



## 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. O FDA americano diz...

*Reactions Weekly (Adis International), n.1007, 26 June 2004.*

O FDA dos EUA tem recebido notificações de reações adversas em recém-nascidos expostos no útero a antidepressivos ISRS e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (DUAIS), incluindo agitação, irritabilidade e dificuldade de amamentação, com possíveis sintomas de síndrome de abstinência. O Comitê Consultor do FDA dos EUA recomendou que o potencial risco de exposição ao ISRS no útero deveria ser descrito nas bulas aos pacientes. A precaução proposta declara que “neonatais expostos aos ISRS e DUAIS até o terceiro trimestre desenvolveram eventos adversos que requereram: hospitalização prolongada, auxílio respiratório e alimentação induzida. O efeito adverso pode iniciar-se logo após o nascimento”. O FDA está propondo também bulas com explicações a respeito.

#### 2. Antidepressivos, crianças e adolescentes: Uma mistura não saudável?

Duas revisões recentes tratam do assunto. A primeira publicada no BMJ em abril de 2004, vol. 328, intitulada “*Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents*”. A segunda publicada no Jama em novembro de 2003, vol. 290, “*FDA Alert on Antidepressants for Youth*”.

Vale a pena ler!

Cópias destes artigos estão disponíveis aos interessados.

#### 3. Idosos. Cuidado!

Routledge PA, O’Mahony MS, Woodhouse KW: Adverse drug reactions in elderly patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003, 57(2): 121-126.

Destacamos do resumo desta publicação os seguintes trechos:

“...Mais de 80% das reações adversas levando à internação ou ocorrendo no próprio hospital são de natureza tipo A (dose-relacionadas) e por-

tanto previsíveis em se conhecendo a farmacologia da droga e portanto evitáveis.”

“...Pacientes idosos frágeis estão particularmente susceptíveis a estas RAMPs e este grupo de pacientes com frequência recebe vários medicamentos simultaneamente. A toxicidade de algumas destas combinações pode ser consequência de sinergismo e consequentemente ser maior do que os riscos de toxicidade de cada droga isoladamente.”

Cópias deste artigo estão disponíveis aos interessados.

### ACONTECEU NO EXTERIOR

#### 4. O nosso Boletim até na Europa: brasileira residente na Suíça comenta sobre reação adversa pelo zolpiden

“Tive problemas de insônia grave por uma semana, devido a stress, daí procurei ajuda médica (nota: em Genebra onde reside) e me foi indicada a droga zolpiden (Stilnox® 10mg) por 1 semana. A prescrição foi de meio comprimido (5mg) por dia, meia hora antes de deitar-me. Mas a médica me alertou que se não surtisse efeito poderia tomar o comprimido todo.

Na verdade não funcionou muito bem nos 3 dias que tomei, então no quarto dia tomei o comprimido todo. Após aproximadamente 30 minutos da ingestão, apresentei alucinação, e, por sorte, meu marido estava junto e me ajudou. Tive alucinação visual, depois comecei a dizer coisas estranhas que ele não podia entender. Tudo isso durou mais ou menos uns 20 minutos e lentamente fui voltando ao estado consciente.

Me espanta que a médica que me prescreveu o remédio não sabia desse efeito colateral, pois poderia ter me avisado.

Gostaria de registrar meu caso para a classe médica brasileira, se precisarem de mais informações e meus dados pessoais, estou à disposição.”

Comunicamos ao Laboratório Sanofi-Aventis que comercializa o zolpiden no Brasil, tendo recebido do Dr. Jaderson Lima, Diretor Médico deste laboratório (a quem agradecemos), o seguinte comentário:

“Trata-se de uma reação paradoxal clássica, já devidamente referida na literatura e explicitada na bula do medicamento. É uma reação muito rara, também descrita com o uso de outras substâncias hipnosedativas.

Tem maior probabilidade de ocorrer se o pacienteingere o comprimido e não se deita logo a seguir, aliás como está mencionado na bula.

Por outro lado, não entendemos por que a dose utilizada foi de 5 mg, a não ser que a paciente tenha mais de 65 anos ou esteja debilitada por uma outra condição clínica.

Lembramos que o ato de prescrição deve contemplar as recomendações da bula, sobretudo quando se considera o intervalo entre a administração do zolpiden e o ato de deitar-se para dormir.”

## ACONTECEU NO BRASIL

### 5. Distanciamento olímpico!

Em nosso Boletim PSIFAVI nº 18, item 8, comentamos sobre uma RAMP relatando uma “indiferença afetiva” ou “apatia” de pacientes recebendo antidepressivos ISRS. Esta reação adversa foi também chamada de “distanciamento olímpico”.

Temos agora a satisfação de reproduzir um comentário sobre este assunto feito pelo colega Dr. Ivo José Mozer Peixoto de Porto Alegre:

“Em relação ao item n.8 do boletim n.18 (Abril/Maio/Junho/2004): ‘Antidepressivos ISRS e apatia’ (RAMP 117774), gostaria de informar aos colegas que este efeito adverso já foi descrito em 1990 (Rudolf H-S, et alli, *J Clin Psychopharmacol*, 10:343-345, 1990), pouco tempo após o lançamento dos ISRS. Este artigo foi comentado pelo Dr. Isso Jorge Teixeira em ‘Apatia e indiferença após o uso de antidepressores?’, na *Revista Inform. Psiq.*, 10(4): 124-125, 1991.

Outro artigo muito bom sobre este tema é o do Dr. Ivan Figueira e cols.: ‘Hipoestesia emocional induzida pelos ISRS – Efeito antipreocupação, apatia e incapacidade de chorar’ (*J Bras Psiq*, 47(9), 1998). Do mesmo autor, há um artigo anterior muito interessante (também do *J Bras Psiq*, 46(4): 227-230, 1997), com o título ‘The impact of the SSRIs on personality traits and compulsive behaviors – Case reports’.

Em verdade, trata-se de evento bastante comum, basta estar atento e fazer as perguntas certas que os pacientes vão relatar efeitos como apatia, distanciamento emocional, frieza, anestesia, indiferença, despreocupação, distanciamento, perda da capacidade de chorar ou expressar objetivamente as emoções, etc. Isto pode ser manifestado como queixa por alguns pacientes e como melhora por outros. Devemos ter bem claro o tamanho de nossa responsabilidade ao receitar este tipo de medicamento a um paciente, pois ele muito provavelmente vai mudar o seu ‘jeito de ser’, isto é, seu temperamento e sua responsabilidade, com possíveis seqüências em sua vida de relação.

Aproveito para cumprimentar os colegas do PSIFAVI pela excelência do trabalho que realizam”.

Dr. Ivo José Mozer Peixoto

Médico psiquiatra – CREMERS 18287

Coordenador do Ambulatório de Psiquiatria Clínica e Psicoterapia da Unidade de Psiquiatria Intensiva – UPI – Porto Alegre – RS.

Nota: É isso aí Dr. Ivo! O PSIFAVI agradece muito tão oportuna e útil colaboração. Bom para todos nós.

### 6. RAMP sobre ziprasidona

Cremonese E, Garrido R: Ziprasidona induzindo hipomania. *Rev Bras Psiquiatr* 2004, 26(1): 67-70.

Adaptamos aqui uma RAMP publicada na Revista Brasileira de Psiquiatria pelos colegas Evelyn Cremonese (USP) e Regiane Garrido (Santa Casa):

“...Paciente feminina, 79 anos, apresentava quadro de desânimo, apatia, irritabilidade e ansiedade há cinco anos. Chegou para nossa triagem usando Tranilcipromina 60mg/dia, com resposta parcial. Referia episódio depressivo prévio não tratado, aos quarenta anos. Negava outras doenças físicas e não tomava demais medicações. No exame de entrada foi diagnosticado hipotireoidismo e introduzido Levotiroxina 75µg. Durante seguimento ambulatorial e após reposição adequada dos hormônios tireoidianos, não houve remissão dos sintomas da triagem. Devido a isso, optou-se por associar Ziprasidona 40mg à noite. A paciente remitiu dos sintomas depressivos em cinco dias e evoluiu com aceleração do pensamento, aumento de energia e da pressão de fala, e certa sonolência diurna. Foi levantada hipótese de hipomania induzida pela Ziprasidona e retirou-se tal medicação, com melhora do quadro em menos de uma semana. A paciente foi mantida com a Tranilcipromina e os sintomas depressivos não retornaram.

A ciclagem de humor ocorreu com relação temporal íntima à introdução da Ziprasidona e remitiu após a retirada. Nenhuma outra medicação foi acrescentada no mesmo período. Possíveis causas orgânicas, como um hipertireoidismo ocasionado por reposição hormonal excessiva, foram descartadas, pois não apresentava alterações significativas nos exames gerais e possuía função tireoidiana recente normal.”

## RAMPS RECEBIDAS

### 7. Citalopram e bruxismo RAMPs 80416 e 06031

Recebemos de um médico psiquiatra de Porto Alegre duas RAMPs que mencionam esta reação adversa produzida pelo antidepressivo (Procimax® – Laboratório Libbs Farmacêutica), transcritas abaixo:

#### RAMP 80416

Paciente feminina, 41 anos – depressão – dose de 20mg/dia:

“Depressão moderada. Iniciado o uso de Procimax®, 1 comprimido ao dia. A partir do quinto dia (26.6.2004) e até o dia de hoje (8.7.2004), 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 de seu uso não reduziu o efeito adverso.”

#### RAMP 06031

Paciente feminina, 27 anos – depressão – dose de 20mg/dia:

“Quadro clínico de doença afetiva fásica-depressão. Medicada com Citalopram – 20mg/dia. A partir do quarto dia, começou a perceber contração da musculatura masseteriana – apertava o maxilar inferior demasiadamente, com leve bruxismo. Com a continuação do uso do fármaco, o quadro agravou, ficando com dor nos masseteres. Suspensa a medicação, o quadro desapareceu”.

Recebemos do Dr. Lupercio Calefe, farmacêutico responsável pelo Laboratório Libbs Farmacêutica (a quem agradecemos), o seguinte comentário:

– “RAMP não constante em bula.”

– “Encontramos relatos de bruxismo no *British Journal of Psychiatry* (2001): 178-182, quando atingiram a dose de 40mg/dia de citalopram. O bruxismo cessou com a redução da dose para 20mg/dia.”

Consulta feita pelo PSIFAVI ao MICROMEDEX (2004) revelou a descrição de dois casos de bruxismo em doses de 40mg/dia. O PSIFAVI acha curioso que no caso brasileiro as reações já apareceram com a dose de 20mg/dia, enquanto naqueles dois relatos, a dose iliciadora do bruxismo foi de 40mg/dia.

---

## 8. Mirtazapina e câncer de tireóide: O laboratório diz que não dá! RAMP 119671

---

Recebemos a RAMP 119671 de um psiquiatra de Belo Horizonte, cuja paciente tem 43 anos e consumiu a dose de 30mg/dia (entre 1.9.1997 e 27.5.2004):

“Carcinoma papilífero da tireóide – paciente submetida a tireoidectomia e tratamento com iodo radioativo após 6 anos de uso de Mirtazapina.”

Recebemos do Dr. Primo Paganini Neto, Gerente Médico do Laboratório Organon (a quem agradecemos), o seguinte comentário:

“RAMP não constante em bula. Determinação da prevalência no Brasil ou outros países sem dados suficientes, porém até o momento presente nunca houve tal descrição.

Até o presente momento não houve nenhuma descrição de paciente algum que tenha desenvolvido qualquer tipo de câncer e, pelo contrário, vários são os estudos comprovando a segurança do uso de Mirtazapina, inclusive para alívio de náuseas, vômitos e inapetência em pacientes portadores de câncer em regime de quimioterapia.

Disponho referências de estudos a respeito da segurança do uso de Mirtazapina, posso providenciar outras, caso achem necessário:

1. Hum Psychopharmacol. 2002 Jun; 17 Suppl 1:S37-41. Tolerability and safety aspects of mirtazapine. Nutt DJ;
2. J Affect Disord. 1998 Dec; 51(3): 267-85. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. Fawcett J, Barkin RL;
3. J Am Med Assoc. 2004 Mar-Apr; 5(2):101-106. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA;
4. Hum Psychopharmacol. 2002 Jun; 17 Suppl 1:S33-6. The use of mirtazapine in difficult-to-treat patient populations. Hirschfeld RM;
5. Hum Psychopharmacol. 2002 Jun; 17 Suppl 1:S23-6. An overview of the clinical efficacy of mirtazapine. Benkert O, Muller M, Szegedi A;
6. CNS Drug Rev. 2001 Fall; 7(3): 249-64. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. Anttila SA, Leinonen EV;
7. Pharmacoeconomics. 2000 May; 17(5): 515-34. Mirtazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. Holm KJ, Jarvis B, Foster RH.

Em pesquisa feita pelo PSIFAVI ao MICROMEDEX observou-se que no item carcinogenicidade não há descrição de incidência de câncer em seres humanos. Entretanto, há descrição de aumento de adenoma hepatocelular em ratas fêmeas recebendo 20-60mg/kg/dia e de tumores hepatocelulares e adenomas – cistos adenomas dos folículos tireoidianos em ratos machos na dose de 60mg/kg/dia. Esta dose é 12 vezes maior que a dose máxima recomendada para seres humanos.

---

## 9. Venlafaxina e função hepática RAMP 105915

---

Recebemos de médico do Rio de Janeiro a RAMP 105915, cujo paciente do sexo masculino, 41 anos, recebeu 150mg/dia por via oral de Venlafaxina (Efexor®):

“Relato de ultra-sonografia com esteatose hepática, TGP 51 (normal entre 21 a 72 U/L),  $\gamma$ GT 64 (normal entre 8 a 78 U/L), Triglicérides 474 (valor ótimo inferior a 150).”

Recebemos do Laboratório Wyeth-Whitehall, da Dra. Marta Avellar, Gerente de Farmacovigilância (a quem agradecemos), o seguinte comentário:

“...Informo que o aumento dos níveis das enzimas hepáticas apresentado pelo paciente MAMG já foi observado durante o tratamento com Efexor® XR, conforme observado em estudos clínicos e descrito na bula do medicamento.”

---

## FITOTERÁPICOS: NOTÍCIAS DIVERSAS

---

### 10. Farmacovigilância de fitomedicamentos no Reino Unido

Joanne Barnes: Pharmacovigilance of Herbal Medicines.  
Drug Safety 2003; 26(12): 829-851.

---

Este artigo tem como objetivo fazer uma visão crítica do estado atual da farmacovigilância de fitoterápicos no Reino Unido e discutir os desafios particulares apresentados nesta área.

Abaixo traduzimos e adaptamos alguns trechos do artigo:

“O interesse pela farmacovigilância de fitoterápicos é crescente por vários segmentos e neste sentido a OMS em 2003 produziu um guia intitulado *Draft WHO guidelines on safety monitoring and pharmacovigilance of herbal medicines*.”

“O modelo utilizado para a farmacovigilância é aquele para as drogas sintéticas, devendo portanto ser adaptado para os fitoterápicos...”

“...cerca de 600 produtos fitoterápicos estão licenciados no mercado do Reino Unido, a maior parte deles não tem ‘new marketing authorisations’, ou seja, não tiveram todos os estudos necessários pela nova legislação, uma vez que esta regulação data de 1971. Depois de 1971, muitos destes antigos medicamentos recorreram a estudos bibliográficos justificando sua eficácia e segurança e um uso remoto no mercado; no entanto não passaram pelo controle rigoroso, exigido aos fitoterápicos hoje.

Em 2001 a União Européia objetivou estabelecer uma legislação harmônica para a autorização da produção de fitoterápicos, ainda em discussão. Esta nova proposta terá um grande impacto sobre a farmacovigilância de fitoterápicos; pretende autorizar o registro de determinado produto dentro de padrões nacionais que demonstre qualidade, eficácia e segurança.”

A autora descreve alguns métodos a serem utilizados na farmacovigilância de fitoterápicos:

1. *Notificações espontâneas* – baseia-se no relato de uma reação adversa (pelo cartão amarelo, de forma impressa ou eletrônica) por médicos, farmacêuticos, enfermeiras, parteiras e outros profissionais da área de saúde. Embora esteja nos primórdios de seu desenvolvimento, a notificação espontânea para fitoterápicos é o método mais utilizado na detecção de “sinais”, na falta de outros, até o momento. No entanto, existe uma necessidade de adequação do cartão amarelo para os fitoterápicos, visto que eles foram elaborados para os medicamentos sintéticos e portanto são limitados para os fitoterápicos. O Banco de Dados WHO/ Uppsala Monitoring Centre (UMC) recebe notificações de cerca de 70 países. Desde sua criação em 1968 até 1999, recebeu 2 milhões de RAMs, sendo que apenas 0,5% delas dizia respeito a fitoterápicos (entre 1968 e 1997 registrou quase 9 000 notificações envolvendo plantas medicinais);
2. *Monitoramento do evento (PEM)* – baseia-se no envio de um “cartão verde” aos profissionais da saúde que utilizam um medicamento recém-lançado no mercado; portanto em estudo. Embora

este método tenha grande contribuição para os medicamentos sintéticos, ainda não é utilizado na farmacovigilância de fitoterápicos, uma vez que estes raramente são prescritos;

3. Estudos de Cohort e;

4. Estudos de Caso-controle (Case-control).

A autora conta ainda que:

“O CSM/MHRA (Committee on Safety of Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), órgãos do Reino Unido responsáveis pela farmacovigilância daqueles países receberam, entre 1996 e 2002, 467 RAMs associadas a fitoterápicos, sendo os principais aqueles contendo as seguintes plantas: *Hypericum perforatum* (erva-de-são joão), *Ginkgo biloba* (ginko biloba), *Mentha piperita* (hortelã), *Valeriana officinalis* (valeriana), além de algumas espécies de *Echinacea* spp. e *Sena* spp.”

Cópia deste artigo disponível no CEBRID.

## FITOTERÁPICOS: RAMPS RECEBIDAS

### 11. *Diet Plus*: Um problema antigo.

Será que ainda continua? RAMP 53071

No ano de 2000, recebemos a RAMP 53071 sobre o medicamento fitoterápico denominado *Diet Plus*, cuja composição seria:

- Extrato de alcachofra 40%
- Extrato de sene 15%

– Extrato de Gotu Kola 42,5%

– Essência e conservante 2,5%

Esta RAMP descrevia numa mulher de 45 anos de idade:

“Agitação psicomotora – alteração cognitiva – comportamento disruptivo – insônia – tremores musculares – nervosismo – compulsividade heteroagressiva.”

Anteriormente, tal produto já havia causado problemas, tanto que em 1996 sua comercialização foi proibida pela Vigilância Sanitária, após análise feita pelo Instituto Adolfo Lutz, tendo-se detectado a presença de dietilpropiona ou fenproporex, uma anfetamina anorética. Perguntamos então: Será que situação semelhante com este produto ou mesmo com outros continuam a persistir?

### 12. Briga entre a kava-kava e o bromazepam (Somalium®) RAMP 131158

Recebemos de médico de Juiz de Fora a informação de que paciente do sexo feminino, de 39 anos, consumindo 1g/dia de kava-kava:

“...relata ter o efeito ansiolítico-sedativo do Somalium® – 6mg, sido anulado na concomitância do kava-kava, retornando ao normal após a suspensão deste.”

Por se tratar de RAMP recente, não recebemos ainda notícias do Laboratório Farmacêutico sobre o relato.

Consultando o MICROMEDEX, o PSIFAVI observou que não existe descrição de caso semelhante a este na literatura.

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