



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) 2149 0155 R. 156 Fax: (11) 5084 2793
 E-mail: cebrid@psicobio.epm.br
 Site: www.cebrid.epm.br

ASSUNTOS GERAIS

1. II Levantamento Domiciliar Nacional: Vem aí.

O CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas tem realizado ao longo dos últimos anos vários tipos de pesquisas para se conhecer o universo do abuso de drogas no Brasil. Além disso, possui um Banco de Publicações que atualmente tem mais de 3.000 estudos científicos publicados em nosso País. A consulta a esse Banco e aos estudos realizados pelo CEBRID pode ser acessada através do site: www.cebrid.epm.br.

Atualmente um grande estudo está sendo realizado. Trata-se do II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas nas 109 maiores cidades do País (aquelas com mais de 200 mil habitantes). Este estudo permitirá traçar um comparativo com o I Levantamento realizado em 2001, possibilitando assim medidas preventivas, adequadas à nossa população. A pesquisa de campo já está em sua fase derradeira, restando poucas entrevistas a serem feitas em São Paulo e no Rio de Janeiro. Nas outras 106 cidades os trabalhos já foram concluídos com êxito. A previsão é de que mais de 9 mil pessoas sejam entrevistadas e a publicação dos resultados aconteça em meados de julho de 2006.

2. Os “muito idosos” e o consumo excessivo de medicamentos: esta combinação dá certo?

Predicting and preventing adverse drug reactions in the Very Old. Louis Merle, Marie-Laure Laroche, Thierry Dantoine and Jean-Pierre Charmes. *Drugs Aging*, 22(5): 375-392, 2005.

Este artigo descreve a suscetibilidade dos “muito idosos” (aqueles que possuem idade igual ou superior a 80 anos) quanto às reações adversas em função do alto consumo de medicamentos, comuns à sua faixa etária. Embora a absorção de drogas não esteja reduzida nos idosos, sua distribuição e particularmente a eliminação diminuem com a idade. Além disso, apesar de a função metabólica hepática ser normal, a função renal dos “muito idosos” geralmente está comprometida, podendo trazer conseqüências clínicas.

Além da redução funcional de vários órgãos desta faixa etária, outros fatores, tais como: debilidade, quedas, sensibilidade anormal a medicamentos e polipatologias, tendem a ser mais freqüentes. Todos estes fatores têm impacto direto na ocorrência de reações adversas a drogas. A melhor maneira de reduzir a prevalência de reações adversas nesta faixa etária é limitar ao máximo a prescrição de medicamentos, concentrando-se apenas naqueles essenciais. Além disso, devem ser consumidos por um curto período de tempo e passar por avaliações periódicas pelo médico sobre os “prós” e os “contras” de seu consumo por idosos desta faixa etária.

3. A WHO fala sobre Farmacovigilância

Pharmacovigilance: ensuring the safe use of Medicines.
 WHO Policy Perspectives on Medicines, Geneva, October, 2004.

Este artigo traz uma revisão sobre todos os aspectos envolvendo a Farmacovigilância, desde sua definição, objetivos, política nacional, registro de medicamentos até programas internacionais. O artigo mostra que desde 1967, quando a WHO começou a receber as notificações de RAMs, este número tem crescido muito, atingindo mais de 3 milhões de notificações até 2003. A maior parte dos países são membros do Centro de Monitoramento Internacional de Drogas da WHO; o continente Africano, no entanto, tem apenas sete países membros. O artigo conclui que, após 40 anos de história, a Farmacovigilância continua uma disciplina clínica e científica dinâmica.

4. Abuso nas prescrições de drogas

White House. U.S. Drug Prevention, Treatment, Enforcement Agencies Take on Doctor Shoppers, Pill Mills. Media Release: 1 Mar 2004. *Reactions* 992, p. 3.

O Governo dos Estados Unidos da América, em associação com o FDA e a *Enforcement Agency* anunciaram uma Estratégia Nacional de Con-

trole de Drogas para “confrontar o uso hedonístico ilegal e o abuso de prescrições de drogas”. Dados recentes indicam que o abuso da prescrição de drogas, particularmente as opióides, tem aumentado muito nos EUA nos últimos dez anos, mas ao mesmo tempo existem mais de 10 milhões de americanos que sofrem de dor crônica. A nova estratégia objetiva compatibilizar a necessidade de uma terapêutica efetiva contra dor, prevenção do abuso e uso hedonístico de drogas psicoterapêuticas. A estratégia inclui os seguintes programas:

1. analisar a rotulagem e a promoção comercial das drogas opióides;
2. ampliar a disseminação da educação e de treinamento no manuseio adequado da dor e dos procedimentos para o tratamento opióide para os médicos autorizados a prescrever estas substâncias;
3. aumentar o número de Programas de Monitoramento de Prescrições nos diferentes estados;
4. usar tecnologia da internet para identificar, investigar e processar as farmácias da internet que oferecem ilegalmente as substâncias controladas.

ACONTECEU NO BRASIL

5. Haloperidol e sintomas extrapiramidais Reações adversas ao haloperidol

Margonato FB, Bonetti MFS, Nishiyama P, *INFARMA*, 16: 81-84, 2004.

O objetivo deste artigo foi investigar um caso descrito na Ficha de Ocorrência Toxicológica do Centro de Controle de Intoxicações de Maringá (CCI – Maringá). Um garoto de 12 anos foi atendido no Núcleo Integrado de Saúde Zona Norte (NIS – Zona Norte) de Maringá, acometido por diversos sintomas extrapiramidais. O paciente já havia apresentado estes sintomas quando utilizava este medicamento, há cerca de 20 dias antes, na dose de quatro comprimidos de 1mg por dia. Depois desta primeira crise, o tratamento passou a ser de três comprimidos de 1mg, diariamente. Cerca de 60 dias após o início da terapia com haloperidol, o paciente apresentou nova crise, com os mesmos sintomas, mesmo com a utilização de antagonista específico, o biperideno, fato este que levou a mãe do paciente a procurar o NIS – Zona Norte. Após a aplicação do algoritmo de Naranjo para este caso, chegou-se ao valor oito, classificando como provável a reação adversa; sugerindo fortemente que os sintomas apresentados por este paciente foram decorrentes da utilização terapêutica de haloperidol.

6. Antipsicótico produzindo eritema multiforme

Alterações cutâneas com ziprasidona
Nóbrega LPC, Baldaçara L, Kumagai F, Freirias A, Tamai S, Sanches M. *Rev. Psiq. Clin.* 32: 84-87, 2005.

O artigo relata o caso de uma paciente, 47 anos, em acompanhamento ambulatorial com o diagnóstico de esquizofrenia, sendo que estava em

uso de ziprasidona há sete semanas. Prescrita inicialmente na dose de 80mg ao dia, a medicação foi aumentada para 120mg após seis semanas. Sete dias após o aumento da dose, a paciente apresentou quadro de prurido associado a lesões eritematosas, acometendo tronco, membros superiores e inferiores. Após a suspensão do antipsicótico, houve remissão do quadro dermatológico. Embora haja menção prévia a efeitos colaterais de natureza cutânea durante o uso desta medicação, não foram encontrados na literatura relatos de associações entre eritema multiforme e ziprasidona.

RAMPS RECEBIDAS

7. Antipsicóticos x síndrome neuroléptica maligna

Está bem estabelecida na literatura médica a ocorrência da síndrome neuroléptica maligna em decorrência do uso dos chamados neurolépticos típicos (antagonistas de receptores dopaminérgicos). Porém, essa síndrome pode aparecer também pelo uso dos antipsicóticos atípicos, que além de bloquear receptores dopaminérgicos atuam também nos serotoninérgicos.

Abaixo transcreveremos seis RAMPs relatando sintomatologia compatível com a referida síndrome, sendo três delas decorrentes dos neurolépticos típicos (2 com haloperidol e 1 com periciazina); as outras três pelos atípicos (olanzapina, risperidona e clozapina).

7A. Neurolépticos típicos: RAMP nº 00218. Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de Brasília.

Sexo feminino, 85 anos: “*Em uso de PERICIAZINA para controle de comportamento libidinoso. Fez quadro de rigidez muscular, febre, incontinência urinária e constipação intestinal. Foram feitas hipóteses de infecção urinária e CA de intestino cuja investigação manteve a paciente com os sintomas e imobilizada no leito. Retirada a medicação a paciente voltou a deambular e teve normalizado as funções de eliminação.*”

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de periciazina e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

7B. RAMP nº 11.447. Esta RAMP foi enviada por uma médica psiquiatra de Nova Friburgo, Rio de Janeiro.

Sexo feminino, 46 anos: “*Paciente em uso de Paroxetina 20mg, deu entrada em hospital com alteração do comportamento. Alta após 4 dias com diagnóstico de síndrome maniforme. Tratamento domiciliar com neuroléptico (HALOPERIDOL) por 5 dias, desenvolveu síndrome neuroléptica maligna, sendo reinternada com hipertermia, rigidez muscular, discinesias. CPK: 1700UI. Suspenso o neuroléptico, iniciado tratamento com bromocriptina. Intercorrências: insuficiência renal.*”

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de haloperidol e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

7C. RAMP nº 53.040. Esta RAMP foi enviada por uma médica psiquiatra de Manhuaçu, Minas Gerais.

Sexo feminino, 39 anos: “*Síndrome neuroléptica maligna após administração injetável de haloperidol depot – 1 ampola IM. Febre, confusão mental, desorientação, alteração da consciência, rigidez muscular*”.

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de haloperidol e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

7D. Neurolépticos atípicos

RAMP nº 11.032. Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de São Paulo, SP.

Sexo masculino, 42 anos: “*Paciente estava em uso de clozapina 300mg/dia; descontinuou o uso por 10 horas e retomou a usar 50mg/dia, quando surgiram sinais e sintomas de síndrome neuroléptica maligna (febre, torpor, discreta hipertonia, elevação de CPK e leucocitose)*”.

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de clozapina e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

7E. RAMP nº 136.849. Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de Jataí, Goiás.

Sexo feminino, 76 anos: “*Confusão mental, obnubilação, rigidez, espasticidade e febre*”.

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de risperidona e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

7F. RAMP nº 78.101. Esta RAMP foi enviada por uma médica psiquiatra de São Paulo, SP.

Sexo feminino, 52 anos: “*Síndrome neuroléptica maligna*”.

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de olanzapina e a síndrome neuroléptica maligna. O laboratório não se pronunciou até o momento.

CONCLUSÃO: todos os neurolépticos têm o potencial de desencadear sintomas graves, independentemente de ser típico ou atípico. O que resta esclarecer é apenas se a frequência dessa síndrome é menor para os chamados antipsicóticos atípicos.

8. Metilfenidato e púrpura

RAMP nº 134.107. Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Sexo masculino, 10 anos: “*Paciente usava Ritalina® por 18 meses. Iniciou Concerta® 36mg, aparecendo lesões dermatológicas. Parou o medicamento e aquelas sumiram. Voltou com o Concerta® e reapareceram (púrpuras)*”.

No MICROMEDEX aparece a relação entre o uso de metilfenidato e o aparecimento de lesões dermatológicas, entretanto sem especificar púrpura. O laboratório não se pronunciou até o momento.

9. Milnaciprano x ejaculação espontânea

RAMP nº 137.515. Esta RAMP foi enviada por uma médica de Niterói, Rio de Janeiro.

Sexo masculino, 52 anos: “*Paciente apresentou alguns episódios de ejaculação fora do ato sexual e durante a micção. Também apresentou dolorimento nos testículos*”.

No MICROMEDEX aparece apenas disúria como efeito colateral do milnaciprano, quando se refere ao sistema geniturinário. O laboratório não se pronunciou até o momento.

10. Mirtazapina x edema

RAMP nº 129.353. Esta RAMP foi enviada por um médico psiquiatra de Ponta Grossa, Paraná.

Sexo feminino, 53 anos: “*Retenção de líquidos: permaneceu 72 horas hospitalizada devido ao edema*”.

O Laboratório Organon do Brasil respondeu:

“*Há dois relatos desse tipo de edema em literatura no CNS Drugs Review, 2001. A Review of the Pharmacological and clinical Profile of Mirtazapine*”.

FITOTERÁPICOS: NOTÍCIAS DIVERSAS

11. A proibição da venda de kava-kava não inibiu seu comércio no Canadá em 2002

Sale of kava extract in some health food stores Mills E, Singh R, Ross C, Ernst E, Ray JG *Canadian Medical Association Journal* 169: 1158-1159, 2003.

O presente artigo visou verificar se lojas de suplementos alimentares continuavam a vender extrato da kava-kava (*Piper methysticum*) no Canadá, mesmo depois da sua proibição por lei federal em agosto de 2002. Esta lei decorreu da suspeita de que um medicamento à base desta planta teria causado hepatotoxicidade fatal em uma paciente em janeiro daquele ano. Pelos resultados deste estudo, percebeu-se que, dois meses após a vigência daquela lei, as lojas de suplementos alimentares ainda continuavam vendendo os produtos à base de kava-kava. Apesar daquela suspeita de RAM e de outras surgidas em outros países europeus, hoje o extrato desta planta voltou a ser comercializado nestes países que haviam proibido sua comercialização em 2002, uma vez que uma causalidade não pode ser estabelecida.

12. Plantas proibidas na Espanha

Em janeiro de 2004, o Ministério de Sanidad y Consumo da Espanha publicou uma lista de 197 plantas e fungos (espécies vegetais ou apenas até gêneros) cuja venda estava restrita ou proibida em função de sua toxicidade. Entre elas figuram as clássicas: *Atropa belladonna*; *Banisteriopsis caapi*; *Catha edulis*; *Cicuta maculata*; *Cicuta virosa*; *Datura stramonium*; *Ephedra* sp.; *Erythroxylon* sp.; *Lophophora williamsii*; *Papaver somniferum*; *Psilocybe* sp.; *Piper methysticum*; *Rauwolfia serpentina* e *Physostigma venenosum*. Além daquelas tidas como mais inofensivas, tais como *Pilocarpus jaborandi*, *Ilex aquifolium*, *Digitalis* sp. e *Cannabis* sp.

13. Ginkgo em questão!

Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade?

Forlenza OV. *Rev. Psiq. Clin.* 30(6): 218-220, 2003.

O autor discute neste artigo que, apesar do uso milenar desta planta, o uso indiscriminado deste produto, além da falta de controle de qualidade (necessário na produção e comercialização do medicamento), tornou questionável sua prescrição nos transtornos de memória pelos seguidores da boa prática clínica nos últimos anos. O autor revê de forma crítica a literatura médica relevante ao emprego destas substâncias na doença de Alzheimer e outros transtornos da memória, bem como os subsídios científicos para os supostos efeitos neuroprotetores da *Ginkgo biloba*.

14. Afinal, dá para confiar na kava-kava?

Kava: a test case for Canada's new approach to natural health products

Boon HS, Wong AHC, *Canadian Medical Association Journal* 169: 1163-4, 2003.

Este artigo de 2003 discursava sobre as contradições que permeiam a alegada hepatotoxicidade da kava-kava – *Piper methysticum*. Mostra que, por um lado, foram registrados 68 casos suspeitos de hepatotoxicidade, sendo 14 deles com causalidade provável, e outros 14, possível; incluindo 3 casos sérios (que resultaram na necessidade de transplante de fígado ou morte). Por outro lado, um estudo realizado com 7.978 pacientes que consumiram 150-240mg de kava-kava diariamente por aproximadamente 6 semanas não identificou casos de hepatotoxicidade. Artigos mais recentes têm polemizado ainda mais estas contradições e colocado em xeque a suspeita de hepatotoxicidade desta planta.

FITOTERÁPICOS: RAMPS DO EXTERIOR

15. Mania provocada por ginseng

Vazquez I, Aguera-Ortiz LF. Herbal products and serious side effects: a case of ginseng-induced maniac episode.

Acta Psychiatria Scandinavica 105: 76-7, 2002.

O artigo descreve um episódio de mania desencadeado durante o consumo de ginseng por uma mulher de 56 anos de idade que já tinha apresentado desordem afetiva anteriormente. Os sintomas desapareceram rapidamente com doses inferiores de neurolépticos e benzodiazepínicos após a suspensão do ginseng. O ginseng pode produzir sintomas de mania, um risco especial parece que correm aqueles pacientes que consomem antidepressivos.

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, por meio 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