



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro coordenador:

CEBRID – Solange A. Nappo

E. A. Carlini

Eliana Rodrigues (fitoterápicos)

José Carlos F. Galduróz (causalidade)

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

ASSUNTOS GERAIS

1. Simpósio sobre o estudo de plantas medicinais do Brasil

Nos dias 16 e 17 de junho deste ano o CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas) e a SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência) organizarão o Simpósio PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL: O PESQUISADOR BRASILEIRO CONSEGUE ESTUDÁ-LAS? no Hotel Jaraguá, em São Paulo. O objetivo do presente simpósio é apresentar as dificuldades que os pesquisadores têm encontrado para estudar as plantas medicinais do Brasil que acaba por ocasionar o desestímulo do cientista brasileiro, tornando o desenvolvimento de fitoterápicos inviável. Para tanto, o evento contará com palestrantes de reconhecido renome das diversas áreas de estudo das plantas medicinais: botânica, farmacologia, fitoquímica; além das questões legais pertinentes. As sociedades representantes destas áreas serão convidadas a emitir posicionamentos diante dos assuntos abordados no Evento para que este seja encaminhado aos Ministérios da Ciência e Tecnologia e do Meio Ambiente, durante uma mesa-redonda.

Deverão estar presentes, também, representantes das Universidades, Indústrias Farmacêuticas, grupos de pesquisas em plantas medicinais, Ministério do Meio Ambiente (IBAMA, CGEN), Ministério da Ciência e Tecnologia, líderes indígenas e ONGs que trabalhem com o tema: Conhecimento tradicional associado a desenvolvimento tecnológico. Mais informações e inscrições pelo site: <http://www.cebrid.epm.br>

2. Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) dando trabalho: efeitos adversos *in utero*. *Who Pharmaceuticals Newsletter*, nº 5, p. 5, 2004. Disponível na Internet: www.hc_sc.gc.ca

A Health Canada (pertencente ao Ministério da Saúde do Canadá) emitiu um comunicado alertando sobre os efeitos adversos potenciais sobre o feto quando administrados a mulheres grávidas.

Este alerta que se aplica também a outros antidepressivos – bupropion, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina – tem a finalidade de atualizar o conhecimento sobre os sintomas que podem aparecer em neonatos expostos a estes antidepressivos durante o terceiro

trimestre da gravidez. A Agência Canadense relata que complicações ao nascimento que requerem hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação por sonda têm sido notificadas tanto no Canadá como internacionalmente, e podem ser devidas a qualquer efeito adverso direto dos antidepressivos sobre o neonato ou possivelmente ser resultado de uma síndrome de descontinuação (abstinência).

ACONTECEU NO EXTERIOR

3. Não brinque com os benzodiazepínicos, não! Eles podem trazer problema! Vejam:

Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

Abuse of Anti-Anxiety Drugs Media Release: 13/08/04.

Disponível na Internet: URL: <http://www.samhsa.gov>

Resumo em *Weekly Reactions* 27: nº 1015, 24/08/04, p. 2

A DAWN (Drug Abuse Warning Network) do SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration's) do Governo Americano anunciou que entre 1995 e 2002 houve um aumento de 41% no número de casos de abuso de benzodiazepínicos atendidos em Salas de Emergência (Pronto-Socorro), atingindo mais de 100.000 casos. Destes, cerca da metade era tentativa de suicídio ou de ideação suicida. Ressalte-se ainda que o número de pacientes com 18-19 anos que abusaram dos benzodiazepínicos triplicou de 1995 para 2002.

4. Benzodiazepínicos (BDZ) e fraturas ósseas em idosos.

Em: Vinkers D.J. et al. Benzodiazepine Use and Risk of Mortality in individuals aged 85 years or older. *Journal of American Medical Society – JAMA* 290: 2942-2943, 2003

Visando investigar uma possível relação entre uso de BDZ e mortalidade de pessoas idosas, durante três anos foram pesquisados 599 pacientes internados em asilos (Community Dwelling), com idade de 85 ou mais anos. Destes, 181 (30%) estavam recebendo BDZ.

A prevalência do uso de BDZ não mudou ao longo dos três últimos anos. Um total de 166 pacientes morreram durante o seguimento de três anos, inclusive aqueles por complicações de fraturas. Comparado com o não-uso, o uso de BDZ não estava associado com aumento de

risco de morte por todas as causas (risco relativo-RR 0,77, CI 0,51 1,17). Todavia, os casos de morte relacionados com fraturas aumentaram, embora não significativamente, com o uso de BDZ (RR 2,7; 0,36 19,76) em doses equivalentes a mais de 5 mg/diárias.

ACONTECEU NO BRASIL

5. As famigeradas receitas magistrais para emagrecimento: ainda falsificadas! Como se não bastasse a prescrição e a dispensação descuidadas e irracionais por médicos e pelas farmácias magistrais!

No Boletim CEBRID nº 43, foi descrito o fantástico caso desbaratado pela Polícia Federal, envolvendo os estados de São Paulo, Tocantins e Rio Grande do Sul, com a prisão de vários indivíduos responsáveis pela venda de centenas de milhares de comprimidos falsificados (continham anfetaminas anoréticas e os rótulos diziam ser extrato de plantas).

A ONU, através do seu Conselho Internacional de Controle de Narcóticos, vem denunciando desde o início da década de 1990 o elevado uso destes anoréticos no Brasil.

E vejam agora a notícia abaixo publicado no Diário Catarinense de 14/12/2004.

Receitas médicas falsas provocam alerta em Caxias do Sul (Diário Catarinense)

Jornalista: [Indefinido]

14/12/2004 – Fraude detectada pelo pediatra João Carlos Virgili Costa é a quarta do ano

“O médico pediatra João Carlos Virgili Costa procurou o Centro de Operações da Polícia Civil de Caxias do Sul nesta segunda, dia 13, para denunciar falsificação de receituário médico azul – utilizado somente para remédios controlados (tarja preta). Ele apresentou duas receitas com seu nome, carimbo e assinatura falsificados. Segundo o Sindicato dos Médicos, esse é o quarto caso detectado este ano.

Virgili Costa relata que a fraude foi descoberta porque a farmacêutica que recebeu a receita o conhece. Além do endereço e do telefone impressos nas receitas não serem verdadeiros, o remédio indicado causou desconfiança: Virgili Costa é pediatra, e o medicamento indicado era para emagrecimento.

– E essas são apenas duas das receitas falsificadas. Quantas já não foram utilizadas, e para que tipo de remédio? – observa o médico.

O presidente do Sindicato dos Médicos, Marlonei dos Santos, conta que Virgili Costa é o quarto profissional a constatar falsificação este ano. Marlonei, contudo, desconfia que casos assim sejam mais frequentes.

– Infelizmente as farmácias recebem dezenas de receitas azuis diariamente. Não há como saber quais são verdadeiras e quais falsas – lamenta.

O titular do 1º Distrito Policial (1º DP), delegado Jogler Paduano, diz que já recebeu outras denúncias envolvendo receituário azul. Em uma delas, as receitas não eram falsificadas, mas furtadas de consultórios por uma mulher – já indiciada – que fazia diversas consultas em mais de um profissional e aproveitava para levar os blocos, ou parte deles, para comprar os remédios e depois distribuí-los. Jogler não descarta a possibilidade de, na falsificação, haver gráficas envolvidas.

Para imprimir receituário azul os médicos precisam de autorização da Secretaria Municipal da Saúde (SMS), que controla quantidade e numeração, cuidado que é repassado às gráficas que imprimem os blocos. As empresas que estiverem prestando esse serviço sem os cuidados adequados e forem descobertas podem ser punidas.

ONDE DENUNCIAR

Ao constatar uma receita suspeita, adote as seguintes providências:

Avise o seu médico

Sindicato dos Médicos. Telefone (54) 223 2743 ou 221 8740

Centro de Operações da Polícia Civil. Telefone (54) 214 8876

A tarja preta – Medicamentos de tarja preta são usados normalmente em tratamentos para emagrecimento e depressão, porque inibem o apetite e ajudam a dormir. Porém, são controlados por causa dos seus efeitos no sistema nervoso central, caso sejam misturados a outros medicamentos ou ingeridos com bebida alcoólica.

Está na hora da ANVISA tomar providências para sanar este descabro.

RAMPS RECEBIDAS

6. Milnacipram e dor na relação sexual (mais uma RAMP). RAMP nº 109471

Recebemos de um médico psiquiatra de São Paulo a RAMP transcrita abaixo:

Masculino, 45 anos

“Paciente sendo medicado com Ixel® 50mg/dia apresenta dor intensa após ejaculação, nos testículos e baixo-ventre. Isto repetiu mais duas vezes, sendo suspensa a medicação cessaram os sintomas restaurando a relação sexual normal.”

O milnacipram é um antidepressivo que possui ação dual, ou seja, inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina. Embora tantos outros antidepressivos tenham o mesmo mecanismo de ação, parece ser uma especificidade o aparecimento de dores após a ejaculação com o uso de milnacipram. Para mais detalhes sobre esse efeito colateral consulte o nosso Boletim Psifavi nº 18. O laboratório ainda não se manifestou sobre esta RAMP.

7. Clomipramina e Álcool. RAMP nº 116790

Esta RAMP foi-nos enviada por médica psiquiatra de Manhuaçu - MG relatando:

Masculino, 22 anos

“Paciente em uso de clomipramina SR 75mg, após ingestão alcoólica (abusiva segundo informações) fez crises convulsivas, grande mal por 48h, tendo um TCE necessitando intervenção cirúrgica neurológica.”

Motivou internação.

Está bem documentado na literatura científica que os antidepressivos, de modo geral, diminuem o limiar convulsivo e conseqüentemente podem sobrevir convulsões, principalmente em pacientes com história convulsiva, pessoal ou familiar. Estes são indícios de que o clínico deve ter atenção redobrada ao prescrever esses psicofármacos a tais pacientes. No caso específico da clomipramina, um dos mais antigos antidepressivos, e até, também, por este motivo há inúmeros casos registrados de convulsão. No caso de associação da clomipramina e álcool, a descrição clássica dessa combinação é o aumento da depressão do SNC, com prejuízo no desempenho psicomotor. As convulsões provavelmente aparecem quando a alcoolemia está em declínio, aumentando subitamente a excitabilidade neuronal.

O fabricante do produto não se manifestou até o momento.

8. Zolpiden e Vômitos. RAMP nº 06033

Segue o relato de uma RAMP vinda de Porto Alegre:

Feminino, 44 anos

“Consulta em 8/1/04 por quadro depressivo e insônia. Em uso há mais de 1 ano de amitriptilina 75mg – 1 comprimido às 20 horas. Por insônia, prescrevi Stilnox® 10mg às 22 horas. Após a ingestão do Stilnox® adormeceu e 40-45 minutos, após acordou com vômitos. O fato repetiu-se duas vezes nos dias 12 e 13/01. Hoje (14/01) relatou-me que isso ocorrera com Stilnox® em outra ocasião, quando só fazia uso dele. Suspendi o medicamento.”

Resposta do Dr. Augusto Figueiredo, Gerente de Informação Médica e Farmacovigilância do Laboratório Sanofi-Synthelabo:

“Existe descrição na bula e no Micromedex relativa a evento gastrointestinal, não havendo descrição do tipo dessa reação e incidência. Tentamos relacionar a possibilidade de interação com o outro medicamento em uso, mas também não existe relato. Estamos encaminhando este relato a nossa central de farmacovigilância”.

9. Lamotrigina e Risco de Vida. RAMP nº 130478

RAMP enviada por médico psiquiatra de Ipatinga – MG, que relata o que se segue:

Feminino, 17 anos

“Erupção no rosto, aftas na boca, febre 40º, anemia intensa, leucopenia (1.700), eosinofilia (10%) e plaquetopenia (90.000).”

Embora os efeitos colaterais acima estejam descritos na bula e no Micromedex (2004) é sempre muito importante relatar a ocorrência desses efeitos na prática corrente, basicamente por três motivos:

- manter o clínico alerta sobre os riscos inerentes ao medicamento;
- fazer uma estatística desses efeitos colaterais;
- diminuir o “sentimento de culpa” do clínico, sempre ressaltando que a profissão médica é uma constante decisão entre risco/benefício ao prescrever qualquer medicamento.

A manifestação do Laboratório Torrent do Brasil Ltda., através do Dr. Mauro Luís de Mello Ferreira (médico responsável), foi de que o descrito na RAMP nº 130478 consta na bula.

FITOTERÁPICOS: NOTÍCIAS DIVERSAS

Há uma crença (popular somente?) de que “o que vem da terra não faz mal”. Isto justificaria o uso de fitoterápicos como medicamentos muito seguros, incapazes de produzir reações adversas nos pacientes.

Mas não é bem assim, não! As três revisões a seguir mostram que alguns remédios à base de plantas também são capazes de prejudicar pacientes tanto quanto os chamados medicamentos sintéticos.

.....
Patrícia C. M. Jerola: *Fitovigilância: uma perspectiva em Vigilância Sanitária*. Monografia apresentada à Faculdade de Saúde Pública da USP visando o Título de Especialista em Vigilância Sanitária em 2001.
.....

Em uma excelente revisão a autora apresenta, em 41 páginas, vários comentários ilustrados por Tabelas, sobre o assunto. Reproduzimos a Tabela 1 (veja ao lado, acima) da referida Monografia mostrando as reações ocorridas em vários países, segundo a OMS.

Cópia completa desta Monografia pode ser obtida no CEBRID.

.....
Futuro D.O.; Fiorini F. de S. & Castilho S.R., de *Informativo CEATRIM: Interações entre Plantas e Medicamentos*, nº 3 – dez/2004.
.....

Nesta revisão os pesquisadores, da área farmacêutica descrevem vários exemplos de interações entre medicamentos e plantas medicinais. Algumas delas (*Allium sativum* – alho, *Zingiber officinale* – gengibre, *Urtiga dioica* – urtiga, entre outras) que possuem propriedades hipoglicemiantes podem ter um efeito sinérgico com medicamentos alopáticos utilizados para a mesma finalidade, reduzindo drasticamente os níveis de glicose no sangue. Por outro lado, plantas que possuem efeito laxante (sene, cáscara-sagrada e plantago), por aumentarem o bolo fecal, podem

Tabela 1 – Nº de notificações de evento adverso relacionado ao uso de fitoterápicos encontrados no banco de dados da Organização Mundial da Saúde de 1968 a 1997.

PAÍS	Suspeita de evento adverso				TOTAL
	Apenas 1 fitoterápico	Mais de 1 fitoterápico	1 único medicamento contendo na fórmula fitoterápicos e não fitoterápicos	Mais de 1 medicamento que contém ao menos um constituinte de origem vegetal*	
Alemanha	611	110	806	269	1796
França	85	35	432	937	1479
EUA	213	56	622	182	1073
Reino Unido	464	30	456	43	993
Austrália	253	25	179	353	810
Espanha	61	11	344	178	594
Canadá	357	18	93	85	553
Suécia	167	16	170	52	405
Países baixos	22	2	108	9	141
Dinamarca	24	3	81	19	127
Japão	16	3	68	34	121
Irlanda	36	1	51	14	102

Fonte: Farah MH, Edwards R, Lindquist M, Leon C, Shaw D. International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines – Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2000; 9: 105-112.

diminuir a absorção de determinados medicamentos tais como: cálcio, ferro, lítio, digoxina e anticoagulantes orais. Os autores citam também uma relação de plantas que atuam no equilíbrio hidroeletrólítico dos pacientes, comprometendo a absorção, metabolismo e distribuição de outros medicamentos. Destaque especial deve ser dado a erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum L.*), uma das plantas medicinais mais empregadas no mundo, sendo indicada para o tratamento da depressão, ansiedade e insônia. Devido a seu amplo espectro de atuação pode interagir diminuindo os níveis dos seguintes fármacos por aumento do seu metabolismo: ciclosporina, digoxina, sinvastatina, warfarina, contraceptivos orais, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, lo-peramida, amitriptilina, indinavir, midazolam e teofilina.

.....
Riopharma. Intoxicações: Há sete anos, medicamento é o principal agente causador de intoxicação humana no Brasil, XIII (60), p. 7, abril/2004.
.....

A Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento, elaborada pelo Centro de Informação Científica e Tecnológica (CICT) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), demonstra que os casos de intoxicações por plantas ocupam entre o 8º e o 10º lugar no ranking dos 12 agentes causadores de intoxicações, com um histórico de número de casos que varia de 1.200 a 1.700 por ano, entre 1995 e 2001.

FITOTERÁPICOS: RAMPS RECEBIDAS

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 beladonna*, que compõe este medicamento.

FITOTERÁPICOS: RAMPS DO EXTERIOR

1.1. Plantas também produzem rabdomiólise?

Você sabe o que é rabdomiólise?

Segundo o Stedman Dicionário Médico (1996), rabdomiólise é uma doença aguda, fulminante, potencialmente fatal do músculo esquelético, que causa sua destruição, conforme evidenciado por mioglobínemia e mioglobinúria. Abaixo foram transcritas duas RAMPs do exterior relativas a esta doença.

Mansi IA; Huang J. Rhabdomyolysis in response to weight-loss herbal medicine. *American Journal of the Medical Sciences* 327: 356-357, n. 6 Jun 2004 – USA. Resumo publicado na *Reactions* 1016 p. 9; 28 August, 2004.

Mulher de 54 anos desenvolveu rabdomiólise depois de ingerir fitoterápico para perda de peso. A mulher apresentou dor torácica severa 3 horas após consumo do fitoterápico (dose não especificada) que continha: tocoferol, magnésio, zinco, cromo, *ma huang* (efedrina), guaraná, poliglusam (chitosan), *Gymnea sylvestre* e *Garcinia cambogia*. A dor, que era espasmódica e estava associada a uma dispnéia moderada, durou 2 horas, diminuindo gradualmente. Investigações laboratoriais revelaram um nível de creatina quinase (CK) no soro de 1028 IU/L, uma fração de CK – MB de 3,07ng/mL, de troponina I inferior a 0,4ng/L e um nível de mioglobina de 171,4ng/mL. Seu pico de CK de 1076 IU/L gradualmente foi restabelecido e os resultados laboratoriais foram normalizados após 3 semanas da ingestão. No nosso Boletim nº 18 noticiamos uma RAMP que descrevia o caso de uma mulher de 45 que sofreu infarto do miocárdio por ingerir um produto para perda de peso contendo efedrina.

Bianchi A, Cantú P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, et al. Rhabdomyolysis caused by *Commiphora mukul*, a natural lipid-lowering agent. *Annals of Pharmacotherapy* 38:1222-1225, n. 7-8, Jul-Aug 2004 - Italy. Resumo publicado na *Reactions* 1020p. 10; 25 September, 2004.

Um homem de 55 anos, que já havia adquirido altos níveis de creatina quinase, enquanto recebia sinvastatina, desenvolveu rabdomiólise quando recebeu um fitoterápico contendo *Commiphora mukul* para diminuir sua taxa de colesterol.

Inicialmente o homem consumia 3 cápsulas de 300mg do fitoterápico por dia, e 2 semanas mais tarde foi hospitalizado após 2 episódios de macroematúria, acompanhado de desmaio. Exames laboratoriais urinários revelaram 2 vezes mais hemoglobinas sem eritrócitos e exames laboratoriais evidenciaram altos níveis de AST, ALT, lactato desidrogenase, creatina quinase e mioglobinemia.

NOTA: 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
04023-062 – São Paulo, SP

IMPRESSO