



## SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro Coordenador: CEBRID – Emérita Sátiro Opaleye  
Luciana Abeid Ribeiro  
Supervisor Científico: E. A. Carlini

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas  
Site: [www.cebrid.epm.br](http://www.cebrid.epm.br)  
E-mail: [psifavi@psicobio.epm.br](mailto:psifavi@psicobio.epm.br)

### ASSUNTOS GERAIS

#### 1. Europa: Aumenta o número de relatos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).

Substantial increase in number of reports em 2007: EMEA WHO Pharmaceuticals Newsletter nº 3, pg. 13, 2008 e EMEA. Annual report of the European Medicines Agency 2007, 13 May 2008 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu))

A EMEA recebeu 381.990 relatos de RAM em 2007, um aumento de mais de 25% em relação ao ano anterior. Algumas curiosidades:

- 40% de todos os relatos envolveram produtos medicinais de ação central;
- 63.393 eram relatos de medicamentos sob investigação – um aumento de 18% em relação a 2006;
- 762 sinais suspeitos (SS) eram relacionados a 139 medicamentos intensamente monitorados e 349 SS eram relacionados a produtos monitorados rotineiramente. Diante disso, foi requerido seguimento para 22% e 10%, respectivamente, dos medicamentos intensamente e rotineiramente monitorados.

#### 2. Reações Adversas a Medicamentos na Finlândia, em 2007

WHO Pharmaceuticals Newsletters nº 3, página 4, 2008. Tabu, Drug Information from the National Agency for Medicines 2, 53-56, 2008 ([www.nam.fi](http://www.nam.fi))

A Agência Nacional de Medicamentos da Finlândia recebeu 1.174 relatos de suspeitas de RAM em 2007. Eles incluíram um total de 2.568 sintomas, caracterizados por:

- 753 relatos (64%) foram classificados como sérios;
- Iomeprot, com 47 relatos, estava em primeiro lugar na lista de RAM suspeita;
- A maior parte das drogas na lista dos medicamentos mais citados em 2007 também estavam na lista de 2006;
- Vareniclina (23 relatos), maloxone (11), rimonabant (10) e escitalopram (10) apareceram pela primeira vez em 2007;
- No geral, as reações adversas mais comuns foram *rash* (88), urticária (74), anormalidade em testes de função hepática (66), reação alérgica ou anafilática (63) e decréscimo na contagem de leucócitos.

## ACONTECEU NO BRASIL

### **3. Novas Regras para Farmacovigilância: ANVISA – Resolução RDC nº 4 de 10/02/09; publicada no D.O.U – Seção1, nº29, páginas43-43 11\*02/2009.**

Nesta recente Resolução com 23 artigos, a ANVISA define a farmacovigilância como as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos, resumidos como eventos adversos. No artigo 2º, § 2, são referidos os tipos de eventos adversos de medicamentos:

I. Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;

II. Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;

III. Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;

IV. Interações medicamentosas;

V. Inefetividade terapêutica total ou parcial;

VI. Intoxicações relacionadas a medicamentos;

VII. Uso abusivo de medicamentos;

VIII. Erros de medicação, potenciais e reais.

Incluir no âmbito da farmacovigilância não só as reações adversas aos medicamentos, mas também os eventos decorrentes de seu uso amplia a possibilidade de se detectar problemas precocemente e com maior impacto para a saúde da população.

## ACONTECEU NO EXTERIOR

### **4. 31º Encontro Anual dos Centros Nacionais participantes do Programa da OMS para o Monitoramento de Drogas.**

Uppsala, Suécia 20/23 Outubro 2008 WHO Pharmaceuticals Newsletter nº 4, 2008, páginas 9-13.

Neste importante encontro foram discutidos e recomendados oito tópicos:

1. A necessidade de novas e atualizadas definições em Farmacovigilância;
2. Indicadores para medir o desenvolvimento e impacto da Farmacovigilância;
3. Abordagem global para lidar com a “*crise das vacinas*”;
4. Tendências sobre a segurança dos medicamentos à base de plantas (“*herbal medicines*”);
5. Uso da Farmacovigilância para melhorar decisões sobre benefícios e danos;
6. Treinamentos especializados para promover auto-relatos de pacientes;
7. Melhor uso de Bases de Dados nacionais para análise intensiva dos relatos de caso;
8. Implementação de estratégias para erros de medicação.

### **5. Ronda infernal de reações adversas com neurolépticos**

Chung AKK and Chua SE: Torsade de pointes associated with low-dose amisulpride: a case report. Journal of Psychopharmacology October 28,2008.

Trata-se de um relato do caso impressionante sobre RAMs causadas por neurolépticos de primeira e de segunda gerações.

Mulher de 50 anos, sem história pessoal ou familiar de doença cardíaca, com esquizofrenia paranóide (CID – 10) mantida em remissão nos 16 anos anteriores por tioridazina, sem maiores problemas.

Em 2001, a tioridazina, pelo risco potencial de causar problema cardíacos, é substituído por sulpiride. Durante os 9 meses seguintes, a paciente apresentou persistente insônia mesmo com o uso auxiliar de hipnóticos e retornou à terapêutica com tioridazina passando bem nos próximos 2 anos inclusive com ECG normal.

Em 2003 teve um recaída da doença mental e após hospitalização, foi tratada com haloperidol, que lhe causou amenorréia relacionada com hiperprolactinemia além de severos efeitos extrapiramidais. A medicação é então mudada

para Ziprozidona que revelou ser intolerável devido à severa tontura, mas apresentando ECG normal.

Volta então para tioridazina e permanece bem pelos próximos 3 anos e sem nenhum evento cardíaco. Em 2006 a tioridazina é novamente retirada sendo substituída por flupentixol e este mais tarde, substituído para quetiapina. Ambos foram retirados por serem intoleráveis devido a severa insônia, excessiva fadiga ao dia e produzirem sensações de “*cabeça vazia*”.

Por último a paciente iniciou tratamento com amisulpride e duas semanas depois foi internada com síncope cardíaca, apesar de normotensa, exame físico, enzimas cardíacas, funções renal e hepáticas normais, como também ECG, EEG e tomografia cerebral. Teve alta e continuou com a amisulprida.

Um mês mais tarde, ainda com a amisulpride, a paciente foi encontrada inconsciente; ECG mostrou intervalo QT de 454 ms caracterizando *torsade de pointes*, seguido de fibrilação ventricular e parada cardíaca. Foi ressuscitada, levada a Unidade de Terapia Intensiva, a amisulpride interrompida e três semanas depois voltou a apresentar ECG normal.

---

## 6. Rimonabando – Relatos de sérias reações adversas

---

Rimonabant: Reports of serious ADRs. WHO Pharmaceutical Newsletter, nº3, 2008, p.7.

Relatos espontâneos de depressão, desordens psiquiátricas, reações de hipoglicemia, paranóia, *rash*, tremor e cefaléia foram associados à droga antiobesidade Rimonabando (Acomplia®) em relatos para a UK MHRA (Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Cuidados à Saúde do Reino Unido). Cinco destes casos culminaram em reações adversas fatais até maio de 2008.

De acordo com a agência, o número total de RAM durante este período foi de 720. As reações fatais compreendem dois casos de infarto do miocárdio, um caso de morte súbita, um caso de infecção (pneumonia fúngica) e um caso de suicídio. As RAMs mais comumente relatadas foram desordens psiquiátricas (44%), do SNC, gastrointestinais e desordens gerais da pele e

subcutâneas (estas RAMs constam na bula do produto). A RAM psiquiátrica mais freqüente foi depressão, desordens relacionadas a humor e sintomas associados. Reações de hipoglicemia, paranóia, *rash*, tremor e cefaléia, que não constam nas informações relativas ao produto, foram identificados como sinais baseados nos casos relatados espontaneamente.

De acordo com a EMEA (Agência Européia de Medicamentos), o Rimonabando (Acomplia®) é contra-indicado para pacientes com depressão ou sendo tratados com antidepressivos, por conta do risco de efeitos adversos psiquiátricos.

---

## 7. “Síndrome do Coelho” com Aripiprazol.

---

Caykoylu A et al.: Aripiprazole – induced rabbit syndrome: a case report. Journal of Psychopharmacology November 21, 2008

A “*Síndrome do Coelho*” – SC é uma reação adversa rara conseqüente de administração prolongada de neurolépticos. É caracterizada por movimentos rápidos e rítmicos da boca ao longo do eixo vertical.

A SC pode aparecer após a exposição prolongada dos pacientes a neurolépticos da primeira geração, mas pouco se conhece em relação aos novos neurolépticos atípicos como é o caso do aripiprazol. Este medicamento é um novo agente dopaminérgico que tem sido considerado útil como antipsicótico e com poucas reações adversas motoras extrapiramidais.

Este relato de caso apresenta uma mulher de 45 anos sofrendo de psicose (sem outra especificação), que vinha sendo tratada há 3 anos com quetiapina (200 mg/dia) sem ter reações adversas, a não ser ganho de peso. Foi então introduzido o aripiprazol e a mesma passou a apresentar sintomas parkinsonianos, tremores nas mãos, bradicinase e rigidez. A dose de aripiprazol foi reduzida aparecendo então os movimentos labiais da SC.

*Nota do CEBRID:* No Brasil o aripiprazol é comercializado com o nome comercial de Abilify®.

---

## 8. Ginecomastia em paciente masculino jovem.

---

Karakurt. F et al: Venlafaxine – induced Gynecomastia in a Young patient: a case report Clinical Neuropharmacology No prelo.

Os autores afirmam que os agentes anti-depressivos tem sido associados à ginecomastia, embora evidências de um elo de causalidade entre ambos seja ainda insuficiente.

No caso descrito um jovem de 19 anos apresentou ginecomastia unilateral quando recebia venlafaxina para tratamento de desordem de ansiedade generalizada. O paciente vinha tomando anteriormente 10 mg/dia de imipramina sem apresentar problemas, que foi substituída pela venlafaxina 150 mg/dia. Após três meses, foi percebida uma ginecomastia, sem galactorréia. Exames laboratoriais revelaram aumento dos níveis plasmáticos da prolactina, estradiol e hormônio luteinizante, sem haver alteração da testosterona.

A retirada da venlafaxina levou à redução da ginecomastia e normalização dos níveis hormonais.

Segundo os autores, o aumento da prolactina e do estradiol sem alteração da testosterona gerou um desequilíbrio na relação estrógeno/andrógeno pode ter sido a causa da ginecomastia, não importando os níveis da prolactina; ainda a venlafaxina não alterou as funções hepática, renal e tireoidiana o que reforçaria a hipótese do desequilíbrio hormonal acima.

**Nota do PSIFAVI:** A venlafaxina é comercializada no Brasil sob os nomes Alenthus<sup>®</sup>, Efexor<sup>®</sup>, Novidat<sup>®</sup>, Venlaxin<sup>®</sup> e Venlift<sup>®</sup>.

---

## 9. Olanzapina, coma hiperglicêmico e síndrome maligna por neuroléptico

---

Ahuja N et al.: Olanzapine-induced hyperglycaemic coma and neuroleptic malignant syndrome: case report and

review of literature. J Psychopharmacol, November 21, 2008.

Tem havido uma crescente preocupação com a possível associação entre o uso de neurolépticos de segunda geração e a ocorrência de diabetes melitus, embora uma relação de causalidade não tenha sido plenamente demonstrada. Há a possibilidade ainda de que haja uma relação entre os distúrbios metabólicos causados por estes neurolépticos e a síndrome maligna por neurolépticos.

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 35 anos que desenvolveu diabetes tipo II com coma hiperglicêmico e falência renal aguda após tratamento com olanzapina para seu primeiro episódio maníaco. Os dados ainda sugeriram fortemente a ocorrência de síndrome maligna por neuroléptico. Este caso levanta importantes questões sobre o coma diabético hiperosmolar não-cetônico e os neurolépticos, a possível relação entre hiperglicemia e hipertermia, a causalidade entre estes eventos, como reconhecer ambas as síndromes quando elas co-existem e como tratar pacientes nestas situações.

Estas questões são analisadas no contexto da literatura existente.

### COMO ADQUIRIR O MATERIAL

O CEBRID dispõe de um banco de dados com todas as publicações científicas de autores brasileiros, em revistas nacionais e internacionais, sobre drogas desde 1866. Caso haja interesse em receber cópias dos materiais citados neste Boletim ou outros trabalhos, favor entrar em contato com o CEBRID:

Endereço: Rua Botucatu, nº 862, 1º andar  
Vila Clementino, São Paulo, Cep: 04023-062  
Tel: (11) 2149 0155 Fax: (11) 5084 2793

Email: [cebrid@psicobio.epm.br](mailto:cebrid@psicobio.epm.br)

Site: [www.cebrid.epm.br](http://www.cebrid.epm.br)

---

## BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA  
CEBRID – DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
Rua Botucatu, 862 – 1º andar – Tel. 2149-0161  
04023-062 – São Paulo – SP

IMPRESSO