



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro Coordenador: CEBRID – Andréia Gomes Bezerra
Emérta Sátiro Opaleye
Luciana Abeid Ribeiro
Zila van der Meer Sanchez
Supervisor Científico: E. A. Carlini

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
Site: www.cebrid.epm.br
E-mail: psifavi@psicobio.epm.br

ASSUNTOS GERAIS

1. *PSIFAVI no Exterior!*

O PSIFAVI avançou fronteiras inesperadas! Recebemos contato da Dra. Frasia Oosthuizen, doutora em Farmacologia da Universidade de KwaZulu-Natal, África do Sul. A Dra. Frasia objetiva estruturar um serviço de farmacovigilância e nos procurou com o intuito de compreender como se organiza nosso serviço e conhecer nossos formulários utilizados.

Ainda que o PSIFAVI se detenha aos medicamentos psicotrópicos, nosso sistema de farmacovigilância obedece aos padrões de qualquer outro serviço, com formulário para notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos, busca de informação em base de dados indexada e análise de causalidade com base em algoritmos validados.

Apesar das dificuldades pela falta de incentivos financeiros, partilhamos com vocês iniciativas como essa que continua motivando a nossa luta!

2. *PSIFAVI no Brasil: Congresso Internacional FCE Pharma 2008*

Dados do PSIFAVI foram apresentados em mesa redonda no Congresso Internacional FCE Pharma, realizado em São Paulo, em maio deste ano. Um dos mais importantes encontros de fornecedores, distribuidores e revendedores da indústria farmacêutica, a FCE Pharma (Exposição Internacional de Tecnologia para a Indústria Farmacêutica) recebeu mais de 23 mil visitantes, número 10% maior que o registrado em 2007.

Com um olhar atento para o futuro, o evento promoveu também discussões sobre a farmacovigilância, em mesa redonda composta pela gerente da célula de farmacovigilância da ANVISA e representantes da USP e UNIFESP.

A discussão se pautou na importância de desenvolvimento de estratégias para a investigação de reações adversas de medicamentos no Brasil, um dos maiores mercados farmacêuticos do mundo, e com dificuldades burocráticas no controle efetivo de seus medicamentos.

ACONTECEU NO BRASIL

3. Transtornos Depressivos estão relacionados à maior presença de Reações Adversas em Pacientes Epilépticos?

Mei, P.A.; Montenegro, M.A.; Guerreiro, M.M.; Guerreiro, C.A.M. Pharmacovigilance in Epileptic Patients using Antiepileptic Drugs. *Arq Neuropsiquiatr*, 64(2-A):198-201; 2008.

Durante 18 meses, 65 pacientes de ambos os sexos, idade igual ou superior a 18 anos e em uso de antiepilépticos foram acompanhados no hospital universitário da UNICAMP. Os pacientes faziam relatos espontâneos e eram também submetidos à aplicação de um questionário estruturado sobre reações adversas a medicamentos (RAM).

Os antiepilépticos mais usados foram carbamazepina, fenitoína, valproato e clobazam. Cerca de 70% dos pacientes apresentou queixa espontânea de efeitos adversos. Com a utilização de questionário, esse número subiu para 97% ($p < 0,001$). Os eventos adversos mais frequentes foram: hipersonia, tontura, distúrbios gastrointestinais e perda de memória. Semelhante ao descrito na literatura, o estudo identificou maior presença de RAMs entre mulheres ($p = 0,042$).

Como uma das principais comorbidades associadas a pacientes epilépticos, a presença de depressão foi investigada. Foi identificada uma maior prevalência de RAMs entre pacientes em uso de antiepilépticos com transtorno depressivo quando comparados a pacientes sem transtorno depressivo ($p < 0,0001$).

Uma das limitações da pesquisa, no entanto, consiste na utilização de escala não validada para diagnóstico de depressão. Mesmo assim, os resultados sugerem que a investigação direcionada com a utilização de instrumento formal pode aumentar a prevalência de notificações de reações adversas e que quadros depressivos podem aumentar e/ou agravar os casos de RAMs.

4. Hipotensão causada por Doses Terapêuticas de Venlafaxina: Relato de Caso e Mecanismos Fisiopatológicos Propostos

Alexandrino-Silva C et al. Hypotension caused by therapeutic doses of venlafaxine: case report and proposed pathophysiological mechanisms. *Journal of Psychopharmacology*, 22 (2): 214-216; 2008.

Embora a venlafaxina seja usualmente associada com modestos aumentos na pressão sanguínea e raramente com hipertensão clínica, há alguns relatos de casos de hipotensão relacionada com doses acima da recomendada para terapêutica com este antidepressivo.

O caso relatado é de uma jovem com história de depressão maior, que iniciou tratamento com venlafaxina 75mg/dia e desenvolveu hipotensão quando a dose foi ajustada para 225mg/dia. A paciente não apresentava comorbidades e nem utilizava outros medicamentos. Desta forma, este foi o primeiro relato de caso que mostra doses regulares de venlafaxina causando hipotensão.

Foi apresentada uma relação temporal e dose-dependência entre a hipotensão e o uso do medicamento. Um mecanismo fisiopatológico foi proposto, com participação dos receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos e a presença de um possível polimorfismo genético no citocromo P4502D6, que é associado à baixa metabolização de drogas, o que explicaria a relação da venlafaxina em doses regulares e o desenvolvimento de hipotensão.

ACONTECEU NO EXTERIOR

5. Modafinil: Evidências de Sérias Reações Dermatológicas e de Hipersensibilidade

Dear Health-care Professional Letter, Shire Canada Inc., 2007.

O modafinil, medicamento para o tratamento de narcolepsia e outros distúrbios do sono, já está aprovado pela ANVISA no Brasil sob nome comercial de Stavigile[®]. No entanto, ainda não

está previsto o início de sua comercialização em nosso mercado.

Em 2007, foi publicada no Canadá uma carta de alerta aos profissionais da saúde mencionando eventos adversos associados ao modafinil. Os principais eventos descritos são sérias reações dermatológicas crônicas, hipersensibilidade e reações de ordem psiquiátrica.

Tanto adultos quanto crianças tratadas com modafinil apresentaram reações dermatológicas como: necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson e rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos. Além disso, angioedema, reações anafiláticas e reações de hipersensibilidade em diversos órgãos, envolvendo pelo menos um caso fatal, também foram descritos.

O alerta enfatizava que o modafinil não estava aprovado para o uso em crianças e que já apresentava potencial de desencadear sintomas psiquiátricos nesta população.

Os pacientes estão sendo orientados a interromper o uso de modafinil e procurar atenção médica imediata caso apresentem rash cutâneo, feridas na boca, bolhas e descamações na pele, inchaço da face, olhos, lábios, língua ou garganta, dificuldade em engolir e/ou respirar ou voz rouca.

Desta forma, cabe o alerta também ao médico brasileiro. Apesar de ainda não comercializado, o modafinil estará em breve nas prateleiras de nossas farmácias e exige atenção e cuidado do profissional prescritor.

6. Programa “RADAR” de Alerta de Farmacovigilância nos EUA: Uma iniciativa independente do FDA

Hampton, T. Postmarket “pharmacovigilance” Program on Alert for Adverse Events From Drugs. *JAMA* Aug 22/29, 298(8):851-852; 2007.

Diante da necessidade de se realizar vigilância pós-comercialização de medicamentos, um grupo de pesquisadores independentes fundou o RADAR (Research on Adverse Drug Events and Reports). Com especialistas na área de farmacologia, epidemiologia, estatística e algumas sub-especialidades da clínica médica, o programa tem suas ações voltadas

principalmente para RAMs severas e inéditas, buscando identificar relatos adicionais, desenvolver hipóteses para explicar mecanismos e avaliar achados laboratoriais e patológicos.

Apesar do maior alcance e agilidade dos sistemas de farmacovigilância do FDA e das companhias farmacêuticas, o RADAR parece ter maior aceitação pelos clínicos, conforme pesquisa de avaliação do programa. De fato, Dr. Bennett, principal investigador do RADAR, acredita que o programa publica informações mais robustas do que as fornecidas pelos supracitados. Porém, ele reconhece que a maioria das RAMs investigadas partem de relatos espontâneos ao FDA e que essa agência tem um papel importante no desenvolvimento do RADAR.

Enquanto o FDA foca na monitorização da segurança dos medicamentos (estudos pré-comercialização), muitos especialistas apontam para maior necessidade de se realizar vigilância pós-comercialização, com uma legislação rígida como a mesma aplicada em ensaios clínicos. Isso porque esses estudos de farmacovigilância incluem uma população significativamente maior, mais representativa e com uso prolongado do medicamento.

No futuro, o ideal é a união de esforços destas três entidades (FDA, RADAR e indústrias farmacêuticas) na avaliação pós-comercialização de fármacos e, desta maneira, garantir maior segurança aos pacientes.

7. Reações Neuropsiquiátricas a Medicamentos: Uma Análise de Relatos Espontâneos de Médicos da Itália

Galatti, L; Giustini SE; Sessa, A; Polimeni, G; Salvo, F; Spina, E; Caputi AP. Neuropsychiatric reactions to drugs: an analysis of spontaneous reports from general practitioner in Italy. *Pharmacological Research* 51: 211-216; 2005.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os relatos espontâneos de médicos (de qualquer especialidade) sobre reações adversas a medicamentos (RAMs). Essas reações foram coletadas durante dois anos numa base de dados italiana (PharmaSearch). Foram obtidos 1131 notificações contendo 1892 suspeitas de RAMs, sendo que, do total de notificações, 27,4% estava relacionada ao SNC, envolvendo 440 RAMs. As

reações mais frequentemente relatadas foram vertigem (16,4%), confusão (10,7%) e dor de cabeça (10%). Drogas indicadas para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central foram responsáveis por somente 38,4% das reações neuropsiquiátricas, enquanto que a maioria dessas reações estava relacionada com o uso de outros tipos de drogas, tais como: anti-inflamatórios não-esteroidais, fluoroquinolonas, opióides e antiulcerosos.

Os autores do trabalho descrevem que há vários estudos sobre a associação de doenças neuropsiquiátricas e RAMs, e enfatizam que os médicos devem prestar atenção nesse tipo de toxicidade quando prescrevem medicamentos aos seus pacientes.

RAMPS RECEBIDAS

8. RAMP X0018 de 27/12/2007 – Depakote® ER causando piora de quadro de transtorno de humor?

Notificação feita por psiquiatra de Porto Alegre (RS) sobre paciente do sexo masculino de 48 anos:

“Paciente com história de transtorno de humor, vinha com irritabilidade importante, impulsividade (descontrole dos impulsos, exposição social). Fazia uso de Citalopram 20mg e Rivotril® 1mg/d há 2 anos. Iniciado Depakote® ER 500mg/d para estabilização do humor, houve piora significativa dos sintomas relatados, disforia, quadro de humor misto. Após troca do Depakote® por Oxcarbazepina, sintomas foram amenizando até estabilização do quadro”.

A equipe PSIFAVI agradece o cuidado do notificador em nos fornecer informações completas e bem descritas para a análise do caso. O laboratório fabricante cita como eventos adversos: quadros de distúrbios emocionais, alucinações, psicose, agressividade e deterioração de comportamentos ocorridos durante a terapia com Depakote®. Há ainda relatos no Drugdex Evaluations® de transtorno emocional, agitação, agressividade, hiperatividade e mudança comportamental a partir do uso deste medicamento.

Nota do CEBRID: No Brasil, o divalproato de sódio é somente comercializado com o nome de Depakote®.

Como adquirir nosso material:

Caso haja interesse em receber cópias dos materiais citados neste Boletim, informamos que o valor cobrado para cópias é R\$ 0,20 (por página). Informamos ainda que o valor mínimo para remessa é de R\$ 7,00 (sete reais).

O pagamento poderá ser feito, antecipadamente, através de depósito bancário no Banco do Brasil, Agência 1898-8, conta corrente nº 9319-X, em nome da AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia). Enviar para o fax: (0**11) 5084-2793 os seguintes dados:

1. Cópia do comprovante de depósito bancário
2. Material solicitado (nº do Boletim e nº do item)
3. Nome e endereço completos
4. Telefone para contato

BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
Rua Botucatu, 862 – 1º andar – Tel. 2149-0161
04023-062 – São Paulo – SP

IMPRESSO