



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro coordenador: CEBRID – Solange A. Nappo

E. A. Carlini

Eliana Rodrigues

UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Tel.: (11) 5539 0155 r. 127/172 Fax: (11) 5084 2793

E-mail: cebrid@psicobio.epm.br

Site: www.cebrid.epm.br



ACONTECEU NO BRASIL

1. Nova Organização do SISNAD (Sistema Nacional Antidrogas), CONAD (Conselho Nacional Antidrogas) e SENAD (Secretaria Nacional Antidrogas)

Recentemente o CONAD publicou 2 Portarias (Resoluções) que passam a nortear todas as atividades nacionais relativas ao problema drogas. Cópias destes importantes documentos podem ser obtidas na SENAD.

SENAD – Secretaria Nacional Antidrogas
Presidência da República
Gabinete de Segurança Institucional
Palácio do Planalto Anexo II
70150-900 – Brasília – DF

Linha Direta: 0800 61 4321
E-mail: senad@planalto.gov.br
Site: www.senad.gov.br

2. Novas regras para os medicamentos controlados – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC

Desde o início de 2002, vem sendo desenvolvido o Projeto Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Esse Projeto cria um sistema eletrônico para o controle da movimentação e comercialização de substâncias entorpecentes, psicotrópicas e precursoras, bem como os medicamentos que as contenham.

Os principais objetivos são: prover o bem-estar dos cidadãos, assegurar a utilização desses produtos para fins médicos e científicos, evitando o uso indevido e abusivo, e facilitar o acesso de forma monitorada e desburocratizada.

Para o desenvolvimento do Projeto SNGPC, foram criados canais para participação e informação de todos os interessados, como por exemplo: o Fórum do SNGPC e o Boletim Eletrônico. Além disso, recentemente, foi realizada uma enquete para avaliação do Projeto e captação de informações dos futuros usuários do sistema, com o objetivo de mensurar a qualidade do trabalho realizado.

Todos os interessados em colaborar podem enviar sugestões e comentários sobre as últimas versões dos Sistemas Remotos de Es-crituração Eletrônica e sobre os novos processos propostos para o controle efetivo desses produtos, como por exemplo a doação de medicamentos, por ser uma prática comum no país, necessita de uma regulamentação, garantindo a segurança do consumidor desses medicamentos.

Esses Sistemas Remotos estão disponíveis em versões para testes. O objetivo é receber críticas sobre os novos processos para o gerenciamento de produtos controlados em drogarias, farmácias, distribuidoras, indústrias e serviços de saúde, público ou privados. Essas sugestões serão consolidadas o mais breve possível para, em seguida, lançar uma proposta de versão definitiva, que deverá ser implantada com as devidas mudanças na legislação, passando assim para a próxima fase, a de pré-implantação.

O intuito é captar o maior número de sugestões possíveis, estabelecendo um processo que poucas vezes foi visto na administração pública, em que os interessados podem participar da construção democrática de um novo sistema de controle, mesmo antes do processo de consulta pública, e que beneficiará a saúde de milhares de brasileiros.

Cidadãos, entidades representativas ou profissionais de saúde que desejarem mais informações sobre o projeto podem enviar e-mail para: sngpc.controlados@anvisa.gov.br

SNGPC – tels.: (61) 448 1200 / 448 1255

ACONTECEU NO EXTERIOR

3. Ainda sobre Antidepressivos e suicídios: as dúvidas continuam! O Governo dos Estados Unidos e o do Canadá clamam por cautela; uma dupla famosa de cientistas sociais também faz alerta.

• U.S. Food and Drug Administration. Reports of Suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder (MDD). Internet Document: (2 pages), 27 Oct 2003. Available from URL: <http://www/fda.gov> – USA (resumo: *Reactions* 916, p. 2, 2003).

O FDA dos EUA publicou um “Aconselhamento de Saúde Pública” alertando os profissionais de Saúde para relatarem casos de ideação suicida e tentativas de suicídio em ensaios clínicos com antidepressivos com crianças sofrendo de moléstia depressiva maior. Dados preliminares de 20 estudos placebo controlados envolvendo oito antidepressivos (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina e venlafaxina) sugerem um excesso de relatos de “suicidality” em pacientes pediátricos, quando comparados com aqueles que receberam placebo.

O FDA completou uma revisão preliminar destes estudos e determinou que dados adicionais e mais análises e uma discussão pública dos dados disponíveis são necessários, e realizou um evento a respeito (“advisory committee meeting”) no dia 2 de fevereiro de 2004).

• Letter from the Chairman of the Committee on Safety of Medicine, 10 June 2003. Available from URL: <http://www.medicines.mhra.gov.uk>. Paroxetine: Unfavourable risk benefit ratio in children and adolescents (resumo: *WHO Pharmaceuticals Newsletter* n° 4, p. 2, 2003).

UK, Canadá! Novos dados de ensaios clínicos com paroxetina em crianças e adolescentes recebidos pela UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) não mostram um perfil favorável de risco/benefício para a paroxetina em pacientes destes grupos de idade. De acordo com o Comitê de Segurança de Medicamentos (Committee on Safety of Medicines – CSM), estes dados não demonstram eficácia no tratamento de doença depressiva e mostram um aumento dos riscos de reações adversas, incluindo episódios de auto-injúria e comportamento potencialmente suicida; os riscos destes incidentes parecem ser 1,5 a 3,2 vezes maior naqueles recebendo paroxetina em comparação com aqueles recebendo placebo. O CSM, desta maneira, aconselha que a paroxetina não deve ser usada em crianças e adolescentes menores de 18 anos para o tratamento da doença depressiva. Na bula da paroxetina deve constar este aviso. No Canadá, a agência Health Canadá esclarece que, na bula da paroxetina, o produto não está indicado para pacientes menores de 18 anos, mas que mesmo assim este uso ocorre. A Health Canadá também adverte que a paroxetina não deve ser abruptamente descontinuada, mas sim retirada gradualmente para evitar sintomas de descontinuação.

• Medawar C, Herxheimer A: A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behavior with paroxetine. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 16: 5-19, n° 1, 2004. Available from: URL: <http://www.iospress.nl/England> (resumo: *Reactions* 980, p. 5, 2003).

O sistema do “cartão-amarelo” utilizado no Reino Unido (UK) para o relato de reações adversas de drogas (ADR) é “caótico e mal planejado” em alguns importantes aspectos, e pode ter levado a uma subestimação do risco de comportamento suicida associado ao uso da paroxetina. Utilizando dados cedidos pela “Agência de Medica-

mentos e Produtos de Saúde” e pelo “Comitê de Segurança de Medicamentos” do Reino Unido, os pesquisadores analisaram novamente os relatos anônimos dos Cartões Amarelos de suspeitas de reações adversas associadas à paroxetina. Encontraram que a maior parte dos relatos não apresentava informações sobre a dosagem, tempo de início da reação adversa suspeita, história do paciente e evolução dos casos, e que as Autoridades do UK consistentemente falharam ao fazer o “follow up” dos pacientes com comportamento suicida. Os pesquisadores sugerem que a ausência de informações e análise relapsa dos cartões amarelos podem ter levado a uma subestimação do risco de comportamento suicida e que o pobre processamento dos dados pode também ter impedido o reconhecimento do que parece ser uma estreita relação entre o aumento do risco de suicídio e as mudanças nas dosagens de paroxetina.

Em uma comparação do valor dos relatos por parte dos profissionais e dos pacientes, os pesquisadores sugerem que os relatos dos pacientes, com suas próprias palavras, comunicam informações essenciais as quais não seriam providenciadas pelos relatos profissionais. Os pesquisadores finalmente sugerem que os relatos dos pacientes podem complementar as informações dos cartões amarelos e têm um importante papel na farmacovigilância.

4. Risperidona e distúrbios urinários e sexuais (ejaculação)

Holtmann M., Gerstner S., Schmidt M.H. – Risperidone-associated ejaculatory and urinary dysfunction in male adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 13: 107-109, n. 1, 2003 (resumo do *Reactions* 984: 13-14, 2004).

Dois garotos de 17 anos de idade, com diagnóstico de esquizofrenia, receberam diariamente, por duas a três semanas, 4mg de risperidona e apresentaram ejaculação retrógrada, embora a ereção, a libido e o orgasmo não tivessem sido comprometidos. Um dos jovens apresentou também dificuldade de urinar.

RAMPS RECEBIDAS

5. Ainda sobre Isotretinoína e suicídio

No nosso último Boletim (n° 15) relatamos a RAMP de médico que comunicava suicídio após o uso desta substância para tratar acne rosácea crônica. Publicamos também a opinião médica do Laboratório produtor do produto.

Recebemos agora do Laboratório cópia de parecer assinado pelo Prof. Bernardo Gontijo, professor-adjunto, doutor em dermatologia da UFMG e Presidente do Departamento de Dermatologia Pediátrica da SBP, que transcrevemos abaixo.

“Isotretinoína, depressão e suicídio

A acne é a dermatose inflamatória de maior prevalência entre adolescentes e adultos jovens, faixa etária caracteristicamente marcada por profundas mudanças físicas, psíquicas e sociais. Acomete predominantemente a face, possivelmente a região anatômica de maior relevância na auto-imagem corporal do paciente. Embora a maioria dos casos apresente lesões discretas e moderadas, quadros inflamatórios intensos que evoluem para cicatrizes ou mesmo deformidades permanentes es-

tão longe de serem raros. Por essas razões, é bem sabido que a acne pode produzir baixa auto-estima, criar dificuldades nos relacionamentos interpessoais, aumentar as chances de ansiedade e depressão e até mesmo contribuir para o desemprego. A separação, portanto, da acne dos distúrbios psiquiátricos é virtualmente impossível.

A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico, Roacutan®) foi aprovada para uso em acne cística pelo FDA em 1982 e trata-se, com certeza, de um dos medicamentos mais revolucionários da história da dermatologia ao lado da penicilina e dos corticóides. Seu uso permitiu que pacientes portadores de acne grave, até então fadados aos tratamentos paliativos e cicatrizes indelévels, tivessem uma real chance de cura.

Um número muito pequeno de pacientes em uso de isotretinoína desenvolve alterações do humor e quadros depressivos. Há também relatos, em número ainda mais reduzido, de tentativas ou cometimento de suicídio durante ou após o uso da droga. O que sabemos efetivamente sobre esses fatos?

As alterações de humor e os quadros depressivos não podem ser explicados com base nos mecanismos de ação conhecidos da droga. Além disso, é notória a possibilidade da própria dermatose, e não a sua terapêutica, ser a responsável pelas alterações psíquicas. Se não, como justificar os diversos casos de transtornos emocionais em portadores de acne no período pré-isotretinoína? As estatísticas, quer dos grupos de apoio ou mesmo de órgãos oficiais encarregados do controle das drogas, registram um número muito maior de comunicações de pais apreensivos quanto à saúde mental de seus filhos portadores de acne do que relatos de depressão ou intenção suicida. O próprio FDA reconhece que o número de suicídios entre os usuários de isotretinoína não é superior ao esperado na mesma faixa etária que não utiliza o medicamento e oferece duas explicações para o fato: uma melhor farmacovigilância e a relação entre acne grave e depressão. Alguns estudos de metanálise chegam até mesmo a sugerir um efeito protetor da isotretinoína ao constatar um índice de suicídio menor entre os pacientes tratados com a droga.

A isotretinoína é uma droga ímpar pela ação efetiva e duradoura, tendo beneficiado milhões de pacientes nos seus 21 anos de existência. Benefícios esses não apenas restritos ao tratamento do problema físico, mas que também se estendem ao restabelecimento da auto-estima, restauração do auto-imagem corporal e recuperação do estado emocional. A possibilidade de depressão e suicídio, cuja relação de causa e efeito com a droga definitivamente ainda não foi comprovada, merece toda nossa atenção, mais por sua relevância que por sua frequência. Na terapêutica, como de resto em toda Medicina, a palavra de ordem é bom senso. A indicação criteriosa da isotretinoína, a discussão franca e detalhada dos riscos e benefícios com o paciente e seus familiares e a observação atenta de eventuais efeitos colaterais certamente compõem o elenco de medidas necessárias para o sucesso do tratamento.”

6. O brasileiro também tem Síndrome de Abstinência ao ISRS (no caso, paroxetina) RAMP 118049.

Recebemos a RAMP nº 118049 de um colega psiquiatra de Caruaru (PE) que reproduzimos abaixo:

“A paciente fazia uso de paroxetina 20 mg/dia desde 06/04/2003, em 09/02/04, parou de usar a referida substância, passou 2 dias insone e ficou muito irritada e durante 7 dias tendo visões assustadoras de aranhas caranguejeiras e calopteras de grandes patas (zoopsias) que vinham em sua direção e que procurava desvencilhar-se dos ataques virando o rosto e pedindo ajuda a N.Sra., pelo amor de Deus (sic) até que desapareciam. Com 8 dias, houve remissão dos sintomas citados e manteve a melhora.”

O colega notificador coloca como pergunta se este é um caso de Síndrome de Abstinência.

Para conhecimento, gostaríamos de dizer que em vários Boletins PSIFAVI anteriores já relatamos casos de Síndrome de Abstinência, que alguns querem chamar de Síndrome de Descontinuação, são eles:

- n.2 – item 8. Antidepressivo dá síndrome de abstinência? Dá sim, embora raramente!
- n.3 – item 5. Síndrome de Abstinência, Síndrome de Interrupção, Síndrome de Descontinuação! É tudo a mesma coisa?
- n.5 – item 9. A suspensão do tratamento com Antidepressivos.
- n.5 – item 10. Decida você! Síndrome de Descontinuação ou Síndrome de Abstinência?
- n.5 – item 11. Abstinência com Nefadozona.
- n.7 – item 4. Haja sono! Pesadelo e sonambulismo induzidos por drogas: paroxetina/sertralina, zolpidem, benzodiazepínicos, betabloqueadores, ISRS.
- n.11 – item 4. Síndrome de Abstinência por antidepressivos, ou será que deveremos falar de Síndrome da Descontinuação?
- n.13 – item 7. Em foco: os inibidores seletivos da recaptação da serotonina; uma análise feita pelo Comitê de Segurança de Medicamentos e pela Agência de Controle de Medicamentos do Reino Unido.
- n.14 – item 1. Haja confusão! Síndrome da Descontinuação ou Síndrome de Abstinência?

FITOTERÁPICOS E REAÇÕES ADVERSAS

7. Por quê?

O ditado popular “o que vem da terra não faz mal” não só é equivocado como também inibe as pessoas a relatarem casos de reações adversas com o uso dos “remédios populares”, uma vez que quase sempre estes estão repletos de crenças. Há muito este assunto tem interessado o CEBRID; no entanto, pelo próprio número limitado de fitoterápicos destinados à psiquiatria e também pela dificuldade em se encontrar profissionais os prescrevendo, este tema permaneceu adormecido. Dado o aumento do interesse nesse tipo de tratamento nos últimos anos – sobretudo depois da comercialização da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L. – Clusiaceae), como antidepressivo –, estamos convidando o leitor a relatar os casos de reações adversas que venham a ocorrer com a prescrição dos fitoterápicos, conforme já relatamos no Boletim PSIFAVI nº 6, item 9 – Maracujina® é bom para paciente com história pregressa de dependência de álcool? É NÃO.

Reproduzimos também algumas RAMPs do exterior sobre fitoterápicos nos seguintes números de Boletins anteriores:

- n.2 – item 11. Quem diria! RAMPs produzidas pelo Hipérico, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).
- n.6 – item 8. Quem diria: O hipérico (*Hypericum perforatum*), erva-de-são-joão, pode induzir a atividade de enzimas.
- n.7 – item 3. Mania, mania, pra que te quero? *Hypericum* na berlinda; Citalopram na vantagem!
- n.12 – item 8. Os olhos do PSIFAVI (repare o nosso símbolo): Tomada a olho a erva-de-são-joão pode não ser tão Santa.
- n.15 – item 5. Não acreditem na inocência dos fitomedicamentos!

Desde o seu início (dezembro de 1998), o PSIFAVI recebeu quatro RAMPs que dizem respeito a fitoterápicos, sendo as espécies envolvidas as: *Hypericum perforatum* L. [Clusiaceae] (erva-de-são-joaquim), *Passiflora incarnata* L. [Passifloraceae] (maracujá), *Crataegus oxyacantha* L. [Rosaceae] e *Salix alba* L. [Salicaceae].

A dificuldade encontrada nos relatos de reações adversas de fitoterápicos ocorre por três motivos principais: 1) a população usuária não tem a “cultura” da denúncia, 2) a população usuária tem a cultura “o que vem da terra não faz mal” e c) nas regiões ou países onde há uso de fitoterápicos, não há farmacovigilância desenvolvida.

8. Plantas na gravidez e lactação: Vale a pena?

Plantas medicinais contra-indicadas na gravidez e lactação. *Pharmacia Brasileira* em jun/jul de 2002 pela Comissão Técnica da Anfarmag com membros da ABFH (Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas).

Este artigo cita 108 espécies vegetais com suas respectivas contra-indicações, na lactação e gestação. O “aparente inofensivo” capim-santo – *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf [Poaceae] – consta nesta lista, com restrição de uso na gestação por promover o relaxamento do útero. Foram citados mais de 16 reações para estas espécies, todas com referências científicas, entre elas: emenagoga, abortiva, mutagênica, ocitóxica, catártica, estimulante do útero, teratogênica, cólicas no lactante e relaxante do útero. Outras plantas que fazem parte do dia-a-dia dos brasileiros e que constam na lista são: *Artemisia vulgaris* L. [Asteraceae] (artemísia), *Artemisia absinthium* L. [Asteraceae] (losna), *Chenopodium ambrosioides* L. [Chenopodiaceae] (erva-de-santa-maria, mastruço), *Foeniculum vulgare* Miller [Apiaceae] (erva-doce), *Mentha piperita* L. [Lamiaceae] (hortelã-pimenta), *Mikania glomerata* Spreng. [Asteraceae] (guaco), *Phyllanthus niruri* L. [Euphorbiaceae] (quebra-pedra), *Panax ginseng* C.A. Mey [Araliaceae] (ginseng).

RAMPS DE FITOTERÁPICOS

9. Quem diria!

Obresail, A. M. et al. – Hypomania and Saint John's Wort. *Can. J. Psychiat.* 43: 746-747, 1998 e Bove, G.M. – Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's Wort. *Lancet* 352, 3 Oct 1998. *Weekly Reactions* 10 e 17 de outubro, 1998).

No nº 2 do Boletim PSIFAVI publicamos a seguinte nota, que reproduziremos aqui.

No primeiro trabalho são descritos dois casos de hipomania em pacientes do sexo masculino, um com 76 e outro com 28 anos de idade, com o início dos sintomas após 1,5 e 3 meses, respectivamente, após o tratamento. Em ambos os casos os sintomas eram: discurso tenso, aumento da irritabilidade, raiva, planos de grandiosidade, perturbação do sono e da concentração, hiperatividade física e euforia.

No segundo trabalho é descrito o caso de mulher de 33 anos que, após 4 semanas de uso da erva-de-são-joaquim, apresentou dor na face e no dorso das mãos. A dor tornou-se muito intensa e estendeu-se para as pernas e braços algumas horas após ter tomado um banho de sol. A sintomatologia desapareceu após a interrupção da terapêutica. A planta contém um conhecido fotossensibilizante para o gado, a hipericina.

10. Pesadelos, sono não reparante e *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. RAMP 15724

Recebemos a RAMP de um médico psiquiatra da cidade de Brasília relatando que uma paciente de 57 anos de idade, que iniciou tratamento de 1 comprimido por dia do fitoterápico PasaLix® (cuja composição inclui as espécies *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L.), teve que suspendê-lo no terceiro dia por apresentar desde o primeiro dia perturbação do sono com pesadelos e sono não reparante. Segundo o DEF 2002/2003 não se conhece nenhuma reação adversa a este fitoterápico.

BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar
04023-062 – São Paulo, SP

IMPRESSO