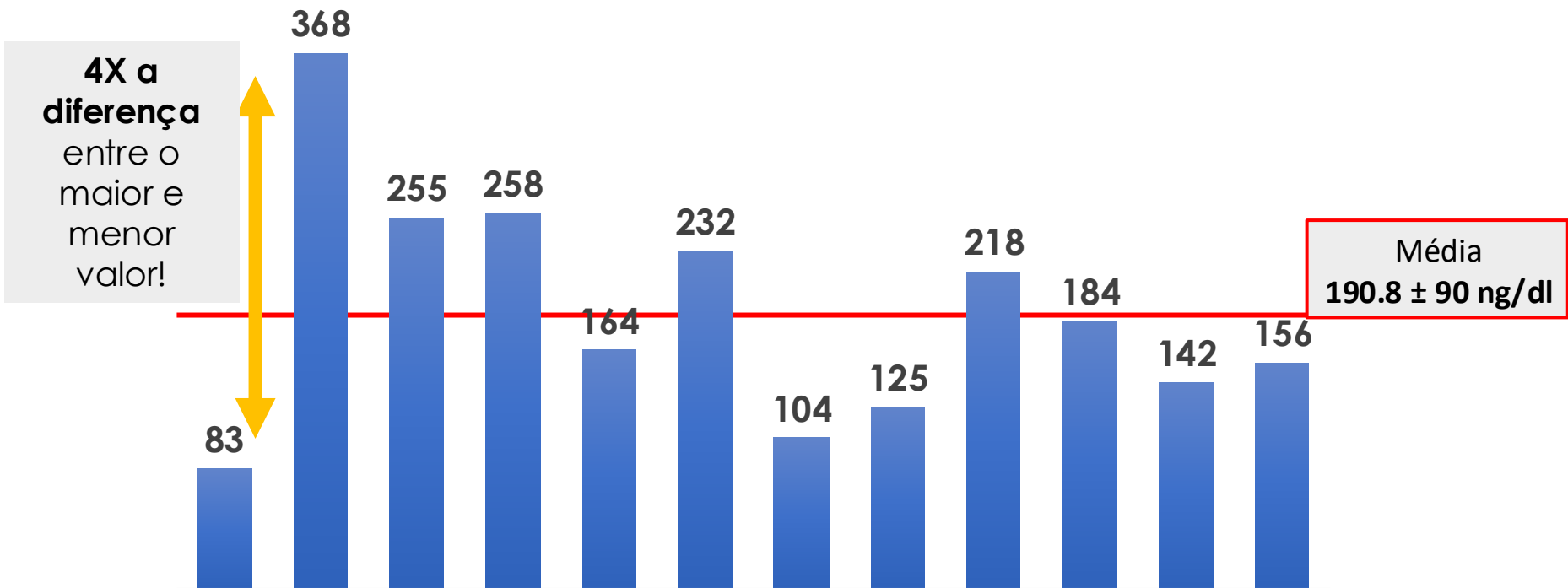
Rebecca Glaser^{a,b,*}, Sophia Kalantaridou^c, Constantine Dimitrakakis^{d,e}

Estudo de Farmacocinética com 12 mulheres sem tratamento prévio

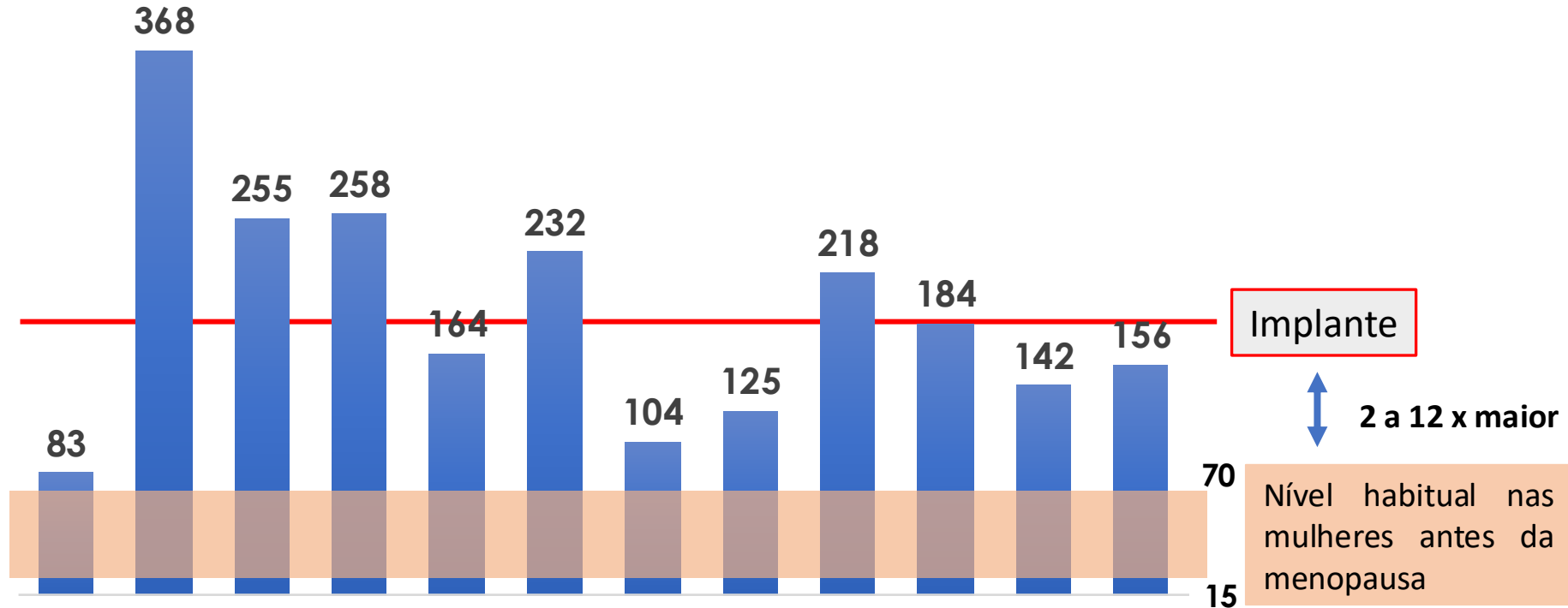
Todas receberam 100 mg de implantes de Testosterona

Avaliações da testosterona sérica foi feita no basal, 4 e 16 semanas

Nível da testosterona no sangue após 4 semanas de **implante de testosterona de 100 mg** em 12 mulheres na **pós-menopausa** (dados ng/dL)



Comparação entre o nível de testosterona no sangue de mulheres com **implante de 100 mg de testosterona e mulheres saudáveis antes da menopausa** (dados ng/dL)



Pharmacokinetic analysis of 25 mg estradiol subcutaneous bioabsorbable implant in postmenopausal women (CLARA STUDY)

André Malavasi^{1, 2}, Camilla M Ribeiro², Leandro B Agati², Fabiane Berta², Carlos A Barradas³, Stephannie Oliveira³, Carolina A Tukiya³, Barbara A Maciel³, Ana C Emanuel³, Eduardo A Socca², Daniele Komar², Gabriela N Vilaronga², Gabriela M Prazeres², Eduardo Dias-Jr², Anaysa P Bolin², Jaqueline C Fernandes², Giovanna M Xavier², Graziano Pinna⁴, Eduardo Ramacciotti^{2, 5}.

Affiliations [+](#) expand

PMID: 41401223 PMCID: PMC13011948
DOI: 10.1097/GME.0000000000002687 [↗](#)

Abstract

Objective: To investigate the pharmacokinetic profile of estradiol delivery after the subcutaneous insertion of a 25 mg estradiol bioabsorbable implant in hysterectomized women presenting with menopause-associated symptoms.

Methods: This was a prospective, open-label, single-arm study conducted at a single center between December 2023 and October 2024. Twenty hysterectomized participants received a 25 mg subcutaneous estradiol implant and were followed at weeks 4, 12, and 24 for clinical assessments, symptom evaluation, and safety monitoring. Hormone levels were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and electrochemiluminescence immunoassay. Adverse events were recorded, and menopause symptoms were assessed using the Menopause Rating Scale (MRS).

Results: Serum estradiol levels increased after treatment, rising from 31.6±7.0 pg/mL preinsertion to 105.2±10.7 pg/mL (mean±SD) at week 1, remaining stable (~80 pg/mL) through Week 20 and above pre-insertion levels until week 24. Estrone had a similar profile. Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels decreased throughout the treatment. Sex hormone-binding globulin, total and free testosterone, and prolactin showed minimal variation throughout the study. Subcutaneous estradiol delivery resulted in a sustained pharmacokinetic profile characterized by a T_{max} of 75.6 hours and a 6439 hours notably extended half-life (T_{1/2}). Vasomotor and psychological symptoms decreased significantly after 4 weeks of treatment, and the reduction in Menopause Rating Scale score was observed until Week 24. No serious adverse event was reported.

Conclusion: The 25 mg estradiol implant provided sustained serum concentration of estradiol over a 24-week period of treatment, effective symptom relief, and an acceptable safety profile in hysterectomized women, thereby offering a novel therapeutic option for hormone therapy.

Keywords: Estradiol; Implants; Menopause hormone treatment; Pharmacokinetic..

- 20 pacientes histerectomizadas- n reduzido
- 25 mg estradiol
- Farmacocinética, Segurança e sinais iniciais de eficácia
- Prospectivo
- Demonstrou estabilidade dos níveis de estradiol no período e melhora de sintomas
- Estudo de transição fase I-II
- Sem grupo controle
- Ausência de cegamento
- Implante absorvível- necessidade de esclarecer além de 6m e a questão da sobreposição
- Não permite extrapolar

Rationale and design of the GLADE study: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of gestrinone subdermal bioabsorbable pellet in endometriosis-related pelvic pain

André Malavasi^{1, 2}, Camilla Moreira Ribeiro², Leandro Barile Agati², Aginaldo Silva Filho³, Charles Berger⁴, Eduardo Schor⁵, Ana Comin⁶, Eduardo José Bezerra Neto⁷, Taís Helena de Oliveira⁸, Polyana Raposo Caldas⁸, Francisco Lopes⁹, Nathalia Westphalen⁹, Francisleny Vieira², Eduardo Augusto Rabelo Socca², Daniele Komar², Eduardo Ramacciotti^{2, 10}

Affiliations [+](#) expand

PMID: 40641309 PMCID: [PMC12258201](#)
DOI: [10.1080/07853890.2025.2527352](#) [↗](#)

Abstract

Background: Pelvic pain secondary to endometriosis is a disabling condition. There are multiple treatments available, with variable endpoints. No prospective controlled studies were carried out evaluating subdermal pellets of gestrinone in this population.

Methods: One hundred participants with documented deep infiltrative endometriosis who underwent surgery without satisfactory response will be randomly assigned (1:1) to either gestrinone 85 mg subdermal bioabsorbable pellets or placebo. Both arms will receive levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS 12). The treatment duration will be 6 months, with baseline, 3 months and 6 months clinical visits. The primary endpoint is a combination of serious adverse events (SAEs) accumulated within 6 months of insertion of the gestrinone or placebo pellet and collected through spontaneous reports and clinical findings. They include death, threat or risk to life, need for hospitalization, prolongation of pre-existing hospitalization, permanent disability or damage, congenital anomaly; or significant medical occurrences such as venous thromboembolism. The primary safety outcome will be the percentage of patients who do not experience SAEs 6 months after randomization. Androgenization, changes in laboratory exams and in pelvic pain intensity as well as quality of life (SF-36 and EHP-30 questionnaires) will be further evaluated. Daily data on uterine bleeding patterns and the use of pain relief medication will be remotely collected using an App. Pharmacokinetics profile of gestrinone pellet will be characterized.

Conclusion: This is the first multicenter randomized controlled trial to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics profile of subdermal gestrinone pellets and might inform clinical practice for treating these patients.

Administrative information: GLADE trial is registered at ClinicalTrials.gov ([NCT05570786](#)). This is an investigator-initiated research supported by Biós Farmacêutica.

- 100 pacientes
- Kyleena+ Gestrinona 85 mg ou Placebo
- Estudo fase 2
- Melhora dor pélvica crônica (viés do DIU?)
- Patrocinado pela fabricante
- Endpoint: ausência de efeitos graves em 24 semanas- sem poder estatístico para segurança e para os efeitos do hiperandrogenismo
- 44% efeitos x 24% no placebo
- 74% pelo menos um sinal de androgenização
- Alterações em HDL, LDL< SHBG, texto livre e hematológicos
- Estudo inicial bem desenhado e gerador de hipótese, mas não validação clínica generalizada



Posicionamento das Sociedades Internacionais

Um consenso global pela segurança baseada em evidências

Consenso Internacional: Principais Sociedades Sobre Hormônios Manipulados

Sociedade / Organização	Ano	Posição sobre hormônios manipulados / implantes sem registro
IMS — International Menopause Society (Global Consensus Statement)	2016 2024	NÃO recomendado. 'Falta controle de qualidade, supervisão regulatória, evidência de segurança e eficácia.' (IMS White Paper 2024, reafirmado)
Endocrine Society (EUA) (Scientific Statement)	2020	'Sem justificativa para prescrição de rotina de terapias manipuladas não testadas e potencialmente prejudiciais.' Casos de câncer endometrial associados relatados.
NAMS — The Menopause Society (EUA) Position Statement	2022	Recomenda hormônios aprovados com dados de segurança e eficácia. Não endossa formulações manipuladas como equivalentes terapêuticos.
ACOG (Obstetrícia e Ginecologia EUA) Committee Opinion	2013 atual	Estrogênio transdérmico favorável ao perfil trombótico. Sem respaldo para implantes manipulados fora de protocolos de pesquisa.
FDA (EUA)	2013 2021	Drug Quality and Security Act: farmácias de estéreis em escala devem se registrar. Alerta formal sobre condições insalubres em manipulação estéril.
EMA (Europa)	—	Não autoriza terapias hormonais manipuladas para uso clínico geral. Exige registro individual por produto.
SOBRAC / Sociedades Latinas (FLASCYM)	2024	Endossam o Global Consensus Statement da IMS (2024). Hormônios manipulados não substituem produtos registrados.

Paralelo Internacional: AEMPS 2025

A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários (AEMPS) realizou em 2025 retiradas formais de pellets de testosterona e estradiol manipulados por farmácias — em duas ações distintas, na Espanha.

Ação 1 – 2025


Retirada de pellets de testosterona e estradiol elaborados por farmácia de oficina

Ação 2 – 2025

Segunda retirada: pellets de testosterona e estradiol de outra farmácia em Valencia

Relevância para o Brasil

Países com sistemas regulatórios maduros chegam à mesma conclusão: pellets manipulados sem validação representam risco inaceitável

 Fontes: AEMPS 2025 (duas ações). aemps.gob.es



La AEMPS retira pellets de testosterona y de estradiol elaborados por otra oficina de farmacia de Valencia

[Inicio](#) > [Comunicación](#) > [Notas informativas](#) > [Medicamento de uso humano](#) > La AEMPS retira pellets de testosterona y de estradiol elaborados por otra oficina de farmacia de Valencia

Generar PDF 

Fecha de publicación: 04 de marzo de 2025

Categoría: medicamentos de uso humano, defectos de calidad

Referencia: ICM (CONT), 06/2025

- **La Agencia ha retirado todas las unidades de las fórmulas magistrales de pellets subcutáneos de testosterona y de estradiol elaborados por la farmacia Perelló de Adzaneta de Albaida**
- **No se puede asegurar la calidad, seguridad y eficacia de estos preparados y, por tanto, pueden constituir un riesgo para la salud**
- **La Dirección General de Farmacia de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana ha suspendido cautelarmente la actividad de elaboración de pellets hormonales en esta farmacia**
- **Los centros que dispongan de unidades deben evitar usarlas y proceder a su devolución**

O Que a AEMPS Encontrou

As retiradas espanholas não foram arbitrárias. Resultaram de inspeção técnica com achados concretos que demonstram os riscos da falta de padronização em implantes manipulados.

Problemas de qualidade farmacêutica


Não conformidades nos processos de fabricação, controle de qualidade insuficiente e ausência de validação de liberação

Risco de contaminação e esterilidade

Produtos implantáveis exigem garantia de esterilidade que processos magistrais não padronizados não conseguem assegurar

Ausência de rastreabilidade

Impossibilidade de identificar pacientes expostas e monitorar desfechos adversos retrospectivamente

 Fontes: AEMPS. Retirada de pellets. 2025. aemps.gob.es

Persistência Hormonal Pós-'Vencimento': Um Risco Invisível Mas Real

Implantes 'vencidos' ainda liberam hormônio — e o mercado brasileiro não monitora isso.

- Estudos com implantes de estradiol 50 mg documentam que os níveis séricos podem permanecer acima do basal por 1 a 4 anos após o último implante (Pharmacokinetics of estradiol — evidência revisada)
- Reimplantações prematuras antes do retorno ao nível basal causam acumulação e elevação suprafisiológica — fenômeno conhecido como taquifilaxia (Gangar & Whitehead, BMJ 1989; BJOG 1991)
- Pacientes com câncer de mama: há relatos de níveis estrogênicos elevados em mulheres que teoricamente tinham implantes 'vencidos' — com risco não rastreado de estímulo hormonal ao tumor
- Em implantes de testosterona manipulados: picos suprafisiológicos iniciais (300–1.000 ng/dL) e variabilidade CV>40% — impossível prever exposição real da paciente
- Diferença fundamental: Etonogestrel do implante contraceptivo regular não é detectável 1 semana após remoção; implante manipulado pode persistir por ?? Com dificuldade de reversão
- A FEBRASGO demanda: protocolo obrigatório de monitoramento sérico antes de qualquer reimplantação, e rastreamento de pacientes que abandonam o seguimento

Refs.: Pharmacokinetics of estradiol (Wikipedia/Studd data) | Gangar K, Whitehead MI. BMJ 1989;299:601–602 | Wheatley S et al., Maturitas 2016;94:84–86 | Pastuszak et al., J Androl 2012;PMID 22403285

> [Menopause](#). 2021 May 10;28(8):867-874.
doi: 10.1097/GME.0000000000001782.

Safety assessment of compounded non-FDA-approved hormonal therapy versus FDA-approved hormonal therapy in treating postmenopausal women

Xuezhi Jiang ¹ ², Anna Bossert ¹, K Nathan Parthasarathy ¹,
Kristine Leaman ¹, Shahab S Minassian ¹, Peter F Schnatz ¹ ² ³ ⁴,
Mark B Woodland ¹ ⁵

Affiliations  expand

PMID: 33973545 DOI: [10.1097/GME.0000000000001782](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001782) 

Abstract

Objective: To assess the safety and serum estradiol (E2) and total testosterone (T) concentrations in postmenopausal women treated with Pe Hormonal Therapy (PHT) and Food and Drug Administration approved Hormonal Therapy (FHT).

Methods: A total of 539 postmenopausal women were identified, including 384 on PHT and 155 on FHT. Data extracted from medical records include demographics, indication for hormone therapy, treatment duration, side effects, serum E2 and T levels, and frequency of laboratory follow-up.

Results: The incidence of overall side effects was significantly higher in PHT compared with FHT (221 [57.6%] vs 23 [14.8%], $P < 0.00001$, odds ratio [95% CI] = 8.0[4.5-14.2]). When examining women with an intact uterus prior to hormone therapy initiation, 55.3% (136/246) on PHT vs 15.2% (12/79) on FHT had at least one episode of abnormal uterine bleeding ($P < 0.0001$, odds ratio [95% CI] = 7.9[3.6-17.0]). Furthermore, a significantly higher proportion of women on PHT (20.3% [50/246]), compared with 6.3% (5/79) on FHT, had a hysterectomy ($P = 0.036$, odds ratio [95% CI] = 3.2[1.1-9.3]). Both mean (SD, Min-Max) peak E2 (pg/mL) and peak T (ng/dL) are significantly higher in the PHT group than those in the FHT group (E2: 237.70 [168.55, 10-1,111] vs 93.45 [130.77, 5.5-465.8], T: 194.04 [84.94, 4.3-599] vs 15.59 [19.52, 0.2-70], $P < 0.00001$). Of those on PHT, four women had E2 level > 1,000 pg/mL and nine women with T level > 400 ng/dL.

Conclusion: Women on PHT had a significantly higher incidence of side effects than FHT as well as a significantly higher supraphysiological level of peak E2 and T during the treatment.

Copyright © 2021 by The North American Menopause Society.

ORIGINAL STUDY

Safety assessment of compounded non-FDA-approved hormonal therapy versus FDA-approved hormonal therapy in treating postmenopausal women

Xuezhi Jiang, MD, PhD,^{1,2} Anna Bossert, DO,³ K. Nathan Parthasarathy, MD,³ Kristine Leaman, MD,¹ Shahab S. Minassian, MD,¹ Peter F. Schnatz, DO,^{1,2,3,4} and Mark B. Woodland, MS, MD^{1,5}

A incidência de efeitos colaterais gerais foi significativamente maior na **TH manipulada** vs TH aprovada (**57,6%** vs 14,8% P <0,00001).

A média e pico **E₂** (pg / mL) e pico **T** (ng / dL) **significativamente maiores** no grupo **implante manipulado** do que no grupo TH aprovada (**E₂: 237,70** vs 93,45 e **T: 194,04** vs 15,59 P <0,00001).

Entre as pacientes do **implante manipulado**, quatro mulheres tinham nível de **E₂ > 1.000 pg / mL** e nove mulheres com nível de **T > 400 ng / dL**.

Evidência Direta: Pellets Manipulados vs. Terapia Aprovada (Estudo Comparativo)

Jiang X et al., Menopause 2021 — 539 mulheres pós-menopáusicas

doi:10.1097/GME.0000000000001782

Desfecho	Pellet Manipulado	TH Aprovada	Odds Ratio
Qualquer efeito adverso	57,6%	14,8%	OR 8,0 (IC95% 4,5–14,2)
Sangramento uterino anormal	55,3%	15,2%	OR 7,9 (IC95% 3,6–17,0)
Histerectomia realizada	20,3%	6,3%	OR 3,2 (IC95% 1,1–9,3)

Níveis de estradiol (mesmo estudo):

Pico médio — pellet: **237,70 pg/mL** vs. TH aprovada: **93,45 pg/mL** | 4 mulheres com E2 > 1.000 pg/mL no grupo pellet

ACOG Clinical Consensus No. 6 (2023): "Baseado na falta de dados de segurança e na impossibilidade de remover o pellet, recomenda-se preparações outras que não a terapia em pellets para a administração de testosterona."

EDITORIAL

Concerns about safety and efficacy of compounded bioidentical hormone therapy

JoAnn V. Pinkerton, MD, FACOG, NCMP

UNIQUE CONCERNS ABOUT PELLETS

Pelleted hormones raise additional concerns beyond other modes of custom compounds due to high dosages absorbed and the length of time the hormones remain elevated. Often prescribers check blood levels at their lowest (trough levels) before subsequent insertion but do not draw the peak levels, which would give more of an indication of risks with long-term use. Women are not adequately informed about the lack of clinical evidence regarding the safety and effectiveness of these products and that this form of (pelleted) hormone delivery is not subjected to the same level of evaluation, regulation, and monitoring that all FDA-approved hormone therapies are required to meet.

“...Os implantes hormonais manipulados trazem preocupações adicionais devido às altas dosagens absorvidas e o período de tempo em que os hormônios permanecem elevados.

...Muitas vezes os prescritores dosam níveis séricos antes da inserção, e não os níveis de pico, o que daria mais uma indicação dos riscos a longo prazo.

As mulheres não estão adequadamente informadas sobre a falta de evidências clínicas sobre a segurança e eficácia desses produtos....”

Variabilidade Documentada nas Farmácias de Manipulação: Evidência Publicada

Preparações manipuladas apresentam variabilidade significativa entre farmácias e entre lotes — não é especulação, é dado publicado.

13 Farmácias — Variabilidade de Potência

Estudo com cápsulas e cremes de estradiol e progesterona de 13 farmácias de manipulação: desvios de até 26% abaixo do rótulo para estradiol e 31% acima do rótulo para progesterona. Impossível garantir dose real recebida pela paciente.

Ref.: ACOG Clinical Consensus No. 6, 2023

CV >40% em Implantes de Testosterona (mesma dose, 12 mulheres)

Com dose idêntica de 100 mg, variabilidade interindividual >40% nos níveis séricos. Conclusão do estudo: 'um único nível sérico em terapia com pellet é extremamente variável e inerentemente não confiável.'

Ref.: Edelstein et al., Maturitas 2012 (PMID 22986088)

Picos de 300–1.000 ng/dL nas Primeiras 2 Semanas

Implantes de testosterona manipulados atingem picos suprafisiológicos inevitáveis logo após inserção. O limiar suprafisiológico feminino é ~55 ng/dL. Estes picos não ocorrem nas terapias aprovadas e não são reversíveis.

Ref.: Pastuszak et al., J Androl 2012 (PMID 22403285) | Jiang et al., Menopause 2021

JAMA 2023 (doi:10.1001/jama.2022.24140): 'Preparações manipuladas de hormônios bioidênticos não são aprovadas pela FDA e devem ser evitadas porque não foram avaliadas quanto à segurança ou efetividade e não são monitoradas quanto à qualidade.'

O Que Dizem as Principais Publicações Científicas — Citações e Referências

ACOG Clinical Consensus No. 6 — *Obstet Gynecol* 2023;142(5):1266 | doi:10.1097/AOG.0000000000005395

"Terapias hormonais aprovadas pela FDA são recomendadas para manejo de sintomas menopausais em detrimento de preparações bioidenticas manipuladas." Posição restritiva específica sobre impossibilidade de remoção de pellets.

JAMA 2023 — **Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE** — *JAMA* 2023;329(5):405-420 | doi:10.1001/jama.2022.24140

"Preparações manipuladas não são aprovadas pela FDA e devem ser evitadas — não foram avaliadas quanto à segurança, efetividade ou qualidade." Academia Nacional de Ciências (2020): carecem de dados confiáveis de segurança e eficácia.

NEJM 2020 — **Pinkerton JV** — *N Engl J Med* 2020;382(5):446 | doi:10.1056/NEJMcp1714787

Confirma especificidade do risco por via: risco de TEV e AVC é menor com terapia transdérmica do que com estrogênio oral — reafirmando que não se extrapolam evidências entre vias de administração.

Menopause 2022 — **Liu Y et al. (Meta-análise ECRs de cBHT)** — *Menopause* 2022;29(4):465-482 | doi:10.1097/GME.0000000000001937

Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre cBHT: evidência insuficiente para estabelecer segurança e eficácia. Qualidade metodológica dos estudos disponíveis é baixa a moderada.

A Pergunta Correta

"Que evidência científica, específica para esta formulação implantável manipulada, nesta dose, neste excipiente, com este perfil de liberação, sustenta seu uso rotineiro em mulheres?"

Essa é a pergunta que qualquer médico, regulador ou legislador responsável deve fazer. Não é uma pergunta retórica — é o padrão mínimo da medicina baseada em evidências.

Evidência de molécula \neq evidência de formulação

Estradiol oral aprovado não valida estradiol em pellet manipulado. São sistemas farmacêuticos distintos.

Evidência de via \neq evidência de formulação específica

Implante aprovado com estudos rigorosos não valida pellet manipulado sem tais estudos.

9

Demandas e Propostas

O que pedimos ao Legislativo e à ANVISA

Demandas Concretas da FEBRASGO ao Legislativo e à ANVISA

1 Atualização da RDC 67/2007

Modernizar as Boas Práticas de Manipulação de Estéreis com requisitos equivalentes ao USP <797> americano: monitoramento ambiental, rastreabilidade, qualificação de pessoal e controle de estabilidade.

2 Regulação de novas formulações

Exigir que toda nova associação hormonal manipulada seja precedida de estudos de farmacocinética e segurança, como qualquer medicamento novo — eliminando o uso das pacientes como população de estudo não consentida.

3 Fortalecimento da ANVISA

Aprovação de recursos para capacitação técnica e contratação de pessoal nas Vigilâncias Sanitárias estaduais, viabilizando fiscalização efetiva das farmácias de manipulação de estéreis.

4 Rastreabilidade obrigatória

Criar sistema nacional de rastreabilidade por lote em farmácias de manipulação estéril, permitindo recolhimento eficaz e investigação de eventos adversos.

5 Regulação da publicidade

Vedação da publicidade ao público leigo de produtos manipulados hormonais não registrados na ANVISA, com punição efetiva e fiscalização das redes sociais.

6 Manutenção e expansão do VIGICOM/Vigimed

Apoio institucional ao Observatório do Mau Uso de Hormônios como ferramenta nacional de farmacovigilância ativa para medicamentos manipulados.

CONCLUSÕES

- ✓ Terapia hormonal não é igual a “dar hormônios”
- ✓ Os estudos das medicações disponíveis e liberadas adequadamente para comercialização NÃO PODEM SER EXTRAPOLADOS para doses, vias de administração e associações diversas e distintas
- ✓ Faltam dados de farmacocinética, farmacodinâmica e perfil clínico dos implantes manipulados
- ✓ Não há bula/estudos clínicos relatando efeitos adversos e dados de segurança com implantes tão variados

CONCLUSÕES

- ✓ Não há falta de opções bem documentadas para o uso de estrogênio e progesterona no Brasil, bem como para a manipulação de gel transdérmica na dose estudada de 1-5 mg
- ✓ Há extrema dificuldade, conforme as próprias agências regulatórias, de garantir a liberação prolongada e em dose controlada na forma de implantes

CONCLUSÕES

- ✓ As mulheres não são adequadamente informadas sobre a falta de evidências clínicas sobre a segurança e eficácia desses produtos.
- ✓ Os estudos apresentados pelas próprias empresas são antigos, observacionais, *in vitro* ou iniciais (fase 1 ou 2, com poucos pacientes). Quando conclusos, por que não registrar?
- ✓ Custos elevados e interesses comerciais. Não deveria ser dentro de estudos aprovados com TCLE e não para lucro e comercialização?

CONCLUSÕES

- ✓ **NÃO EXISTE** nível de exposição comprovadamente seguro ao uso de hormônios em doses, combinações, vias de utilização e tipos de drogas diversos das que são preconizadas nos estudos clínicos e nos procedimentos padrões de liberação do uso de medicamentos para comercialização, à luz dos estudos e evidências disponíveis hoje.

- ✓ A FEBRASGO,SBEM,AMB e mais de 30 sociedades médicas científicas são CONTRA o uso de hormônios na forma de implantes MANIPULADOS
- ✓ E solicitam a proibição da fabricação, importação, manipulação, comercialização, distribuição, armazenamento, transporte e propaganda de **drogas com ação hormonal** em tipos farmacológicos, combinações, doses ou vias não registradas na ANVISA.

CONCLUSÕES

- ✓ As normas e exigências são vigentes E DEVEM SER OBSERVADAS E FISCALIZADAS:
 - Resolução RE ANVISA- RE nº 4.353, de 21 de novembro de 2024, Complementada pelo Despacho nº 163
 - essa nova regulamentação visa estabelecer critérios mais rígidos para assegurar a segurança dos pacientes e orientar os profissionais de saúde na prescrição ética e segura de terapias hormonais.
 - A RDC 67/2007 requer urgente atualização

9

Demandas e Propostas

O que pedimos ao Legislativo e à ANVISA

Demandas Concretas da FEBRASGO ao Legislativo e à ANVISA

1 Atualização da RDC 67/2007

Modernizar as Boas Práticas de Manipulação de Estéreis com requisitos equivalentes ao USP <797> americano: monitoramento ambiental, rastreabilidade, qualificação de pessoal e controle de estabilidade.

2 Regulação de novas formulações

Exigir que toda nova associação hormonal manipulada seja precedida de estudos de farmacocinética e segurança, como qualquer medicamento novo — eliminando o uso das pacientes como população de estudo não consentida.

3 Fortalecimento da ANVISA

Aprovação de recursos para capacitação técnica e contratação de pessoal nas Vigilâncias Sanitárias estaduais, viabilizando fiscalização efetiva das farmácias de manipulação de estéreis.

4 Rastreabilidade obrigatória

Criar sistema nacional de rastreabilidade por lote em farmácias de manipulação estéril, permitindo recolhimento eficaz e investigação de eventos adversos.

5 Regulação da publicidade

Vedação da publicidade ao público leigo de produtos manipulados hormonais não registrados na ANVISA, com punição efetiva e fiscalização das redes sociais.

6 Manutenção e expansão do VIGICOM/Vigimed

Apoio institucional ao Observatório do Mau Uso de Hormônios como ferramenta nacional de farmacovigilância ativa para medicamentos manipulados.

Segurança da Paciente Não é Negociável

A FEBRASGO não se opõe à manipulação farmacêutica — opõe-se à falta de evidências suficientes para “liberar” novo medicamento, nova dose, nova via

Cada implante hormonal aplicado sem evidência de segurança é uma paciente que merecia proteção.

Pedimos ao Legislativo: regulação rigorosa, fiscalização efetiva e ciência como critério inegociável.

Profa. Dra. Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Diretora de Defesa e Valorização Profissional – FEBRASGO
Ginecologista-Obstetra | Doutorado FMUSP | UFPI/EBSERH

FEBRASGO

Segurança da Paciente Não é Negociável

A FEBRASGO não se opõe à manipulação farmacêutica — opõe-se à manipulação sem ciência.

A via importa. A dose importa. O estudo importa.

Cada implante hormonal aplicado sem evidência de segurança é uma paciente que merecia proteção.

Pedimos ao Legislativo: regulação rigorosa, fiscalização efetiva e ciência como critério inegociável.

Profa. Dra. Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Diretora de Defesa e Valorização Profissional – FEBRASGO

Ginecologista-Obstetra | UFPI/EBSERH