



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Supervisão Geral: E. A. Carlini

Colaboração: Mei Ying Wang, Raphael de Moraes Xavier, Antonio Távora de A. Silva, Taíssa Lódi e Júlia Movilla



Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
Departamento de Psicobiologia – UNIFESP
Site: www.cebrid.epm.br
e-mail: cebrid@psicobio.epm.br

ASSUNTOS GERAIS

1. A Farmacovigilância de Reações Adversas aos Medicamentos pode Melhorar! Portugal nos ensina isto!

Vamos pedir para que nos descubram de novo?

- Ribeiro – Vaz I. - et al.: Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal*. *Revista Saúde Pública* 45(1): 129-35, 2011(Brasil).

Foi implementado um estudo controlado aleatorizado, por agrupamentos em farmacêuticos a exercer atividade profissional na região norte de Portugal, em 2007. Após aleatorização, 364 indivíduos foram alocados ao grupo de intervenção (261 na intervenção telefônica e 103 nos workshops); o grupo de controle foi constituído por 1.103 farmacêuticos. Na intervenção educativa foram abordados a problemática das reações adversas a medicamentos, o impacto na saúde pública e a notificação espontânea. Quanto à relevância, as reações adversas foram classificadas em graves e inesperadas.

A análise estatística foi efetuada com base no princípio *intention-to-treat*; aplicaram-se modelos lineares generalizados mistos, utilizando o método *penalized quasi-likelihood*.

Os farmacêuticos estudados foram seguidos durante um período de 20 meses.

A intervenção aumentou três vezes a taxa de notificação espontânea das reações adversas (RR = 3,22; IC 95%: 1,33; 7,80) relativamente ao grupo de controle. Houve incremento da relevância das notificações com aumento das reações adversas graves em cerca de quatro vezes (RR = 3,87; IC 95%: 1,29;11,61) e inesperadas em cinco vezes (RR = 5,02; IC 95%: 1,33;18,93), relativamente ao grupo de controle.

2. Duas Palavras semelhantes, mas de sentidos opostos: Opiofobia e Narcofobia.

- Mena, F.; Hobbs, D. Narcophobia: drugs prohibition and the generation of human rights abuses. *Trends Organ Crim.*, DOI: 10.1007/s12117-009-908-8, 2009.

Opiofobia é um termo utilizado em medicina que significa medo do ópio. Refere-se à resistência que médicos têm em prescrever morfina e outras drogas semelhantes (drogas narcóticas; que são

derivadas do ópio) devido à possibilidade de tornar seu paciente dependente.

Já o termo Narcofobia, mais recente, parece ter origem na sociologia e diz respeito às consequências da proibição global existentes sobre o uso de drogas.

Este é o tema do interessante artigo de Mena e Hobbs, ambos do Departamento de Sociologia da Escola de Economia de Londres publicado na revista Trends in Organized Crime; seu resumo: Este trabalho relaciona-se com os aspectos negativos da proibição global às drogas. É argumentado que a proibição a qual é guiada por moralismo ao invés de pesquisa, cria um mercado negro o qual é regulado por “empresários violentos”, e particularmente em países em desenvolvimento onde existe uma falta de oportunidade econômica para os pobres, oferece a única oportunidade de opções para emprego.

Este trabalho sugere que os resultados de legislação experimental deveriam ser encarados seriamente. A militarização do cumprimento das regras da proibição tem prejudicado o avanço da democracia e tem levado à violência e aumentam o desrespeito aos direitos humanos. Em conclusão, é discutido que o corrente sistema da proibição global cria mais problemas do que resolve e que os assuntos produção e comércio de drogas precisam ser lidados com regulamentos a partir de uma perspectiva de desenvolvimento.

ACONTECEU NO EXTERIOR

3. SIBUTRAMINA: mas esta droga ainda continua no mercado brasileiro? Que Droga!

- Harrison-Woolrych M. et al.: QT prolongation associated with sibutramina treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology* 61(4): 464-469, 2006.

O chamado intervalo QT do ECG, esta ligado à frequência do coração, sendo 200 milissegundos (0,2 segundos) entre dois episódios considerados o tempo normal. Valores acima podem trazer alterações de ritmo cardíaco e quando chegam a 600 milissegundos podem levar à parada cardíaca e mesmo morte súbita. Este aumento patológico do intervalo QT está associado a um complexo de sinais e sintomas cardíacos que é chamado de “Torsades de points”.

O presente trabalho descreve o caso de paciente de 40 anos encontrado inconsciente.

Após ressuscitação cardiopulmonar foi hospitalizado e foi encontrado um intervalo QT de 0,6 segundos.

Foi também feita genotipagem para a sibutramina do gene KCNQ1 (subunidade genética para gene do canal do potássio), tendo sido detectado uma mutação, a qual poderia ser responsável por prolongar a despolarização da membrana cardíaca e aumentar a susceptibilidade para longos intervalos QT. A paciente vinha tomando 15mg de sibutramina há 25 dias.

Os autores fazem uma revisão de prontuários neozelandeses encontrando vários outros casos de alterações cardíacas em pacientes tomando a sibutramina.

A sibutramina é um inibidor de recaptação da dopamina e noradrenalina, causando inapetência e sendo utilizado para tratamento de obesidade. Vários países já retiraram do mercado ou estabeleceram rigoroso controle para prescrição do mesmo.

Nota do CEBRID:

No Brasil, a ANVISA organizou Audiência Pública visando a retirada do produto do nosso mercado. É aguardada uma nova audiência pública sobre o assunto que continua pendente.

Nomes comerciais de sibutramina no Brasil:

- **Reductil®, Meridia®, Plenty®, Sibutral® e Cloridrato de Sibutramina®.**

4. Uso de Antidepressivos na Gravidez

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2010 • 8 - **Referência:** Prescriber Update Vol. 31, No.3 September 2010, (www.medsafe.govt.nz).

A Autoridade de Segurança de dispositivos médicos e medicamentos da Nova Zelândia (Medsafe) advertiu os profissionais de saúde sobre o uso de antidepressivos na gravidez. Seguindo uma revisão do Comitê de Reações Adversas à Medicamentos (MARC) investigando a associação entre tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRI) ou inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) e anomalias congênitas.

O MARC concluiu que há um pequeno aumento do risco para defeitos cardíacos congênitos associados à fluoxetina, similar ao visto com a paroxetina. A possibilidade de mesmo efeito

da classe de SSRI para a classe dos SNRI não deveria ser excluída. Em adição ao risco para anomalias congênitas, SSRI e SNRI tem sido relacionada com o aumento do risco de nascimentos prematuros, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN) e sintomas de abstinência neonatal quando a mãe é tratada até o nascimento do bebê.

A Medsafe também declara que embora existam menos informações do uso de antidepressivos tricíclicos (TCA) na gravidez, um estudo epidemiológico recente indicou que os TCAs também podem estar associados com o aumento do risco de anormalidades congênitas e sintomas de abstinência neonatal e nascimentos prematuros.

Profissionais de saúde são aconselhados a ficar atentos no uso de antidepressivos na gravidez e observar bem de perto os neonatos.

5. Antidepressivos – risco de fraturas

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2010.

A Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido aconselhou os profissionais de saúde que uma revisão de estudos epidemiológicos, principalmente nos pacientes que tenham 50 anos ou mais, mostra um aumento no risco de fraturas ósseas em doentes tratados com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e antidepressivos tricíclicos (TCAs).

O mecanismo que leva a este aumento do risco ainda não está claro. A agência declara que a revisão concluiu que a informação do produto deveria ser atualizada com uma declaração sobre os achados epidemiológicos de risco aumentado de fraturas ósseas com TCAs e SSRIs. A partir dos dados disponíveis, nenhuma conclusão definitiva pôde ser extraída a respeito de uma relação dose-resposta, em relação ao tempo ou ao mecanismo subjacente.

ACONTECEU NO BRASIL

6. Tiro pela culatra ou Mania/hipomania por aripiprazol?

- Souza MGS, et al.: Mania/ Hipomania induzida por aripiprazol. *Revista de Psiquiatria Clínica* 37(4): 175-177, 2010.

O aripiprazol é aprovado para o tratamento adjuvante do TB (transtorno bipolar) tipo I com resposta insatisfatória a lítio ou ao valproato de sódio, assim como no tratamento adjuvante de transtorno depressivo maior com resposta parcial ao tratamento antidepressivo. Este trabalho analisa três pacientes que receberam aripiprazol para tratar a fase depressiva de transtorno bipolar.

Os resultados estão abaixo transcritos do próprio trabalho dos autores:

A potencial ação antidepressiva dos AAts (antipsicóticos atípicos) possibilita que medicamentos dessa classe aumentem as chances do aparecimento de mania em indivíduos susceptíveis. Com o objetivo de sumarizar evidência que possibilite a discussão técnica desse tópico, aqui relatamos três casos de pacientes com TB com mania induzida por aripiprazol. Pacientes tinham diagnósticos e comorbidades diferentes e estavam em regime terapêutico também diferente. Mania foi temporalmente associada à introdução de aripiprazol. Melhora considerável aconteceu após a retirada do fármaco. Sugerimos que o aripiprazol, por meio da sua ação antidepressiva, seja fator de risco para virada maníaca e hipomaníaca. Recomendamos o uso associado de estabilizador de humor com potencial antimaníaco para prevenir eventual inversão de fase. Sugere-se, ainda, a provável eficácia antidepressiva do aripiprazol.

7. Mania induzida por quetiapina em pacientes com transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo

- Nicolato et al.: Relato de caso: mania induzida por quetiapina em pacientes com transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 31(3): 281-292, 2009.

O uso de quetiapina como tratamento de transtorno do humor vem se tornando freqüente; no entanto existem dados sobre a possibilidade de a mesma induzir um episódio maníaco ou hipomaníaco.

Uma paciente de 49 anos com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, tipo depressivo, baseado nos critérios DSM-IV-TR apresentou um episódio maníaco possivelmente induzido pelo uso de quetiapina. O início desse quadro foi aos 27 anos de idade, sem resposta completa a diversas modalidades de tratamento e sem história de episódios de mania, hipomania ou quadro misto.

Nos últimos três anos fez tratamento com tranilcipromina, risperidona, carbonato de lítio e eletroconvulsoterapia, apresentando melhora apenas na apatia parcial dos sintomas esquizofreniformes (delírios de influência).

Inicialmente a quetiapina foi prescrita na dose 100mg e devido a ausência de resposta dos sintomas depressivos foi prescrita uma dose única diária de 300mg durante dois meses, com melhora quase completa dos sintomas depressivos e psicóticos. Após 20 dias houve aumento da dose para 500mg, uma vez ao dia, apresentando um episódio maníaco com uma série de sintomas entre os quais a atitude de submeter-se a uma cirurgia plástica e emprestar grande soma de dinheiro para familiares. A paciente apresentou melhora dos sintomas após 10 dias de redução da dose para 300mg, uma vez ao dia. A literatura descreve relatos sobre a quetiapina induzir mania ou hipomania, seja pelo fato do incremento da dose aumentar a neurotransmissão noradrenérgica ou alterar a relação serotonina/noradrenalina.

Este caso demonstra uma forte relação causal entre uso da quetiapina e o episódio maníaco, embora não se possa destacar a possibilidade de que a paciente possa ser bipolar sem ter apresentado sintomas anteriores. Outra questão importante também é o fato da dificuldade de se diferenciar transtorno esquizoafetivo do transtorno bipolar. Portanto, este trabalho demonstra que mais estudos são necessários para elucidar a possibilidade de quetiapina induzir mania em paciente com transtorno esquizoafetivo ou bipolar.

RAMP RECEBIDA

8. Éta pomada complicada! Outra RAMP sobre um produto para hemorróida

Recebemos neste ano de 2011 a seguinte RAMP, que transmitimos abaixo:

“Tenho 41 anos e após usar a pomada Hemovirtus senti os mesmos sintomas relatados no Boletim PSIFAVI/CEBRID nº20 conforme destacado no texto abaixo.”

10. Mais uma de anticolinérgico: desta vez com pomada para hemorróida

*Em 2003, recebemos uma RAMP que descreve os sintomas observados por uma paciente de 35 anos ao utilizar, via retal, a pomada Hemovirtus® (contendo 60 mg de extrato mole de Atropa belladonna L. em 15 g da pomada, ou seja, 4 mg de extrato da planta por grama da pomada) para um quadro clínico de hemorróida. À noite, antes de deitar-se, utilizou a pomada, tendo acordado de madrugada com muita taquicardia, tontura, confusão mental, visão turva e boca seca. Teve que ser atendida em pronto-socorro, tendo sido observada a remissão dos sintomas após 24 horas da administração da pomada. Estes efeitos vão de encontro com a ação anticolinérgica já bem descrita para o alcalóide atropina, presente na planta Atropa belladonna, que compõe este medicamento. **Boletim PSIFAVI nº20***

“Suspendi de imediato o uso da pomada e vou procurar auxílio médico.”

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