



SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro coordenador:

CEBRID – E. A. Carlini (Psicofarmacologia)
Eliana Rodrigues (Fitoterápicos)
José Carlos F. Galduróz (Psiquiatria)

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

Nota: A nossa colega Solange A. Nappo solicitou licença para tratar de assuntos pessoais até julho próximo. Esperamos com ansiedade poder contar novamente com a sua preciosa colaboração.

ASSUNTOS GERAIS

1. Uma contribuição importante para o nosso Boletim.

Obrigado colega Paprocki (Jorge Paprocki)!

<jorgepaprocki@jorgepaprocki.com>: *Alguns antidepressivos podem aumentar o risco de suicídio em crianças e adolescentes com depressão*

Recebemos do colega Jorge Paprocki, Minas Gerais, uma excelente análise de trabalho publicado na revista *Lancet*, abril de 2004.

Craig J. Whittington, Tim Kendall, Peter Fonagy, David Cotrell, Andrew Colgrove, Ellen Boddington. A selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systemic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363:1341-45.

Este trabalho foi considerado pela própria revista *Lancet* como o melhor artigo científico publicado na revista em 2004.

Abaixo transcrevemos a 1ª parte da análise que nos foi enviada:

“ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS PODEM AUMENTAR O RISCO DE SUICÍDIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DEPRESSÃO.”

1. Alguns dados preliminares

Existem evidências epidemiológicas de que os quadros depressivos ocorrem em 2% a 6% da população de crianças e de adolescentes. Existem evidências, também, de que o suicídio é a terceira causa de morte na população de crianças e adolescentes compreendida na faixa de idade de 10 anos a 19 anos.

Os antidepressivos existentes, atualmente, no mercado foram desenvolvidos e estudados, na sua grande maioria, em ensaios realizados com adultos. O número de ensaios bem conduzidos realizados em crianças e adolescentes é muito reduzido.

Na grande maioria dos casos, esses medicamentos foram licenciados, pelas agências reguladoras, para serem empregados em pacientes adultos.

O emprego de antidepressivos em crianças e adolescentes deprimidos, por psiquiatras, pediatras, neurologistas e clínicos gerais, está fun-

damentado em dados deste pequeno número de ensaios, publicados em periódicos de boa credibilidade e, também, no julgamento, experiência e bom senso do profissional, quando existem dados de ensaios realizados apenas em adultos.

No início de 2003, o Comitê de Segurança de Medicamentos (*Committee on Safety of Medicine – CSM*) do Reino Unido emitiu um parecer recomendando a contra-indicação do emprego de paroxetina (Aropax®) e venlafaxina (Efaxor®) em pacientes deprimidos com idade inferior a 18 anos. Em setembro de 2003 essa recomendação de proibição foi estendida a todos os inibidores seletivos de recaptção de serotonina com exceção da fluoxetina (Prozac®). Os antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina em uso no Reino Unido e listados no British National Formulary (Formulário Nacional Britânico) são os seguintes: citalopram (Cipramil®), escitalopram (Lexapro®), fluoxetina (Prozac®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Aropax®) e sertralina (Zoloft®).

Para melhor compreensão, esclarecemos que os nomes comerciais citados em nosso texto referem-se aos produtos existentes no mercado brasileiro. Um outro esclarecimento é que o produto venlafaxina (Efaxor®) é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina e, portanto, não pertence ao grupo farmacológico mencionado dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS).

2. Do artigo e dos autores

O artigo é de autoria de Craig J. Whittington Ph.D. e mais cinco colaboradores e foi escolhido pelo Conselho Editorial da revista e pelo Conselho Administrativo do Grupo *Lancet* como o melhor artigo científico do ano de 2004.

Segundo Richart Horton, editor da revista *Lancet*, a razão principal da premiação do artigo foi a de que a revisão dos autores oferece subsídios teóricos muito robustos na polêmica instalada no início do ano sobre a prescrição de antidepressivos do grupo dos ISRS para crianças e adolescentes.

Os autores do artigo investigam e avaliam, em sua revisão, o perfil de riscos-benefícios de determinados medicamentos do grupo dos ISRS. Essa avaliação é baseada em dados publicados, em dados não publicados e na combinação e confronto de ambos. Os dados publicados em periódicos foram submetidos a uma metanálise. Os dados não publicados pertencem a ensaios que foram incluídos em uma revisão do *Committee on Safety of Medicine*.

Cópias completas da análise podem ser obtidas no PSIFAVI ou com o próprio autor.

ACONTECEU NO EXTERIOR

2. **Metilfenidato, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Coração e Pressão arterial**

Fonte: Willens, T.E. et al.: Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one year follow up study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 24: 36-41, 2004.

Os autores deste trabalho compararam os valores linha de base e após um ano de administração do metilfenidato sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial de 432 crianças, idade 6 a 13 anos. O metilfenidato foi utilizado sob a forma de liberação controlada, dosagem clínica por dia (Concerta® 18,36 ou 54mg). O metilfenidato causou um pequeno, mas estatisticamente significativo, aumento de frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica e diastólica. Apenas uma criança descontinuou o tratamento devido à preocupação cardíaca.

ACONTECEU NO BRASIL

3. **Cremonese, E.; Garrido, R.: Ziprasidona induzindo Hipomania. Revista Brasileira de Psiquiatria 26: 67, 2004.**

As autoras comentam que os antipsicóticos atípicos (como é o caso da ziprasidona) têm sido utilizados como coadjuvantes no tratamento das doenças afetivas e causado casos de mania e hipomania como é o caso da risperidona e olanzapina e mais raramente da ziprasidona.

A seguir descrevem caso de mulher de 79 anos com quadro de desânimo, apatia, irritabilidade e ansiedade há cinco anos e que vinha sendo tratada de hipotireoidismo com levotiroxina, sem resultado. Foi introduzida a ziprasidona, havendo remissão de sintomas depressivos mas evoluindo para um estado de aceleração do pensamento, aumento de energia, pressão da fala e certa sonolência diurna. Após a retirada da ziprasidona houve remissão do quadro hipomaniaco em uma semana.

As autoras discutem este caso à luz dos efeitos da ziprasidona sobre a dopamina e a serotonina.

RAMPS RECEBIDAS

4. **Bruxismo e antidepressivo. RAMP recebida em 2005. E o PSIFAVI já havia recebido outras três nos anos de 2001 e 2004.**

De psiquiatra de Porto Alegre recebemos as duas notificações abaixo:
RAMP 06034: de 29/03/2005

“*Em uso de citalopram – 20mg/dia desde a segunda semana queixase de dor na musculatura masseteriana chamada a atenção da possível contratura involuntária e inadvertida, confirmou o fato. Redução para citalopram 10mg/dia, o efeito adverso persistiu, mesmo com melhora de 50%. Foi prescrito adicionalmente a partir desta data mianserina 15mg às 22 horas, com o que o efeito adverso desapareceu.*”

Deste mesmo psiquiatra de Porto Alegre recebemos mais duas RAMPS.
RAMP 06031: de 29/06/2004

“*Quadro clínico de doença efetiva física – depressão. Medicada com citalopram –20mg/dia. A partir do 4º dia, começou a perceber contratura da musculatura masseteriana – apertava o maxilar inferior demasiada-*

mente, com leve bruxismo. Com a continuação de uso do fármaco, o quadro agravou, ficando com dor nos masseteres. Suspensa a medicação, o quadro desapareceu.”

RAMP 80416: de 08/07/2004

“*Depressão moderada. Iniciado uso de Procimax, 1 compr. ao dia. A partir do 5º dia e até o dia de hoje, forte tendência à contração dos masseteres, eventualmente causando bruxismo. Esse sintoma não estava presente antes. Suspensa hoje a medicação, por incômodo excessivo, pois a continuação do seu uso não reduziu o efeito adverso.*”

De psiquiatra de Brasília recebemos uma notificação:

RAMP 32514: de 19/02/2001

“*Paciente iniciou uso de fluoxetina 10mg/dia em 12/00 (dez/00) após o que apresentou ranger de dentes noturno. Vinha também com dor mandibular diurna e fratura de dente (prótese) e restauração.*”

Por outro lado o Micromedex 2004 assim descreve:

- *Bruxismo e abstinência já foram relatados com o uso do citalopram.*
- *Bruxismo: bruxismo noturno relacionado com o uso ISRS ocorreu em dois pacientes tomando citalopram. Para um paciente, 20mg/dia do citalopram foi prescrito e a dose foi aumentada para 40mg/dia seis semanas mais tarde. Dez dias após o aumento da dosagem, apareceu bruxismo noturno que resultou na extração de um dente molar. Bupiriona oral foi prescrita e o bruxismo desapareceu. Um segundo paciente recebeu citalopram 40mg/dia e bupiriona 10mg duas vezes ao dia para tratamento de depressão moderada e sintomas somáticos. Quatro meses mais tarde a bupiriona foi suspensa e o paciente passou a apresentar bruxismo noturno. A diminuição de dosagem do citalopram para 20mg/dl fez desaparecer o bruxismo.*”

5. **Bupropiona e Acuidade Visual. RAMP nº 131130**

Recebemos a RAMP a seguir de um médico psiquiatra de São Paulo:
Masculino, 33 anos

“*Diminuição da acuidade visual. Observação feita por um terceiro oftalmologista, após o paciente passar por dois oftalmologistas que não suspeitaram do problema.*”

Segundo a RAMP o paciente estava fazendo uso de bupropiona 150mg/dia. Após a retirada do medicamento a reação desapareceu.

Acuidade visual é a capacidade do olho de identificar detalhes, ou seja, de perceber a forma e o contorno dos objetos. Pode ser dividida em visão central e periférica. A acuidade visual central é medida mostrando-se objetos de diferentes tamanhos a uma distância padrão do olho. Por exemplo, a familiar Tabela de Snellen é composta de uma série progressiva de fileiras menores de letras aleatórias usadas para medir a visão a distância. A reação adversa de diminuição da acuidade visual (ambliopia) propiciada pela bupropiona não foi facilmente diagnosticada, embora as conseqüências dessa reação poderiam ter sido a causa de graves acidentes para o paciente, entre outros de trânsito.

O MICROMEDEX relata que 4,5% dos pacientes recebendo bupropiona entre 300 a 750mg/dia apresentaram ambliopia.

O laboratório não se pronunciou até o momento.

6. **Topiramato e Perda de Peso. RAMP nº 127997**

Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de São Paulo.
Feminino, 24 anos

“*Paciente encaminhada para tratamento de anorexia nervosa. Nos antecedentes pessoais relata quadro de anorexia nervosa instalado aos 14 anos de idade que desapareceu completamente, segundo a paciente após*

2 anos de tratamento. Na época chegou a ter IMC de 16kg/m² (sic). Há cerca de 6 meses começou apresentar irritabilidade, choro freqüente, insônia, agressividade e variação do humor – ora estava eufórica, ora triste sem vontade de nada – sem motivos para essas oscilações, que às vezes ocorriam no mesmo dia. Foi medicada com sertralina 50mg/dia e topiramato 50mg/dia. A partir daí o apetite foi desaparecendo e perdeu cerca de 8 quilos em dois meses. Retirado o topiramato e prescrito carbamazepina parou de emagrecer.”

O topiramato é um medicamento usado originalmente como anti-convulsivante. Recentemente vários estudos têm avaliado sua ação em distúrbios bipolares e como anorexígeno. Os resultados são, por enquanto, controversos. Aparentemente essa substância aumenta a função do GABA e diminui a do glutamato por interferência nos canais de cálcio e sódio. Entre os estabilizadores de humor é o único que apresenta, como efeito colateral, a perda de peso.

Há cerca de três anos atrás, Rosenow, Knake e Hebebrand em “Cartas ao Leitor” do prestigioso periódico *American Journal Psychiatry* (159:12, December, 2002) descrevem a instalação de um quadro de anorexia nervosa em paciente após o uso de topiramato para o tratamento de crises convulsivas generalizadas, que se manteve mesmo após a retirada desse anticonvulsivo. Os autores advertem que antes de se iniciar a terapêutica com topiramato dever-se-ia fazer um histórico de possíveis antecedentes de anorexia nervosa.

O MICROMEDEX descreve que a perda de peso ocorre em mais de 90% dos pacientes tratados com topiramato e essa perda de peso parecer ser dose-dependente.

O laboratório ainda não se manifestou.

FITOTERÁPICOS: NOTÍCIAS DIVERSAS

Colaborem enviando RAMPs sobre fitoterápicos!

Insistimos, com os profissionais da área de saúde, pedindo a ajuda de todos para que possamos obter informações à respeito de possíveis reações adversas que venham a surgir com a administração de qualquer fitoterápico.

7. Gestação, amamentação e plantas medicinais combinam?

Soares, F.C., Futuro, D., Castilho, S. R. de. *Informativo CEATRIM: Uso racional das plantas medicinais – um compromisso farmacêutico*. XII (57), 2003.

Devido à escassez de estudos clínicos realizados sobre as plantas medicinais da medicina popular surge a pergunta: “Até que ponto vale a pena consumir plantas medicinais durante a gestação ou amamentação?” O informativo CEATRIM elenca trinta espécies vegetais com potencial efeito tóxico, teratogênico e abortivo. A maior parte delas são muito empregadas na medicina popular brasileira, tais como: babosa (*Aloe vera*), arnica (*Arnica montana*), sene (*Cassia senna*), erva-de-santa-maria (*Chenopodium ambrosioides*), quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*), jaborandi (*Pilocarpus jaborandi*), cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana*), pessegueiro (*Prunus persica*), romã (*Punica granatum*), e devem ser contra-indicadas por provocarem contrações uterinas e aborto. Enquanto outras plantas são responsáveis pela redução do leite durante a amamentação: alcachofra (*Cynara scolymus*), soja (*Glycine max*) e espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). Outras possuem efeito teratogênico: hortelã (*Mentha piperita*) e ipê (*Tabebuia* sp.); ou suspeita deste efeito, como é o caso da copaíba (*Copaifera* sp.). No item 8 do nosso Boletim nº 17 escrevemos uma nota sobre este mesmo assunto – **Plantas na gravidez e lactação: Vale à pena?**

Obs: a cópia deste trabalho pode ser obtida no CEBRID.

8. Reações adversas produzidas pelos fitoterápicos: Echinacea, *Ginkgo biloba* e erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*). Isto no Canadá! E aqui?

Em janeiro de 2004 o Governo Canadense colocou em prática os Regulamentos para os Produtos de Saúde de Origem Natural que foram implementados pelos próximos seis anos.

Como para outros produtos de saúde, é mandatório agora que a Indústria relate as reações adversas ocorridas com os fitoterápicos.

Para ilustrar algumas das preocupações relacionadas com as reações adversas (RA) produzidas pelos fitoterápicos foram discutidas 23 RA produzidas por Echinacea, 21 RA ocorridas com a *G. biloba* e 45 RA suspeitas de terem sido produzidas pelo hipérico. Estas RA estão contidas no Banco de Dados do Serviço de Saúde Canadense, denominado **Health Canadá**.

A expectativa é que com os regulamentos adotados no ano passado haverá melhorias nos relatos de RA por produtos à base de plantas.

Fone: *Weekly Reactions* 984: 2, 2004. Disponível na Internet:

URL: http://www.hc_sc.gc.ca

FITOTERÁPICOS: RAMPS DO EXTERIOR

9. Mais uma do *Hypericum*!

Nos nossos boletins anteriores, citamos casos de hipomania (vide Boletim nº 2, fevereiro de 1999) e mania (vide Boletim nº 7, maio de 2000, e Boletim nº 18, abril/maio/junho/2004) causada por ingestão de medicamento à base do *Hypericum perforatum*. Transcreveremos agora um caso de ordem psicótica.

Shimizu K, Nakamura M, Isse K, Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 19: 275-276, n. 4, Jun 2004 – Japan. Resumo publicado na *Reactions* 1016 p.9-10; 28 August, 2004

Enquanto consumia a erva-de-são-joão (*Hypericum*) para depressão, uma mulher de 39 anos de idade desenvolveu psicose. A mulher iniciou tratamento com 1 comprimido por dia (300mg/comprimido, 0,3% hipericina) e posteriormente aumentou a sua dose para 3 comprimidos por dia. Seis meses depois, ela aumentou a dose para 6 comprimidos por dia (1.800mg) e uma semana depois experimentou alucinações verbais e ilusões; ela não tinha histórico de distúrbios psiquiátricos pessoais ou na família. A mulher foi hospitalizada e um tratamento com Haloperidol foi iniciado com adição de Biperiden para sintomas extrapiramidais e por um breve período recebeu Flunitrazepam, para distúrbios do sono. Sua psicose desapareceu com o tratamento e ela recebeu alta. No entanto, a dose de Haloperidol não pôde ser diminuída uma vez que os sintomas pioraram durante a sua redução.

10. Alguns casos de reações adversas ocorridas com ervas chinesas

Algumas ervas chinesas podem alterar o funcionamento do fígado
Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Hager S, Shaw D, et al. Liver enzyme elevations in patients treated with traditional Chinese medicine. *Journal of the American Medical Association* 282: 28-29, 7 Jul, 1999 – Germany.

Durante um ensaio clínico no *Hospital for Traditional Chinese Medicine* na Alemanha, notou-se que 1 entre 100 pacientes tratados com ervas chinesas apresentavam elevação das taxas enzimáticas do fígado. As duas ervas que produziram maior taxa de elevação enzimática foram: *Glycyrrhiza radix* e *Atractylodis macrocephalae* (espécie desconhecida), cujas partes utilizadas eram os seus rizomas.

Ervas chinesas e nefrotoxicidade

Lord GM, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 354:481, 7, Aug 1999 – England.

Dois mulheres apresentaram estágio final de falência renal após o consumo de preparações com ervas chinesas indicadas para casos de eczema. Em ambos casos, a análise das preparações revelaram a presença de ácido aristolóquico, reconhecidamente tóxico.

A primeira mulher, 49 anos, estava consumindo o preparado havia dois anos, quando começou a sentir dores de cabeça e hipertensão. Ela foi tratada com nifedipina. Investigações revelaram que sua taxa de creatinina era de 662µmol/L, seu nível de uréia de 35,7mmol/L e apresentava proteinúria. Rapidamente ela progrediu para o estágio final de falência renal. Foi necessário realizar diálise até o transplante renal, três anos mais tarde.

A segunda mulher, 57 anos, consumiu chás de ervas chinesas por seis anos, quando teve que ser hospitalizada com uma história de seis meses de anorexia, letargia, náusea e perda de peso. Foi encontrada em estágio final de falência renal, com níveis de creatinina de 841µmol/L e 20,6mmol/L de uréia. Hemodiálise foi iniciada e teve que entrar para uma lista de espera para o transplante de rins.

Em ambos os casos, uma biópsia renal mostrou extensiva atrofia tubular com fibrose intersticial do córtex.

Mais casos de ervas chinesas e nefrotoxicidade!

Yang CS, Lin CH, Chang SH, Hsu HC. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *American Journal of Kidney Diseases* 35: 313-318, Feb 2000 – Taiwan.

Pesquisadores de Taiwan identificaram 12 pacientes (11 mulheres e 1 homem) com fibrose intersticial renal progressiva rápida associada

ao consumo de ervas chinesas. Relatam que, do ponto de vista morfológico e clínico, estes casos são similares àqueles ocorridos com mais de 100 pacientes da Bélgica após receberem um regime para emagrecimento à base de ácido aristolóquico. Entretanto, como aqueles 12 pacientes haviam recebido vários tipos de ervas e de origens diferentes, os pesquisadores especulam a possibilidade de que toxinas não identificadas, outras além do ácido aristolóquico, poderiam ser responsáveis por tais nefropatias.

11. Sinergia em plantas medicinais

Spinella, M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicine. *Alternative Medicine Review* 7(2): 130-137, 2002

Vale muito à pena ler este artigo!

O autor conceitua os dois tipos de sinergia que podem ocorrer em medicamentos: a Farmacodinâmica e a Farmacocinética. Além disso, descreve exemplos de cada um deles que podem ocorrer em fitoterápicos psicoativos, tais como: erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), kava-kava (*Piper methysticum*) e valeriana (*Valeriana officinalis*).

Obs: a cópia deste trabalho pode ser obtida no CEBRID.

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