



## SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

**Supervisão Geral:** *E. A. Carlini*

**Coordenação:** *Zila van der Meer Sanchez*

**Colaboração:**

- *Júlia Movilla (Hospital São Paulo – Farmacêutica Clínica - UTI Adulto)*
- *Mei Ying Wang e Raphael de Moraes Xavier (Farmácia Central/ Diadema)*
- *Antonio Távora de A. Silva (Prof. UNIFESP/ Diadema)*
- *Taíssa Lódi (Bolsista de Iniciação Científica - CEBRID)*
- *Julino Soares (Doutorando – CEBRID)*



Núcleo Comunitário CEBRID/ Diadema (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas)  
 Departamento de Psicobiologia – UNIFESP  
 Site: [www.cebrid.epm.br](http://www.cebrid.epm.br)

### ASSUNTOS GERAIS

#### 1. ANVISA lança boletim de farmacoepidemiologia

*Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC*

<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/index.asp>

O Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, implantado pela ANVISA em 2007 e de uso obrigatório para farmácias e drogarias privadas de todo o país desde 2008, recebe dados de prescrição e comercialização de medicamentos sujeitos a controle especial, estabelecidos pela Portaria SVS/MS nº 344 de 1998.

Estes dados têm fundamental importância na fiscalização da dispensação destes medicamentos, mas também no monitoramento farmacoepidemiológico do uso destas substâncias, muitas das quais potencialmente causadoras de dependência.

Com foco neste monitoramento, a Anvisa lança o Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC, com previsão de edições semestrais para servir como importante meio de capilarização das informações aos diversos

setores da sociedade, como órgãos de fiscalização e comunidade científica, com a perspectiva de difundir progressivamente informações para a consolidação de uma vigilância sanitária baseada em evidências.

Entre outras informações, este primeiro boletim apresenta uma caracterização das substâncias sujeitas a controle especial, demonstrando sua distribuição nas categorias de risco de uso na gravidez; na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), bem como segundo a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

### ACONTECEU NO EXTERIOR

#### 2. Fluoxetina: Possível aumento de defeitos cardíacos congênitos

*Drug Safety Update, MHRA*, vol. 3, issue 8, March 2010. ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))

Fundamentado em um estudo de metanálise de dados epidemiológicos recentes, o MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* - a agência reguladora de medicamentos e

produtos para a saúde do Reino Unido) advertiu sobre um possível pequeno aumento do risco de defeitos cardíacos congênitos associados à fluoxetina no início da gravidez, similar com a paroxetina. A fluoxetina é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). O MHRA explica que os defeitos cardíacos reportados nos estudos foram variados, oscilando em severidade de defeito reversível do septo ventricular a transposição de grandes vasos.

Profissionais de saúde também têm sido advertidos que são insuficientes os dados para expandir conclusões sobre o risco de anormalidades congênitas para os demais ISRSs, mas a possibilidade deste efeito ser associado a toda a classe destes antidepressivos não pode ser excluído. Os riscos potenciais deveriam ser considerados no contexto do tratamento de depressão na gravidez.

O MHRA declara que o sumário das características do produto e as informações das bulas para os pacientes estão sendo revisadas, a fim de constar esta informação para todos os produtos que contenham fluoxetina.

---

### **3. Opióides de liberação controlada por via oral: perigo na presença de álcool?**

---

Press release, *Questions and answers*. EMA, 23 July 2010. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))

A EMA (*European Medicines Agency* – órgão regulador de medicamentos da Comunidade Européia) anunciou os resultados de uma revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre opióides de liberação controlada por via oral. Esses medicamentos, assim como a morfina, a oxicodona e a hidromorfona são utilizados no tratamento da dor intensa que não conseguem ser controladas por outros medicamentos.

A revisão foi realizada com a preocupação de que os sistemas de liberação controlada poderiam ser instáveis na presença de álcool e que a substância ativa poderia ser liberada muito rapidamente quando os pacientes usam os mesmos em conjunto com álcool. Este efeito é denominado “dose dumping”, ou seja, ocorrência de liberação rápida do fármaco de liberação prolongada, em função de um defeito no produto ou de fatores externos (como o álcool), tornando a concentração plasmática do medicamento

muito mais alta do que a esperada, levando à intoxicação. Este quadro pode expor o paciente a grandes doses de opióides, os quais podem levar a sérios efeitos colaterais, tais como depressão respiratória.

Cerca de metade dos sistemas de liberação controlada testados demonstraram um pequeno aumento na liberação da substância ativa em contato com o álcool. No entanto, cápsulas de dose única diária de morfina, com o sistema de liberação controlada de polimetacrilato-trietilcitrato, mostraram ter interação significativa com o álcool.

Quando as cápsulas entraram em contato com uma solução com 20% de álcool, 80% da substância ativa era liberada em 15 minutos. O EMA declarou que praticamente toda a dose completa de morfina teria sido liberada se o paciente tivesse tomado a cápsula com uma dose de licor, whisky ou vodka, que possuem mais do que 20% de etanol. Além disso, ressalta-se que já é contra-indicada a ingestão de álcool durante o tratamento com opióides potentes.

Fundamentado nos dados disponíveis, a EMA concluiu que sistemas de liberação modificada de opióides por via oral, utilizando sistemas de liberação controlada de polimetacrilato-trietilcitrato, são altamente sensíveis ao álcool e que há o risco de “dose dumping” para os pacientes que utilizarem o referido sistema conjuntamente com bebida alcoólica. Portanto, o comitê recomendou que as autorizações de comercialização desses produtos fossem suspensas, até que os fabricantes reformulem o sistema para que o mesmo seja mais estável em presença de álcool.

Para os demais medicamentos da classe, o EMA concluiu que os benefícios são maiores que os riscos, mas mantendo-se a advertência na bula sobre a potencial interação com o álcool, que aumenta o efeito sedativo dos opióides.

---

### **4. Propoxifeno: retirado do mercado devido ao risco de toxicidade cardíaca**

---

*WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 6, 2010.

O FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos recomendou a não continuidade do uso de propoxifeno após recebimento de novos dados que indicam o risco de toxicidade cardíaca. O propoxifeno é um opióide utilizado para tratamento de dor leve à moderada. O FDA anunciou que o fabricante Xanodyne Pharmaceuticals Inc. concordou com a retirada do propoxifeno do mercado americano de acordo com a solicitação da Agência. A Agência também

solicitou que todos os fabricantes de produtos que contenham propoxifeno os retirassem do mercado.

A recomendação da Agência fundamenta-se em todos os dados avaliados incluindo novos dados clínicos, demonstrando que quando o propoxifeno é utilizado em doses terapêuticas, ocorrem alterações significativas na atividade elétrica cardíaca: prolongamento do intervalo PR, alargamento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QT. Tais alterações podem aumentar o risco de anormalidades sérias do ritmo cardíaco.

Com relação ao risco-benefício do propoxifeno, o FDA concluiu que tal risco excede em muito os seus benefícios para o alívio da dor em doses recomendadas.

Os profissionais de saúde foram advertidos a: (a) parar de prescrever e dispensar produtos com propoxifeno para seus pacientes, (b) solicitar aos pacientes que descontinuem o uso do medicamento, (c) discutir com seus pacientes novas alternativas e estratégias para controle da dor.

---

## 5. Lítio: risco de dano renal com uso prolongado

---

*Prescriber Update* Vol.31, No.3 – September 2010. ([www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz))

Nova Zelândia: o Medsafe alertou os profissionais da saúde que a terapia prolongada com lítio pode causar falência renal junto com outros efeitos metabólicos adversos incluindo hipotireoidismo, ganho de peso e hiperparatiroidismo. De acordo com o *Prescriber Update*, o Centro de Monitorização de Reações Adversas recebeu um total de nove relatos de falência renal associados ao uso de lítio. Seis dos relatos foram recebidos nos últimos dois anos. A média de idade dos pacientes foi 53 anos (variando de 36 a 77 anos). A duração média da terapia com lítio antes do desenvolvimento da falência renal foi de 28 anos (variando de 14 a 38 anos). No último caso, a função renal continuou a deteriorar, apesar de o lítio ter sido descontinuado. O Medsafe enfatiza a importância da monitoração continuada da função renal para assegurar a detecção precoce e o manejo do dano renal. Além disso, recomenda que a função renal, incluindo a taxa de filtração glomerular, deve ser medida regularmente, mesmo depois de 10 a 15 anos da terapia.

---

## 6. Pregabalina: tentativa e ideação suicida

---

*Canadian Adverse Reaction Newsletter*. Vol. 20, Issue 3 – Health Canada, July 2010. ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca))

A agência *Health Canada* adverte que profissionais de saúde, pacientes e cuidadores devem ficar atentos que tentativa e ideação suicida podem estar associadas com o uso de pregabalina. No Canadá, a pregabalina está indicada no manejo de dor neuropática associada à neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e dor associada com fibromialgia em adultos.

De acordo com o *Health Canada*, de julho de 2005 a dezembro de 2009, houve 16 relatos de ideação suicida e 1 relato de tentativa e suicídio suspeitos de estarem associados com o uso da pregabalina. Sete dos 16 casos incluíram uma parada positiva de administração da droga (redução dos sintomas de suicídio ao parar ou reduzir a dosagem da pregabalina) e um caso incluindo a reintrodução positiva da droga (reaparecimento dos sintomas após a reintrodução da pregabalina). Fatores de confusão identificados em alguns dos casos incluem doenças psiquiátricas, história de depressão e ideação suicida, estresse pós-traumático e uso de psicofármacos. O *Health Canada* também afirma que pacientes com dor crônica apresentam risco aumentado de depressão, que pode levar a tentativa e idéia de suicídio, e também a indicação de administrar pregabalina nestes pacientes pode ser um fator de confusão.

## ACONTECEU NO BRASIL

---

## 7. Relato de caso: surto psicótico através de interação de sibutramina com finasterida

---

Sucar et al., 2002 – *Revista Brasileira de Psiquiatria*; 24 (1): 30-33.

Paciente masculino, 30 anos, 1,73 m de altura, 92 kg de peso iniciou tratamento com sibutramina 10 mg/dia através de prescrição médica além da dieta. O paciente não possuía antecedentes de transtorno mental, nem sinais ou sintomas de qualquer outra patologia nos últimos dois anos. Após dois meses de tratamento houve perda de 20 kg e relatos de bem estar e de felicidade. Em seguida, iniciou tratamento com finasterida 1

mg/dia através de prescrição médica para tratamento da calvície. Após 15 dias de uso conjunto de sibutramina com finasterida apresentou-se logorréico, hiperativo, irritado, agressivo com sinais concomitantes de alucinações auditivas e visuais, delírios de conteúdo paranóide levando a prejuízos no desempenho profissional e interpessoal. Após 30 dias passou a criar histórias sem nexos e apresentar delírios de controle e de inserção. Passou a acreditar que seu corpo adquiria formas femininas evitando comparecer ao trabalho. Com o uso da dosagem em dias alternados, apresentou discreta melhora clínica. Por não haver remissão completa do quadro foi atendido em caráter de urgência por psiquiatra que receitou tioridazina 200mg/dia, sem obtenção de sucesso. Portanto o paciente foi atendido por outro serviço de psiquiatria e após minuciosa avaliação clínica foi firmado o diagnóstico de surto psicótico paranóide decorrente da interação medicamentosa da sibutramina com a finasterida (CID-10 F19.5). Como instrumento auxiliar foi utilizado o algoritmo de Naranjo (recomendado pela OMS) cujo escore total foi igual a sete. Portanto a sibutramina foi suspensa com manutenção da finasterida fazendo com que ocorresse melhora acentuada do quadro clínico por volta do 12º dia. Após 30 dias de intervenções o paciente estava completamente assintomático, tendo sido retirada gradativamente sua medicação. Um ano após a alta clínica estava totalmente assintomático e em pleno desempenho das atividades profissionais e culturais.

## 8. Associação de fluoxetina com agentes antiobesidade em farmácia magistrais

*Cavalcanti NCT, Medeiros E, Nogueira LSM, Carneiro RC, Sousa GD, Leal LB. Avaliação de prescrições médicas contendo cloridrato de fluoxetina, como agente antiobesidade em farmácias magistrais. Infarma 2010; 22, nº 11/12: 60-64.*

Pelo fato de pesquisas demonstrarem que substâncias anorexígenas estão associadas entre si ou a ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios e laxantes (o que vai contra a RDC 58/2007, pela qual estas associações são proibidas), este estudo teve a finalidade de caracterizar o tipo e o número de associações que estão sendo prescritas e manipuladas pelos profissionais de saúde. Neste estudo realizado na cidade de Recife (região metropolitana) foram coletadas 185 notificações

de receitas de farmácias magistrais no período de junho a dezembro de 2007. A fluoxetina foi o fármaco que apresentou maior prevalência nas receitas. Foram analisados dados tais como a concentração da fluoxetina prescrita, número de substâncias por prescrição, associações mais prescritas e associações entre o anorexígeno e outros fármacos. A fluoxetina esteve presente em 139 prescrições (75%), e suas doses variaram de 4 a 60 mg por receita. A literatura recomenda que a concentração usual de fluoxetina para tratamento dos transtornos depressivos seja de 20 mg diários, podendo ser aumentado até 40 mg, caso os efeitos clínicos não sejam observados. Nos resultados obtidos também verificou-se que a hidroclorotiazida e o clordiazepóxido estavam dentre os fármacos sintéticos mais associados à fluoxetina. Também foram encontradas associações de fluoxetina com a sibutramina, clonazepam, bupropiona e bromazepam.

### RAMPS RECEBIDAS

Nos primeiros anos de criação do PSIFAVI o CEBRID recebia cerca de 50 RAMPS por ano, através dos Correios. No entanto, nos últimos anos, desde que a forma impressa das RAMPS foi substituída pela forma digital, no site da ABP (Associação Brasileira de Psiquiatria), o recebimento de RAMPS diminuiu demais, chegando quase à nulidade.

Gostaríamos de ouvir a sua opinião sobre esta questão: **Como estimular a notificação de reações adversas a medicamentos psicotrópicos?** Por favor, nos mande um e-mail com sua opinião para [cebrid@psicobio.epm.br](mailto:cebrid@psicobio.epm.br), com o título "PSIFAVI".

Esperamos, com as respostas, melhorar nosso método de divulgação e processo, aumentando a quantidade de RAMPS recebidas.

### BOLETIM PSIFAVI

SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA  
CEBRID – CENTRO BRASILEIRO DE  
INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS  
PSICOTRÓPICAS  
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

Rua Botucatu, 862 – 1º andar – Tel. 2149-0161  
04023-062 São Paulo – SP  
Disponível online em [www.cebrid.epm.br](http://www.cebrid.epm.br)