



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Supervisão Geral: E. A. Carlini

Coordenação: Zila van der Meer Sanchez

Colaboração: *Júlia Movilla (Hospital São Paulo – Farmacêutica Clínica - UTI Adulto)*

Antônio Távora de A. Silva (UNIFESP/ Diadema)

Julino Soares (Doutorando – CEBRID)

Taíssa Lódi (Bolsista de Iniciação Científica)

Mei Ying Wang e Raphael de Moraes Xavier (Farmácia Central/ Diadema)



Núcleo Comunitário CEBRID/ Diadema (Centro Brasileiro de
Informações sobre Drogas Psicotrópicas)
Departamento de Psicobiologia – UNIFESP
Site: www.cebrid.epm.br

ASSUNTOS GERAIS

1. Anvisa proíbe emagrecedores mas mantém venda da sibutramina

Fonte: *Agência Estado, 4 de outubro de 2011*
(<http://www.estadao.com.br/noticias/vidae.anvisa-libera-sibutramina-e-proibe-outros-emagrecedores,781081.0.htm>)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) manteve o registro da sibutramina no Brasil e determinou a proibição da venda de inibidores de apetite derivados da anfetamina. A Anvisa também pretende aumentar o rigor do controle sobre a venda e uso da sibutramina.

A decisão encerra uma discussão que se arrastou desde fevereiro, quando a Anvisa lançou a proposta de banir os inibidores de apetite, com base em parecer da Câmara Técnica de Medicamentos (Cateme), por causa dos riscos à saúde. O anúncio na época provocou uma forte reação de entidades médicas, que alegavam a importância do uso dos remédios para pacientes com dificuldades de emagrecimento. Diante da polêmica, duas audiências públicas foram realizadas e, nesse processo, houve uma reviravolta na posição da Anvisa.

Inicialmente favorável à proibição dos remédios derivados da anfetamina (femproporex, mazindol e anfepramona) e da sibutramina, a agência dava mostras que o assunto seria resolvido rapidamente. Em fevereiro, depois da primeira audiência pública e da reação da classe médica, veio o primeiro recuo: o adiamento da decisão e o anúncio de que nova audiência pública seria

realizada. Contrariando declarações dadas dois meses antes, a Anvisa anunciou a revisão do parecer da equipe técnica. Nessa nova versão, a equipe mantinha a recomendação da proibição dos derivados de anfetamina, mas aconselhava a permanência da sibutramina no mercado. O remédio somente pode ser vendido mediante a apresentação de um termo de informação, em três vias, assinado pelo médico e paciente. Fabricantes teriam ainda de criar um sistema de vigilância para identificar os problemas relacionados ao medicamento e o sistema de vigilância da Anvisa para reações adversas ao medicamento seria ampliado. A nova proposta foi duramente repudiada pela Cateme, que preparou um novo documento reforçando a necessidade da retirada da sibutramina no mercado. O principal argumento era o resultado do estudo Scout, feito em 2009 com 10 mil pacientes a pedido do próprio fabricante do remédio, Abbott. O trabalho demonstrou que pacientes obesos que usavam a droga apresentavam um risco aumentado de problemas cardíacos e derrame.

Desde 2010, a sibutramina está proibida na União Européia, Estados Unidos, Canadá, Austrália, Uruguai, Paraguai e México. Toda discussão em torno de emagrecedores teve início depois da apresentação dos resultados do estudo Scout. Em março de 2010, diante das notícias de que a sibutramina aumentava o risco de problemas cardiovasculares, a Anvisa apertou o cerco para a venda do remédio e determinou que a venda do produto somente poderia ser feita com receita especial (azul). Com essa determinação, houve queda de 32% na prescrição da sibutramina - de 2,95 milhões de receitas para 1,99 milhão, no período de um ano (abril de 2010 a abril de 2011).

ACONTECEU NO EXTERIOR

2. Surgimento de Desordens de Controle Impulsivo (ICDs) durante a terapia com agonistas dopaminérgico na Síndrome das Pernas Inquietas.

Clin. Neuropharmacol: The emergence of devastating impulse control disorders during dopamine agonist therapy of the restless legs syndrome - 2011/ Mar-Apr, 34 (2): 66-70.

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma desordem senso-motora, tipicamente amenizada com tratamento por agonistas dopaminérgicos. Estes fármacos têm sido associados ao surgimento de Desordens de Controle Impulsivo (DCI) quando utilizados por pacientes com Doença de Parkinson e agora DCIs têm sido relatadas em indivíduos com SPI e em terapia com agonistas dopaminérgicos.

O presente estudo identificou 12 casos de pacientes com Desordens de Controle Impulsivo incluindo: impulso compulsivo (patológico) por jogos, cleptomania, compras compulsivas e hipersexualidade. Criminalidade, tendência suicida e desacordos matrimoniais (conjugais) também foram identificados. Estes ocorreram sobre uma ampla faixa de latência e exposição à l-dopa. Ressalta-se que Desordens de Controle Impulsivo podem ocorrer sobre uma ampla faixa de doses e tipos de terapias com agonistas dopaminérgicos.

3. Síndrome das Pernas Inquietas e aripiprazol.

Eur. J. Clin. Pharmacol: Restless legs syndrome due to aripiprazole – 2010.

O presente trabalho descreve o caso de uma paciente com 45 anos, diagnosticada com desordem depressiva, a qual encontrava-se utilizando 5mg de olanzapina e 5mg de aripiprazol. Após 10 meses do início do tratamento, a olanzapina foi descontinuada e a dose de aripiprazol aumentada para 15mg/dia. Em seguida, observou-se melhora nos sintomas depressivos, mas em poucos dias após o aumento da dose de aripiprazol, a paciente apresentou uma sensação de dor desagradável em ambas as pernas, caracterizada por sensações de arrepio e formigamento durante a noite, as quais constantemente interrompiam seu sono.

Estes sintomas surgiram 3 a 4 horas após o uso do medicamento. A paciente não apresentava

contração muscular involuntária, traumas prévios nas pernas ou acatisia. A paciente foi capaz de aliviar os sintomas, movimentando suas pernas e caminhando, mas os sintomas ainda apresentavam-se moderados no início da manhã.

Não havia histórico do uso de cafeína ou outro medicamento que possa ter gerado tal condição.

Exames físicos não revelaram nenhuma anormalidade e não foi encontrado nenhum sinal de anemia, neuropatia periférica ou doenças vasculares.

O diagnóstico de Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) foi realizado e testes de laboratório que identificam causas secundárias para SPI (ferro, ferritina, creatinina, uréia nitrogenada, hormônios tiroideanos, glicemia e fator reumatóide) encontraram-se em níveis normais.

Mesmo o aripiprazol sendo eficaz no tratamento do quadro depressivo, o mesmo foi gradualmente descontinuado, resultando no desaparecimento dos sintomas da SPI.

Agonistas dopaminérgicos têm demonstrado eficácia no tratamento de SPI, pois atuam sobre receptores D2, melhorando os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas.

O aripiprazol e a olanzapina são antipsicóticos atípicos, atuando como agonista parcial e antagonista de receptores D2 respectivamente.

A Síndrome das Pernas Inquietas não foi desenvolvida durante a prescrição inicial de aripiprazol, aparecendo somente quando a dose inicial foi aumentada. Tal observação sugere a possibilidade de efeito dose-dependente associado ao aripiprazol e SPI.

Futuros estudos devem focar SPI induzida por medicamentos antipsicóticos.

4. Risco para sinais extra-piramidais em neonatos cujas mães utilizaram antipsicóticos durante a gestação.

WHO Pharmaceuticals Newsletters: antipsychotics class labelling change to advise on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns – no.2, 2011.

O U.S. Food and Drug Administration (US FDA) notificou os profissionais de saúde que a seção de bulas de medicamentos utilizados na gravidez foi atualizada para toda a classe de medicamentos antipsicóticos com o objetivo de incluir informações consistentes sobre o risco potencial do desenvolvimento de sinais extrapiramidais e sintomas de abstinência em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com estes medicamentos durante o terceiro

trimestre da gestação. Estes sintomas extrapiramidais e sintomas de abstinência em recém-nascidos podem incluir agitação, anormalmente aumentada ou diminuição do tônus muscular, tremores, sonolência, dificuldade severa de respirar, e dificuldade na alimentação. Em alguns recém-nascidos, os sintomas diminuem em horas ou dias e não requerem tratamento específico; outros recém-nascidos podem exigir maior tempo de internação. O US FDA informa que profissionais de saúde devem estar cientes de que neonatos expostos a medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de sintomas extra-piramidais e/ou sintomas de abstinência após o parto.

5. Exposição a inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) durante o início da gestação e risco de malformação congênita.

Acta Psychiatr. Scand: Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects – 2011: 123: 266-275.

Apesar de ser impossível tirar conclusões sobre a hipótese da teratogenicidade dos ISRS, é inadequado deixar mulheres que sofram de depressão grave permanecer sem tratamento, mesmo que estas sejam gestantes.

Os resultados de uma má gravidez podem de fato derivar de depressão pré-natal e muitas vezes estão ligados a um auto-cuidado inadequado e a um estilo de vida pouco saudável.

Estudos revisados mostram que há algumas limitações metodológicas graves nos estudos sobre teratogenicidade de ISRS's, como informações incompletas em referência ao tempo de exposição ao medicamento e as dosagens utilizadas pelas gestantes. Além disso, os dados continuam a ser extrapolados a partir de bancos de dados automatizados que não declaram se a mulher relatou que realmente usou a medicação descrita.

Além disso, deve-se notar a falta de pesquisa e análises distintas disponíveis com referência ao impacto potencial de confusão não-iatrogênica sobre a gravidez

À luz de tais considerações, a hipótese teratogênica em relação aos ISRSs permanece indemonstrada. Por isso, ainda é necessário um corpo de resultados de pesquisas bem concebidas com menos viés de informação, para distinguir com mais validade o impacto negativo da depressão sobre a gravidez e o desfecho da teratogenicidade dos ISRS.

6. Drogas indutoras de parkinsonismo: 17 anos de experiência em farmacovigilância na França.

Mov Disord 2011; doi: 10.1002/mds.23828. [No prelo]. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: A review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France.

Além dos antipsicóticos, muitas drogas podem induzir parkinsonismo. Esta revisão relata dados de notificações recebidas de um centro regional francês de farmacovigilância entre 1993 e 2009. Durante estes 17 anos de coleta de notificações foram relatadas 20.855 reações adversas (RAs), incluindo 155 (0,7%) relativas a drogas indutoras de Parkinson, ou que pioram os sintomas do Parkinson. A amostra continha pacientes entre 60 e 79 anos (48%) e 60% eram mulheres. Piora do parkinsonismo ocorreu em 28 pacientes (18%) e 43,9% dos casos foram considerados graves. Também foi relatado que 69% desses sintomas ocorreram durante os 3 primeiros meses após introdução do agente "suspeito" (principalmente antagonistas dopaminérgicos centrais) e 20% dos sintomas ocorreram após 12 meses de uso do fármaco "suspeito", que foram principalmente bloqueadores de canais de cálcio. Entre os sintomas registrados 78,7% foram rigidez muscular, seguido por tremor e acinesia. Os antidepressivos foram responsáveis por 58,3% das ocorrências de tremor, seguido por antagonistas dopaminérgicos periféricos e por anti-histamínicos. Em 88,7% dos casos a evolução foi favorável após parcial ou completa retirada do agente "suspeito". Entre os 261 casos de agentes "suspeito" 49,9% foi representado por antagonistas dopaminérgicos, 8% por antidepressivos, 5% por bloqueadores de canais de cálcio, 5% por antagonistas dopaminérgicos periféricos e 5% por anti-histamínicos.

7. Interação entre agentes serotoninérgicos e o antibiótico linezolida: síndrome serotoninérgica.

FDA Drug Safety Communication, US FDA 26/06/2011 (www.fda.gov)

O FDA anunciou que recebeu relatos de reações severas no SNC quando o antibiótico linezolida foi dado a pacientes que tomavam medicações psiquiátricas de ação no sistema serotoninérgico. Informações de segurança estão sendo incluídas nas bulas de medicamentos serotoninérgicos e de linezolida.

A linezolida é utilizada para tratar doenças como a pneumonia, infecções da pele e infecções causadas pela *Enterococcus faecium* resistente. É um inibidor reversível de MAO (monoamino oxidase). Apesar de o mecanismo exato de interação destas drogas ser incerto, linezolida inibe a ação da MAO A. Acredita-se que quando ela é dada a pacientes que estão recebendo medicação para tratar transtornos psiquiátricos, altos níveis de serotonina podem afetar o cérebro, causando toxicidade. Este efeito é conhecido como síndrome serotoninérgica, cujos sinais e sintomas incluem alterações mentais (confusão, hiperatividade, problemas de memória), contrações musculares, tremores, suor excessivo, diarreia, incoordenação e febre.

O FDA recomendou que a linezolida não seja dada a pacientes que estejam tomando qualquer droga serotoninérgica.

ACONTECEU NO BRASIL

8. Eventos adversos em unidade de terapia intensiva (UTI).

Reis, AMM; Cassiani SHB. Adverse Drug Events in an Intensive care unit of a University Hospital. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(6): 625-32.

A importância deste estudo concentra-se em determinar a frequência dos eventos adversos (EAs) em UTI de hospital universitário da Universidade Federal de Minas Gerais. Entre os objetivos principais se enquadram a frequência das reações adversas (RAs) e das interações medicamentosas com pacientes tratados com politerapia. O estudo foi realizado com 299 prontuários de pacientes hospitalizados por cinco ou mais dias em UTI entre os períodos de janeiro a dezembro de 2007. Os dados clínicos foram coletados para determinar a causalidade das RAs através do algoritmo de Naranjo. Em relação aos resultados, dos 299 pacientes, 102 (34,1%) apresentaram algum evento adverso (EA) relacionado com a medicação e 135 EAs foram relacionados com 43 fármacos em específico; 21 dos 135 EAs (15,5%) estão relacionados com uma ou mais interações que geraram sintomas clínicos como: sedação excessiva, hipotensão, injúria renal aguda, sangramento e hipercalemia. Considerando a relação de causalidade entre os medicamentos utilizados e as RAs através do algoritmo de Naranjo, 61 (46,2%) foram classificadas como prováveis e 71 (53,8%) como possíveis. Baseado na classificação de severidade, as RAs foram de importância clínica, pois 68 (50,4%) apresentaram

severidade moderada; 27 (20%) foram severas e 40 (29,6%) foram brandas. Das 119 RAs, 90,2% foram Reações do tipo A (doses dependentes e previsíveis, baseados na ação farmacológica). Os fármacos que agiram sobre o sistema nervoso representaram 45 dos EAs (27,6%), foram eles: fenitoína, fentanil, midazolam, morfina, tramadol, paracetamol + codeína e dipirona.

NOTA do PSIFAVI: Um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo está verificando a incidência e caracterização das potenciais interações medicamentosas manifestadas na prática clínica através do impacto da atuação de farmacêutico clínico na UTI do Hospital São Paulo. Os resultados demonstraram que as sugestões da auditoria farmacêutica foram acatadas na maioria das vezes, produzindo mudanças nas prescrições médicas (o resumo será apresentado no Congresso da Society of Critical Care Medicine, Houston, Texas, USA 2012).

RAMPS RECEBIDAS

Nos primeiros anos de criação do PSIFAVI o CEBRID recebia cerca de 50 RAMPs por ano, através dos Correios. No entanto, nos últimos anos, desde que a forma impressa das RAMPs foi substituída pela forma digital, no site da ABP (Associação Brasileira de Psiquiatria), o recebimento de RAMPs diminuiu demais, chegando quase à nulidade.

Gostaríamos de ouvir a sua opinião sobre esta questão: Como estimular a notificação de reações adversas a medicamentos psicotrópicos? Por favor, nos mande um e-mail com sua opinião para cebrid@psicobio.epm.br, com o título "Psifavi".

Esperamos, com as respostas, melhorar nosso método de divulgação e processo, aumentando a quantidade de RAMPs recebidas.

BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA
CEBRID – CENTRO BRASILEIRO DE
INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS
PSICOTRÓPICAS
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar – Tel. 2149-0161
04023-062 São Paulo – SP

Disponível online em ww.cebrid.epm.br