



## SISTEMA DE PSICOFARMACOVIGILÂNCIA

Centro coordenador: CEBRID – Solange A. Nappo

E. A. Carlini

Eliana Rodrigues

UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Tel.: (11) 5539 0155 r. 127/172 Fax: (11) 5084 2793

E-mail: [cebrid@psicobio.epm.br](mailto:cebrid@psicobio.epm.br)

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



### ASSUNTOS GERAIS

#### 1. Parabéns, Oftalmologia da UNIFESP/EPM: está saindo a Farmacovigilância Ocular

O Instituto da Visão comunica a instalação de um endereço eletrônico para recebimento de comunicados referentes a achados e reações oculares após o uso de medicamentos. Este serviço de Farmacovigilância Ocular funciona através do recebimento de mensagens eletrônicas no endereço:

[farmacovigilanciaocular@oftalmo.epm.br](mailto:farmacovigilanciaocular@oftalmo.epm.br).

Com o avanço da farmacologia e da própria medicina, drogas cada vez mais poderosas são utilizadas. Essas substâncias, quando bem indicadas, são eficientes e úteis mas podem também causar reações adversas às vezes perigosas. O número de drogas capazes de levar a doenças oculares é progressivamente maior e requer atenção constante por parte da sociedade no sentido de sua identificação e prevenção.

Isso é principalmente verdade e perigoso num país como o Brasil onde grande parte dos medicamentos, apesar de em teoria exigirem prescrição médica, são vendidos livremente.

Antibióticos, corticóides, hormônios de diferentes tipos como enorme gama de medicamento podem levar a reações oculares inclusive graves.

Convidamos todas as pessoas que tiverem desenvolvido reações oculares ou visuais após o uso de medicamento a nos enviar uma mensagem.

Agradeceríamos a divulgação desse endereço eletrônico.

Dr. Rubens Belfort Jr.

Prof. Titular de Oftalmologia, UNIFESP  
Presidente do Instituto da Visão

### ACONTECEU NO EXTERIOR

#### 2. Paralisia facial e zuclopenthixol

Licina M, Tavcar R: Facialis palsy attributable to depot antipsychotic therapy. *Canadian Journal of Psychiatry* 48: 712-713, nº 10, Nov. 2003 (resumo do *Reactions* 985, p.18-19, 2004).

Uma mulher de 42 anos com esquizofrenia paranóide desenvolveu paralisia facial persistente após início do tratamento com zuclopenthixol para depressão. A mulher recebeu 50 mg por mês, depois de 10 meses reclamou de parestesia facial (lado direito) e dormência na língua. Numa observação mais atenta, a paciente havia sofrido discinesia oral moderada. Um mês após a suspensão do medicamento, a paciente queixou-se de paralisia facial periférica do lado direito que aconteceu durante a noite, após evento de parestesia que se estendeu por 3 semanas. Em decorrência disto, a paciente teve um deslocamento mandibular (do lado direito). O autor comenta: *“Para seu conhecimento, este é o primeiro relato de paralisia de nervo em paciente que utilizava zuclopenthixol”*.

#### 3. Efedrina e enfarte do miocárdio

Enders JM, Dobesh PP, Ellison JN: Acute myocardial infarction induced by ephedrine alkaloids. *Pharmacotherapy* 23: 1645-1651, nº 12, Dec. 2003 (resumo do *Reactions* 988, p.8-9, 2004).

Uma mulher de 45 anos de idade sofreu infarte do miocárdio por ingerir um produto para perda de peso contendo efedra (efedrina). Esta mulher inicialmente tomou 5 tabletes por dia durante um mês; a seguir 4 tabletes por dois anos e finalmente 3 tabletes por mais dois anos. Em seguida mudou seu suplemento para outro contendo 12 mg de extrato de efedra e 40 mg de cafeína por comprimido, passando a ingerir 2 ao dia durante um mês, quando teve que ser atendida em um pronto-socorro por sofrer forte pressão torácica subesternal ao subir escada, com dor irradiando para seu braço esquerdo.

#### 4. Você já ouviu falar em “Síndrome de Pisa?!”

Ziegenbein M, Schomerus G, Kropp S: Ziprasidone-induced Pisa syndrome after clozapine treatment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 15: 458-459, nº 1, 2003 (resumo do *Reactions* 993, p.14-15, 2004).

A “Síndrome de Pisa” induzida pela ziprasidona foi descrita numa mulher de 38 anos de idade com esquizofrenia, que havia sido tratada previamente por aproximadamente 9 anos com antipsicóticos típicos e atípicos. A mulher havia desenvolvido efeitos adversos durante a terapêutica com clozapina e esta foi descontinuada. Iniciou então 20 mg de ziprasidona 2 vezes ao dia aumentando a dose para 40 mg duas vezes ao dia após duas semanas. No 18º dia de tratamento desenvolveu distonia de início aguda no seu tronco o qual resultou numa torção para trás e para o lado esquerdo característica da “Síndrome de Pisa”. A dosagem de ziprasidona foi reduzida novamente para 20 mg duas vezes ao dia por 4 dias sem haver melhora. Houve interrupção do tratamento e após duas semanas o sintoma desapareceu.

#### 5. Ainda sobre a paroxetina: Relação risco-benefício ainda favorável de acordo com a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA)

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Proprietary Medicinal Products 20-22 April 2004 (resumo do *Reactions* 1001, p.2, 2004).

A EMEA finalizou sua revisão sobre os medicamentos contendo paroxetina e concluiu que o risco-benefício ainda é favorável, mas fez uma série de recomendações para o uso de tais remédios. Esta revisão iniciou-se em junho de 2003 devido à preocupação surgida relativa a mudanças emocionais e reações de abstinência por esta substância. Embora a EMEA tenha concluído que o perfil da paroxetina é favorável, fez também as seguintes recomendações:

1. a paroxetina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes devido a um aumento do risco de comportamento suicida e hostilidade, sem que haja adequada evidência de sua eficácia;
2. devido à possibilidade de um aumento do comportamento de suicídio em jovens adultos, estes pacientes deveriam ser cuidadosamente monitorados;
3. advertências sobre os sintomas de abstinência deveriam ser enfatizadas pois tais sintomas são comuns à interrupção do tratamento, particularmente quando a descontinuação é abrupta; o Comitê da EMEA enfatiza ainda que pacientes não deveriam interromper abruptamente o medicamento a não ser sob orientação médica.

### ACONTECEU NO BRASIL

#### 6. Simpósio *Cannabis sativa* L. e substâncias canabinóides em medicina

O CEBRID organizou e participou do Simpósio “*Cannabis sativa* L. e substâncias canabinóides em medicina”, realizado em São Paulo – 15 e 16 de abril de 2004, conjuntamente com a SENAD.

No primeiro dia, cientistas do Brasil, Inglaterra e Estados Unidos apresentaram os últimos dados científicos mostrando a boa utilidade terapêutica de extratos da *Cannabis sativa* no tratamento de algumas patologias. Ainda neste simpósio, conferencistas dos Estados Unidos, Holanda, Áustria, ONU e Brasil discutiram a epidemiologia mundial do uso da maconha e as leis vigentes em relação a este uso.

No segundo dia, as atividades foram dirigidas ao estudo da situação da maconha na Convenção Única de Narcóticos da ONU – 1961 e do  $\Delta^9$ -THC, princípio ativo da planta, na Convenção de Psicotrópicos da ONU – 1971. O Brasil, como grande parte dos países do mundo, é signatário de ambas as Convenções e, portanto, deve obedecê-las.

Ficaram claros na discussão e nas apresentações vários fatos:

1. A maconha não poderia estar colocada na Convenção sobre Narcóticos, porque ele não é, sob nenhuma hipótese, uma droga narcótica;
2. A maconha tem, e ninguém pode negar este conhecimento, utilidade médica para males que acometem o ser humano: efeito antiemético, efeito antitumoral (para casos de câncer e AIDS) já reconhecidos pela medicina oficial, principalmente para seu princípio ativo: o  $\Delta^9$ -THC, que já é aprovado e comercializado nos Estados Unidos e em outros países;
3. Várias outras possíveis indicações estão sendo pesquisadas, entre elas o efeito positivo em casos de dores neuropáticas, especialmente em casos de esclerose múltipla. Já há uma solicitação de aprovação para tal uso médico no Reino Unido;
4. Vários países já solicitaram e receberam das Nações Unidas licença para abrir a Agência de Cannabis Medicinal, o que permitirá a estes países plantar, colher, preparar, e a médicos prescrever preparados da maconha (extratos, tinturas, etc.) exclusivamente para finalidade médica;
5. A Holanda foi mais além, pois, sob controle, permite que preparados da maconha sejam vendidos em farmácias, sob severo controle, e, ainda, poderão ser exportados;
6. Em relação ao  $\Delta^9$ -THC, em 1992 o Governo Americano solicitou à ONU que as restrições sobre ele fossem abrandadas, permitindo o seu uso médico sob controle; mais recentemente, 2003, a própria Organização Mundial de Saúde solicitou que o controle sobre o  $\Delta^9$ -THC fosse ainda mais abrandado, por não existir praticamente dados que indiquem ser esta substância forte indutora de dependência ou causadora de perigo para a saúde pública.

Baseado em todos estes dados, amplamente discutidos, os representantes da Associação Médica Brasileira (AMB), Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Ordem dos Advogados do Brasil (OAB), Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), Associação Brasileira de Apoio às Famílias de Drogadependentes (ABRAFAM) e a audiência com 196 inscritos concordaram que a maconha:

- a) deveria ser retirada da Lista IV da Convenção Única de Narcóticos – ONU – 1961.
- b) deverá continuar na Lista I, juntamente com morfina, metadona, fentanil, etc., como de fato já está.
- c) mesmo sendo retirada a maconha da Lista IV, por ser antigamente considerada droga especialmente perigosa e sem uso médico, não implica sob, nenhuma hipótese, em legalização ou descriminalização da mesma.

A única voz dissidente à conclusão acima foi a da ABEAD (Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas) que disse não concordar em retirar a maconha da Lista IV e incluí-la na Lista I e que era contrária à descriminalização da maconha. Evidentemente, um equívoco porque a maconha já está na Lista I e retirá-la da Lista IV não significa a sua descriminalização.

## RAMPS RECEBIDAS

### 7. Novas reações adversas para o cloridrato de milnaciprano

Nos últimos meses, recebemos 9 RAMPs de médicos psiquiatras das cidades de Teresina, Taubaté, São Paulo, Brasília e Ribeirão Preto, relatando casos de reações adversas em relação ao medicamento Ixel® (cloridrato de milnaciprano):

- RAMP nº 89178 – hipertensão;
- RAMP nº 89184 – prurido corporal;
- RAMP nº 102842 – obstipação intestinal (relatado no *Boletim n. 16*, item 6);
- RAMP nº 109471 – dor intensa após ejaculação e dor nos testículos;
- RAMP nº 106102 – retenção urinária, ejaculação retrógrada e dificuldade miccional;
- RAMP nº 101978 – crise parcial motora com paralisia de TODD;
- RAMP nº 117684 – dor no baixo ventre e testículos após ejaculação;
- RAMP nº 117685 – ardor ao ejacular e dor nos testículos, e
- RAMP nº 117686 – dor durante a ejaculação, nos testículos e baixo ventre.

Alguns destes relatos, somado àqueles que vem sendo realizados por médicos psiquiatras de outros países, fizeram com que as seguintes reações: retenção urinária, dor testicular e distúrbios de ejaculação deixassem de ser *sinais* e passassem a ser reações adversas conforme decisão do Laboratório Farmacêutico Roche, segundo carta recebida pelo CEBRID.

#### Resposta do Laboratório Farmacêutico Roche:

*Em resposta aos relatos de reação adversa ao uso de Ixel® (cloridrato de milnaciprano) recebido pelo CEBRID em 13 de abril de 2004 através das RAMPs nº 106102 e nº 109471, vimos informar que:*

- Recentemente foi protocolada junto a ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – a atualização de informações na bula do medicamento Ixel® (cloridrato de milnaciprano);
- Foram incluídas as reações adversas que podem ocorrer raramente: retenção urinária, dor testicular e distúrbios de ejaculação;
- Este procedimento faz parte do sistema de monitoração do medicamento em fase de comercialização praticado pela empresa.

Nota: segundo DEF 2003/4 existe apenas o medicamento Ixel® à base de cloridrato de milnaciprano.

O CEBRID parabeniza o Laboratório Roche por esta iniciativa.

### 8. Antidepressivos ISRS e “apatia” RAMP 117774

Recebemos de uma médica de São Paulo a seguinte RAMP: “Não é a respeito de nenhum paciente em especial e sim de um efeito adverso que tenho observado em vários pacientes que fazem uso de antidepressivos ISRS. Após a remissão dos sintomas depressivos apresentam uma aparente indiferença afetiva, onde fatos bons ou ruins são experimentados sem muita modulação afetiva. Há algum relato sobre o

uso de ISRS e essa aparente “apatia”?”. Um psiquiatra, pesquisador do CEBRID, comentou que vem notando o que chamou de “**distanciamento olímpico**” em clientes tratados com antidepressivos em geral e não apenas com os ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina). Gostaríamos de receber mais informações sobre este assunto de outros colegas.

## FITOTERÁPICOS: NOTÍCIAS DIVERSAS

### 9. Por que a descrença em relação aos fitoterápicos?

Wong A, Castro EGR: Aspectos toxicológicos dos fitoterápicos. *Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica* 1(2): 96-102, 2003.

Este artigo relata de forma clara e completa cinco fatores relacionados aos aspectos toxicológicos de fitoterápicos: 1) as condições do cultivo da planta que alteram a quantidade e a concentração dos princípios ativos, 2) a interação (sinergismo e antagonismo) pelo uso concomitante de outros fitoterápicos ou de remédios alopáticos, 3) a dificuldade em identificar ou de distinguir uma planta medicinal de outra planta que pode ser tóxica ou inócua (confusões decorrentes da referência à planta pelo seu nome popular em vez do nome científico), 4) a falta de informação e divulgação dos efeitos adversos ou tóxicos, agudos e crônicos, dos fitoterápicos, e 5) a substituição da terapia atual por outra com fitoterápicos, sem orientação médica, numa espécie de automedicação.

Os três primeiros fatores acima elencados, além da possibilidade de causarem intoxicação aos seus usuários, podem, em outros casos, comprometer a eficácia terapêutica dos fitoterápicos, o que de certa forma contribui para a descrença que muitos médicos, mais ortodoxos, têm em relação a estes medicamentos.

### 10. Fungos em plantas medicinais!

Levantamento indica contaminação de fitoterápicos vendidos em SP. *Jornal da Paulista*, ano 17, nº 18, fevereiro, 2004.

Uma dissertação de mestrado realizada na UNIFESP (entre 2000 e 2001) avaliou, do ponto de vista microbiológico, cinco espécies de plantas medicinais (sene, boldo, espinheira-santa, cáscara-sagrada e alcachofra, não tendo sido citadas pelo nome científico neste artigo) comercializadas em forma de chás e cápsulas (adquiridas em barracas de rua, três farmácias de manipulação e um distribuidor). Esta análise revelou que 84% destas amostras apresentaram contaminação por fungos e bactérias. O número de fungos nos fitoterápicos das três farmácias de manipulação avaliadas variou entre 15 e 25 espécies diferentes, contra as 30 adquiridas nas barracas de rua. A maioria dos 106 fungos identificados no estudo são prejudiciais à saúde. É o caso dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*, que provocam alergia respiratória. A maior incidência encontrada foi a da espécie *Aspergillus flavus* que pode provocar diminuição da resistência e infecções, transtornos gastrintestinais e câncer hepático. Este trabalho justifica a necessidade de padronização envolvendo todo o processo de manipulação das plantas medicinais, para que a fitoterapia possa ser uma alternativa terapêutica de fato!

---

## 11. Reações adversas de plantas em Congresso Internacional

---

No último dia 14 de junho, na Universidade de Kent, Reino Unido, durante o *Ninth International Congress – Ethnobiology, Social Change and Displacement* em colaboração com o *45th Annual Meeting of the Society for Economic Botany* e o *8th International Congress of the International Society of Ethnopharmacology*, aconteceu um painel sobre reações adversas de plantas e seu impacto na saúde pública, com as seguintes palestras:

1. “*Uncritical enthusiasm*” vs “*uninformed skepticism*”: *medicinal plant safety in a biomedical world* – Daniel Moerman;
2. *Pharmacovigilance and regulation of herbal medicinal products* – Joanne Barnes;
3. *Authentication and quality control of plant-extracts entering the trade* – Monique S.J. Simmonds;
4. *Safety matters of indigenous medicine in Chinese traditional medicine* – Pei-Gen Xiao;
5. *Traditional medical approaches to safety* – Janna Weiss.

Os resumos destas palestras encontram-se nos *Proceedings* do referido evento e estão disponíveis no CEBRID.

## FITOTERÁPICOS: RAMPS RECEBIDAS

---

### 12. Quadro maniaco levando ao internamento pelo uso de *Hypericum perforatum* L. RAMP 33893

---

Uma RAMP nos foi enviada em 2000 por um médico psiquiatra da cidade de Umararama, cuja paciente de 42 anos com transtorno bipolar de humor, grávida e pesando 62 quilos, apresentou quadro maniaco e teve que ser internada ao utilizar diariamente 600 mg de

Iperisan® (*Hypericum perforatum* L.) durante uma semana. No DEF 2003/4 existe uma ressalva de que este se trata de um fitoterápico novo no mercado; sendo, portanto, necessário o relato de reações adversas de qualquer natureza ao médico.

---

### 13. Pasalix e síndrome de pernas inquietas RAMP 118981

---

Recebemos uma RAMP em maio de 2004, de um médico psiquiatra da cidade do Rio de Janeiro que relata um caso de síndrome das pernas inquietas apresentado por uma paciente de 62 anos, pesando 57 kg, durante 5 dias, ao receber a dose de 4 comprimidos por dia do fitoterápico Pasalix® (cuja composição inclui as espécies *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L.). Segundo o DEF 2002/3 não se conhece nenhuma reação adversa a este fitoterápico. Conforme nota do último Boletim PSIFAVI (nº 17): **Pesadelos, sono não repousante e *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. RAMP 15724**), recebemos uma RAMP de um médico psiquiatra de Brasília para este mesmo medicamento, que teve que ser suspenso no terceiro dia de tratamento por apresentar, desde o primeiro dia, perturbação do sono com pesadelos e sono não reparante em uma paciente de 57 anos de idade.

---

### 14. Estamos ampliando!

---

Dado o crescente interesse pelos fitomedicamentos tanto entre os profissionais da área de saúde, como entre os pacientes, o CEBRID passará a incluir as RAMPs de fitomedicamentos relacionados ao Sistema Nervoso Central em seu banco de dados; portanto, pedimos ajuda a todos para que possamos obter informações a respeito de possíveis reações adversas que venham a surgir com a administração de qualquer fitomedicamento.

---

## 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