



Nº 54

Abril/Maio/Junho - 2015

PSIFAVI

SISTEMA DE
PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Supervisão Geral: *E. A. Carlini*

Coordenação: *Julino A. R. Soares Neto*

Revisão: *Joaquim M. Duarte-Almeida* (Farmacêutico - UFSJ) e *Marta Jezierski* (Psiquiatra)

Colaboração: *Bruno M. Sato e Tatiane F. Silva*

Secretaria: *Clara Wada*

Informática: *Herbert Cervigni*

CEBRID

Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas.
Depto. Medicina Preventiva, Universidade Federal de São Paulo.

E-mail: cebrid.unifesp@gmail.com

Neste boletim:

- O uso recreativo da maconha não trouxe desgraça total.
- Topiramato e efeitos no campo visual.
- Valproato: exposição fetal e prejuízo cognitivo
- Quetiapina: risco no prolongamento QT
- Bupropiona: riscos sérios eventos adversos cardiovasculares
- Lorazepam e plantas medicinais ansiolíticas
- Benzodiazepínicos e o Aumento do Risco de Alzheimer

NOTA ESPECIAL

E. A. Carlini, Prof. Emérito EPM/UNIFESP

Vejam só!

Contrariando os arautos da desgraça, a lei do Estado de Washington /EUA aprovando o uso recreativo da maconha não trouxe a desgraça total para aquele estado americano. MUITO PELO CONTRÁRIO! Veja abaixo o resultado após o primeiro ano da vigência da lei (Disponível em: <http://www.drugpolicy.org/news/2015/07/marijuana-legalization-washington-state-one-year-status-report>. Acesso em: 23.10.15).

- O número de indiciamentos por ofensas de pequeno grau das leis sobre maconha caíram de 98% para adultos maiores de 21 anos ou mais. Todas as categorias de ofensa às leis sobre maconha diminuíram de 63% e as condenações caíram de 81%...
- O governo esta agora economizando milhões de dólares do orçamento destinado ao cumprimento das leis, que eram anteriormente gastos para o cumprimento das leis sobre a maconha.
- Crimes violentos diminuíram no estado de Washington e não houve aumento de outras curvas, desde a aprovação da Lei 502 (legalização da maconha).

Continua...

- O estado de Washington arrecadou próximo a 83 milhões de dólares com impostos relativos à comercialização da maconha. Esta verba está sendo utilizada para programas de prevenção e tratamento, educação de jovens e adultos, serviços de saúde comunitária e auxílio à pesquisa acadêmica.

- O número de acidentes fatais de trânsito permaneceu estável após o primeiro ano da lei.

- Não houve aumento de jovens usuários de maconha após o primeiro ano de aprovação da lei.

- 56% dos cidadãos do estado de Washington continuam a apoiar a lei e apenas 37% se opõem a ela. No ano da eleição (2012) o número de oponentes era 7 pontos maior: ou seja, houve maior aceitação ainda.

- 77% dos cidadãos acham que a lei trouxe um impacto positivo para suas vidas.

Fonte: [Drug Policy Alliance](#). In: [Drug Reform Conference 2013](#)

Reações Adversas no Exterior

1. Topiramato e defeitos no campo visual

MEDSAFE, Safety Information, 05 August 2014 (www.medsafe.govt.nz/), WHO (2014), *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 5, 5.

A Agência de Medicina da Nova Zelândia (MEDSAFE), informa sobre notificações recebidas sobre defeitos no campo visual de pacientes que usaram medicamentos à base de topiramato.

O topiramato é um medicamento anticonvulsivante (antiepiléptico) que foi previamente utilizado “*offlabel*” (fora do uso clínico aprovado pelas autoridades de saúde) para produzir perda de peso. Em ensaios clínicos anteriores, a maior parte dos eventos adversos produzidos foram reversíveis após a descontinuação do medicamento, independente do grau de elevação da pressão intraocular.

Defeitos no campo visual são conhecidas reações adversas produzidas pelo topiramato.

Baseado em uma recente revisão de dados de pós-comercialização e ensaios clínicos, as autoridades neo-zelandesas passaram a exigir que a informação a respeito desta reação adversa, fosse acrescentada à bula para aumentar a precaução deste sério risco.

Notas do CEBRID:

1 - Nome comercial do topiramato: Topamax®.

2 – No Brasil, o topiramato também é utilizado para o tratamento de dependência de drogas (*offlabel*).

2. Valproato: Exposição fetal e prejuízo cognitivo

WHO (2014), Fetal exposure and cognitive impairment, *WHO Pharmaceuticals News letter*, 5, 6.

A Agência Australiana de controle de medicamentos (*Therapeutic Goods Administration - TGA*) incluiu informações na bula do valproato sobre a associação entre o uso deste medicamento na gestação e o prejuízo cognitivo em crianças.

Valproato é um anticonvulsivante indicado para o tratamento de epilepsia primária generalizada e epilepsia parcial. O valproato é também indicado para o tratamento de mania refrataria, quando outros tratamentos são contraindicados.

Em 2013 o estudo NEAD – *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* publicou seu relatório final, no qual encontrou uma relação dose-dependente entre a exposição-fetal ao valproato e redução nas habilidades cognitivas em crianças com até 6 anos de idade.

Por outro lado, outro estudo encontrou uma ligação entre o uso do valproato durante a gravidez e transtornos do espectro autista e autismo infantil na prole resultante.

Nota do CEBRID: Nome comercial do valproato de sódio é Depacon®

3. Quetiapina: risco no prolongamento QT

WHO (2014), Risk of QT prolongation Australia. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2, 7.

A Agência Australiana de controle de medicamentos (*Therapeutic Goods Administration -*

TGA) informa aos profissionais da saúde que a bula da quetiapina passou a incluir nova informação sobre os perigos do prolongamento do intervalo QT, principalmente em pacientes idosos. A quetiapina (Seroquel® e genéricos), é um antipsicótico atípico indicado para o tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar. A TGA adverte que os perigos são maiores quando a quetiapina é usada concomitantemente com outras substâncias que também podem prolongar o intervalo QT.

Entre os medicamentos que não devem ser receitados concomitantemente estão: vários antiarrítmicos (ex., amiodarona), antipsicóticos (ex., ziprazidona e haloperidol), antibióticos (ex., eritromicina), dentre outros (ex., citalopram e metadona).

A bula, agora atualizada, também adverte que a quetiapina deve ser evitada em casos de risco aumentado para “Torsades de points” e morte súbita, incluindo arritmias cardíacas, hipopotassemia e hipomagnesemia.

Além disso, a atualização inclui informações adicionais sobre aumento do risco de tromboembolismo venoso, neutropenia e acatisia.

Finalmente, a TGA encoraja os profissionais da saúde e rever a última versão da bula e as informações adicionais citadas anteriormente.

Nota do CEBRID: Nome comercial do fumarato de quetiapina: Seroquel® (comprimidos de 25,50 e 100 mg). Lab. Astrazenica do Brasil Ltda.

4. Bupropiona: risco de sérios eventos adversos cardiovasculares

WHO (2014), Serious cardiovascular adverse events. *WHO Pharmaceuticals News letter*, 5, 4.

A Agência Australiana de controle de medicamentos (*Therapeutic Goods Administration - TGA*) informa que a bula da bupropiona foi atualizada, informando sobre os riscos de eventos cardiovasculares sérios. A bupropiona é um inibidor seletivo da recaptção de catecolaminas (noradrenalina e dopamina), utilizada como auxiliar no tratamento de dependência de nicotina, auxiliando o cessar de fumar.

Esta mudança na bula ocorreu devido a TGA ter detectado relatos espontâneos de sérios eventos cardiovasculares, inclusive infarto do miocárdio. Houveram também, relatos de pacientes recebendo a bupropiona que apresentaram hipertensão severa com necessidade de tratamento agudo; em pacientes com ou sem hipertensão pré-existente.

Existem evidências clínicas limitadas para estabelecer a segurança da bupropiona em casos de históricos recentes de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável; desta maneira, os profissionais da saúde devem proceder com cautela caso estes pacientes venham a ser tratados com a bupropiona.

Se a bupropiona for usada em combinações com adesivos de nicotina, deve-se proceder com cautela, sendo recomendado o monitoramento semanal da pressão arterial.

Nota do CEBRID: o cloridrato de bupropiona é comercializado no Brasil em comprimidos de 150 mg, com nomes fantasia do BUP® (Eurofarma) Cloridrato de Buprenorfina (Eurofarma), Wellbutrin® (Glaxo SK), Zetron® (Libbs) e Zyban® (Glaxo SK). Estes produtos são também prescritos por serem antidepressivos.

5. Cuidado: lorazepam não combina com plantas ansiolíticas

Carrasco, M.C. et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a Patient Treated with Lorazepam. *Phytother Res* 23: 1795-1796, 2009.

O estudo relata o caso de um paciente que se automedicou com *Valeriana officinalis* L. e *Passiflora incarnata* L. enquanto estava em tratamento como lorazepam.

O paciente apresentava tremores nas mãos, tontura e fadiga muscular, dentre outros sintomas, 32 horas antes do diagnóstico clínico, sem apresentar nenhum outro tipo de sintoma neurológico. Seu histórico familiar descartou doença de Parkinson e de Wilson. Já o seu histórico

clínico revelou um transtorno generalizado de ansiedade e distúrbios do sono.

O paciente fazia uso de lorazepam (2mg/dia) regularmente há dois meses. Quatro dias antes do atendimento, o paciente passou a ingerir diariamente uma infusão de passiflora e valeriana, sem apresentar efeitos adversos.

Após três dias o mesmo passou a tomar Passiflora e valeriana em comprimidos com intervalo de uma hora antes de dormir, o que diminuiu os seus tremores e gerou sonolência. Porém, no quarto dia de tratamento, foram reportados grandes tremores nas mãos, tontura e palpitações seguidas por uma grande sonolência. Observou-se uma grande agitação e fala compulsiva durante o exame clínico, sendo que todos os seus exames não mostraram nenhuma alteração.

Foi relatado ao paciente que o episódio foi, provavelmente, causado pela interação entre as plantas medicinais e o lorazepam. A retirada da passiflora e valeriana fez com que estes sintomas desaparecessem.

O lorazepam e outros benzodiazepínicos são descritos como causadores de tremores e a Valeriana, em altas doses, pode também provocar tremores nas mãos, fadiga, contrações abdominais, aperto no peito, tontura e midríase. A Passiflora, em altas doses, causa náusea e tontura, sintomas também relatados pelo paciente.

Os sintomas apresentados pelo paciente foram causados provavelmente por um efeito sinérgico de todos os medicamentos que estavam sendo utilizados sobre o sistema GABAérgico, provocando severos efeitos adversos.

Texto publicado primeiramente no Boletim Planfavi, nº 34.

6. Benzodiazepínicos e o Aumento do Risco de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) não possui sua fisiopatologia totalmente elucidada, porém, os

sintomas mais frequentes são perda da memória, alteração da cognição, agitação, ansiedade e irritabilidade. Assim, o tratamento sintomático com benzodiazepínicos (BDZ) é muito usual.

Estudos recentes vêm demonstrando que o uso de BDZ poderia aumentar o risco no desenvolvimento e no tratamento da DA. Esses trabalhos mostraram que pacientes com DA utilizaram por um período os BDZ, antes do desenvolvimento da doença; outros correlacionam uma piora do quadro clínico devido aos efeitos adversos desses medicamentos serem sintomas característicos da doença.

Além disso, foi observado o envolvimento dos BDZ na inibição de uma enzima importante para produção da acetilcolina, um neurotransmissor que possui importância clínica na patogenia da DA.

Portanto, deve-se ficar atento ao uso de BDZ em pacientes que possuem a DA, pois seus efeitos podem piorar o quadro clínico do paciente.

-Sereniki A., Vital M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria*. 2008, RS.

<http://lct.nutes.ufrj.br/toxicologia/mV.im.benz.htm>

Acessado em 09/04/2015 às 16:01.

-Filho G. B. Bogliolo Patologia. *Guanabara Koogan*. 2008.

-Watts V. Long-term use of benzodiazepines may be linked to Alzheimer's. *Psychiatric News*. 2014.

-Gage S. B., Moride Y., Ducruet T., et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *CrossMark*, 2014, *BMJ* 2014;349:5205.

-Yamamoto N., Arima H., Sugiura., et al. Midazolam inhibits the formation of amyloid fibrils and GM1 ganglioside-rich microdomains in presynaptic membranes through the gamma-aminobutyric acid A receptor. 2015.

<http://www.alzheimermed.com.br/perguntas-e-respostas/existem-fases-ou-estagios-na-doenca-de-alzheimer>

Acessado em 09/04/2015 às 15:30

BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA CEBRID

1 – Depto.de Medicina Preventiva – UNIFESP

Rua Botucatu, 740 – 4º andar - São Paulo/SP

Tel. (11)5576-4997

2 – Núcleo Comunitário do CEBRID-Diadema

Rua Oriente Monti, 28 – 1º andar, Diadema/SP

Tel.(11) 4044-9752

3 - Secretaria de Saúde de Diadema

Rua Antônio Piranga, 655 – Diadema/SP

Tel. (11) 4057-7003

E-mail: cebrid.unifesp@gmail.com

Disponível em: www.cebrid.epm.br