

Editorial

A Segurança das Alternativas

Pela primeira vez no Boletim, um artigo alerta para potenciais reacções adversas resultantes de interacção medicamentosa com um produto habitualmente adjectivado de "natural". Trata-se do hipericão (*Hypericum perforatum*), já vulgarizado nos EUA como suplemento nutricional indicado sobretudo para o alívio de sintomas angio-depressivos.¹ A principal substância activa deste suplemento, a hipericina, parece isoladamente estar associada a uma baixa incidência de reacções adversas (principalmente distúrbios digestivos, tonturas, fadiga; muito raramente, reacções mais graves como fotossensibilidade).² Discute-se aqui o problema das interacções, incluindo com medicamentos utilizados em patologias que colocam os doentes em risco significativo de vida ou incapacidade, resultantes da interferência com o metabolismo do citocromo P450. Outro exemplo, relacionado com uma substância comercializada entre nós, é o do ginseng, o qual, tal como a erva de S. João, pode interferir com um regime de anticoagulação ao diminuir a eficácia da varfarina.³

Cada vez mais pessoas recorrem a produtos "naturais" ou "de ervanária" com objectivos preventivos e terapêuticos. É internacionalmente reconhecido como um problema importante o facto de habitualmente não ser exigida prova de segurança e eficácia para efeitos de comercialização destes produtos, acabando por se conhecer objectivamente muito pouco acerca das suas reacções adversas e interacções, em suma, do seu perfil de segurança.³

O problema é tanto mais preocupante quanto muitas vezes são precisamente os pacientes com maior risco a priori de reacções adversas (doentes crónicos em geral, idosos, crianças, imunodeprimidos) que consomem aquele tipo de produtos, frequentemente sem o conhecimento dos seus prestadores de cuidados de saúde.⁴⁻⁶

À falta de dados de segurança, de exigências de controlo de qualidade em termos de concentrações e pureza de princípios activos, bem como de requisitos estritos de rotulagem,⁷ adicionam-se questões de fiabilidade do aconselhamento prestado aquando da aquisição dos produtos.⁸ A pureza não constitui um problema menor. Encontram-se relatados na literatura casos graves de reacções adversas relacionadas com a presença de adulterantes.^{9,10}

Numa análise efectuada pelo National Poisons Information Service britânico salientam-se problemas hepáticos relacionados com a ingestão de chás medicinais chineses, reacções alérgicas à geleia real e intoxicações com metais pesados contidos em remédios tradicionais indianos.¹¹ Recorrentemente têm sido descritos casos de reacções graves associadas a produtos de ervanária oriental.¹²⁻¹⁵

Apesar de todas estas considerações, não há dúvida que a medicina ocidental alopatrica muito deve ao longo da sua História às chamadas medicinas tradicionais. Não será provavelmente fútil esperar que se vá demonstrando a eficácia e segurança de múltiplos produtos actualmente designados de "naturais".¹⁶ Mas se os pacientes e os consumidores em geral têm direito a estarem informados sobre os potenciais riscos e benefícios das medicações "convencionais" a que são submetidos, menos não se poderá exigir de outros produtos comercializados igualmente com fins terapêuticos.¹¹ Urgem o aprofundamento da investigação, a regulamentação, a garantia de qualidade e... a farmacovigilância. No futuro próximo esta será sem dúvida uma área a regulamentar pelo Infarmed.

Neste número

Editorial – A segurança das alternativas	p. 1
Ropinirol: Outro agonista dopaminérgico associado a potencial risco de adormecimento súbito	p. 2
Retepase: Precipitação	p. 2
Reacções de hipersensibilidade ao abacavir	p. 2
Hipericão: Interacções medicamentosas	p. 3
Fármacos em estudo	p. 4

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 Spring;12(1):7-10.
- Ernst E, Rand JL, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Oct;54(8):589-94.
- MJ. Herbal remedies: adverse effects and drug interactions. *Am Fam Physician* 1999 Mar 1;59(5):1239-45.
- Huxtable RJ. The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Saf* 1990;5 Suppl 1:126-36.
- Crone CC, Wise TN. Survey of alternative medicine use among organ transplant patients. *J Transpl Coord* 1997 Sep;7(3):123-30.
- Mueller BA, Scott MK, Sowinski KM, Prag KA. Noni juice (*Morinda citrifolia*): hidden potential for hyperkalemia? *Am J Kidney Dis* 2000 Feb;35(2):310-2.
- Marrone CM. Safety issues with herbal products. *Ann Pharmacother* 1999 Dec;33(12):1359-62.
- Vickers AJ, Rees RW, Robin A. Advice given by health food shops: is it clinically safe? *J R Coll Physicians Lond* 1998 Sep-Oct;32(5):426-8.
- Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Aust* 1997 May 19;166(10):538-41.
- But PP, Tomlinson B, Cheung KO, Yong SP, Szeto ML, Lee CK. Adulterants of herbal products can cause poisoning. *BMJ* 1996 Jul 13;313(7049):117.
- Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf* 1997 Nov;17(5):342-56.
- Chan TY, Critchley JA. Usage and adverse effects of Chinese herbal medicines. *Hum Exp Toxicol* 1996 Jan;15(1):5-12.
- Manteiga R, Park DL, Ali SS. Risks associated with consumption of herbal teas. *Rev Environ Contam Toxicol* 1997;150:1-30.
- Levi M, Guchelaar HJ, Woerdenbag HJ, Zhu YP. Acute hepatitis in a patient using a Chinese herbal tea - a case report. *Pharm World Sci* 1998 Feb;20(1):43-4.
- Lord GM, Tagore R, Cook T, Gower P, Pusey CD. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999 Aug 7;354(9177):481-2.
- Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health Syst Pharm* 1999 Jan 15;56(2):125-38; quiz 139-41.

NOTA: Poderá encontrar uma das mais sucintas e expeditas fontes actuais de consulta sobre farmacologia, indicações terapêuticas e reacções adversas de produtos naturais comumente comercializados em:

DerMaderosian A. (Ed.). Guide to popular natural products. Facts and Comparisons; St. Louis, 1999.

FICHA TÉCNICA **Director:** Dr. António Faria Vaz; **Editor:** Dr. Rui Pombal; **Corpo Redactorial:** Dr.^a Adriana Gamboa (AG), Dr.^a Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Dr.^a Cristina Rocha (CR), Prof.^a Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.^a Fátima Canedo (FC), Dr.^a Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.^a M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.^a Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.^a Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1700 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

Ropinirol: Outro Agonista Dopaminérgico Associado a Potencial Risco de Adormecimento Súbito

(ver também *Pramipexol*: Vol. 3, N.º 3, p. 3)

O ropinirol é um medicamento agonista dopaminérgico não-ergolínico aprovado na União Europeia para o tratamento da doença de Parkinson, como tratamento inicial **em monoterapia, ou associado à L-dopa**, no decurso da doença, quando a acção da L-dopa conduz a períodos "off" ou se torna menos eficaz e surgem flutuações no efeito terapêutico.

Dados recentemente conhecidos sobre a segurança deste medicamento referem **17 casos de adormecimento súbito** durante a actividade quotidiana, alguns dos quais ocorreram durante a condução de veículos, à semelhança do pramipexol, outro agonista dopaminérgico. Até ao momento, não é possível determinar um padrão na ocorrência deste efeito adverso, não havendo necessariamente uma sonolência excessiva prévia que possa fazer prever a ocorrência dos episódios de adormecimento súbito. Estes episódios podem ocorrer em

qualquer momento, após o início do tratamento e com qualquer dose no intervalo terapêutico recomendado (embora a maior parte dos doentes estivesse a receber concomitantemente medicação com propriedades sedativas).

A empresa titular de Autorização de Introdução no Mercado, com a aprovação das Autoridades dos Estados-Membros da União Europeia, considerou necessário e urgente incluir no Resumo das Características do Medicamento (RCM) novas advertências e precauções especiais a fim de alertar no sentido de estes **doentes não conduzirem** e de **evitarem outras actividades potencialmente perigosas**. Nos casos em que o doente refira adormecimento súbito, deverá ser **considerada a redução de dose ou a suspensão do tratamento**.

NOME COMERCIAL DE ROPINIROL COM AIM EM PORTUGAL: *Requip*®.

Retepase: Precipitação

Chegou recentemente ao conhecimento do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de Retepase, um medicamento aprovado na U.E. desde 1996 para a **terapia trombolítica do enfarte agudo do miocárdio**, informação relativa à ocorrência de quatro casos de precipitação durante a sua administração concomitante com heparina no mesmo sistema endovenoso, assim como um caso adicional de formação de precipitado após a reconstituição da solução de reteplase.

Apesar de já constar no Resumo das Características do Medicamento (RCM) referência ao facto de não deverem ser administrados concomitantemente outros medicamentos no mesmo sistema de administração endovenoso, o titular de AIM submeteu às Autoridades dos Estados-Membros uma Medida Urgente de Segurança, de modo a implementar a alteração urgente do RCM, enfatizando a incompatibilidade entre heparina e reteplase.

Embora não tenham ocorrido reacções adversas como consequência do fenómeno de precipitação referido, é fundamental uma correcta administração do medicamento de modo a garantir a sua eficácia e segurança. Assim:

- Não deverão ser **administrados concomitantemente** reteplase e outros medicamentos no mesmo sistema de administração endovenoso, inclusivamente heparina;
- A solução reconstituída deverá ser **utilizada imediatamente**;
- **Injectar a solução apenas se estiver límpida e incolor**;
- Existe **incompatibilidade entre heparina e reteplase**. Estes dois medicamentos não deverão ser administrados simultaneamente na mesma via endovenosa. No caso de ser imprescindível a administração de reteplase numa via previamente utilizada para heparina, tanto esta via como eventuais sistemas em Y deverão ser **lavados** com solução de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5%, antes e após a administração de reteplase;
- Deverão ser administrados **heparina e ácido acetilsalicílico antes e após a administração de reteplase**, de modo a diminuir o risco de recorrência de trombose.

NOME COMERCIAL DE RETEPLASE COM AIM EM PORTUGAL: *Rapilysin*®.

Reacções de Hipersensibilidade ao Abacavir

O abacavir é um análogo dos nucleósidos, inibidor da transcriptase reversa, aprovado na U.E. desde Julho de 1999 para utilização em combinação com outros anti-retrovirais no tratamento da infecção por HIV-1 em adultos.

Em recente reavaliação do perfil de segurança deste medicamento, concluiu-se que as **reacções de hipersensibilidade** são as reacções adversas que mais frequentemente ocorrem nos doentes expostos ao abacavir (**em cerca de 3%**), manifestando-se habitualmente sob a forma de febre, exantema, sintomas gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal), sintomas constitucionais (fadiga intensa,

mal-estar geral) e ocorrendo em geral durante as **primeiras seis semanas** de tratamento.

Os sintomas respiratórios foram identificados como reacções de hipersensibilidade em cerca de **20% dos doentes** e podem incluir **dispneia, faringite ou tosse** na fase inicial. Contrariamente a algumas reacções alérgicas, sibilos e broncospasmo ocorreram com pouca frequência.

Foram notificados casos fatais entre os doentes inicialmente diagnosticados com patologia respiratória aguda (pneumonia, bronquite ou síndrome gripal) que posteriormente se constatou terem tido uma reacção de hipersensibilidade ao abacavir.

O diagnóstico de reacção de hipersensibilidade deve ser sempre equacionado nos doentes que apresentem sintomas de patologia respiratória aguda para além de outros sintomas associados com hipersensibilidade ao Abacavir, mesmo que um diagnóstico diferencial seja possível (pneumonia, bronquite, faringite ou síndrome gripal).

Recomenda-se, assim, o seguinte:

- Os doentes devem ser correctamente informados relativamente à possibilidade de ocorrência de reacções de hipersensibilidade e advertidos sobre a necessidade de lerem cuidadosamente o **Folheto Informativo** e o **cartão de alerta** incluído na embalagem.
- Os doentes devem ser informados para contactar imediatamente o médico assistente caso apresentem sinais ou

sintomas suspeitos, incluindo **sintomas respiratórios** possivelmente relacionados com reacção de hipersensibilidade.

- Os doentes a quem for diagnosticada uma reacção de hipersensibilidade devem ser advertidos a **parar o tratamento de imediato**.
- O tratamento com abacavir **nunca deverá ser reiniciado** em doentes que pararam a terapêutica devido a reacções de hipersensibilidade.
- A readministração de abacavir deverá ser evitada em doentes em quem não possa ser excluída uma reacção de hipersensibilidade.

NOME COMERCIAL DE ABACAVIR COM AIM EM PORTUGAL: Ziagen®.

Hipericão: Interacções Medicamentosas

A utilização de *Hypericum perforatum*, popularmente conhecido como Erva de São João, Milfurada ou Hipericão Ordinário, remonta ao período Romano na Europa¹. Os produtos contendo *Hypericum perforatum* são tradicionalmente usados no tratamento de estados depressivos, ansiedade, alterações do humor, tensão nervosa e insónia, para além do seu uso em aplicação tópica no tratamento de feridas e queimaduras, entre outros.

Em Portugal, as preparações contendo *Hypericum perforatum* não são objecto de autorização pela autoridade regulamentar do medicamento, podendo encontrar-se em farmácias, ervanárias e lojas de produtos naturais. Estas preparações podem apresentar grande variedade qualitativa e quantitativa de substâncias activas, não estando ainda devidamente estabelecido se as suas propriedades derivam da totalidade ou de apenas alguns dos seus constituintes elementares.

Nos Estados Unidos e na Europa, a crescente reputação destes produtos como antidepressivos, conduziu a um aumento surpreendente do seu consumo, chegando a especular-se que na Alemanha a sua prescrição seja quatro vezes superior à da fluoxetina². A disseminação crescente deste tipo de produtos tem preocupado a comunidade científica quanto à possibilidade de interacções medicamentosas - fundamentada no aparecimento de diversas notificações espontâneas - relacionadas com a diminuição dos níveis plasmáticos e/ou diminuição do efeito de certos fármacos utilizados concomitantemente com a Erva de S. João.

A informação proveniente de casos notificados e de estudos de farmacocinética sugere que os extractos de *Hypericum perforatum* podem interagir com medicamentos através de **alterações metabólicas**, resultantes da indução de certas isoformas do citocromo P450 (3A4, 1A2 e 2C9) ou do transporte

FÁRMACO	EFEITO DA INTERACÇÃO
Anti-retrovirais (abacavir, didanosina, efavirense, estavudina, indinavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir, zalcitabina, zidovudina)	Diminuição dos níveis plasmáticos e perda de eficácia.
Varfarina	Diminuição do efeito anticoagulante; necessidade de aumento da dose de varfarina.
Ciclosporina	Diminuição dos níveis plasmáticos, com risco de rejeição do transplante.
Contraceptivos orais	Diminuição dos níveis plasmáticos, com risco de gravidez não planeada.
Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína)	Diminuição dos níveis plasmáticos, com risco de convulsões.
Digoxina	Diminuição dos níveis plasmáticos e controlo deficiente do ritmo cardíaco ou da insuficiência cardíaca.
Teofilina	Diminuição dos níveis plasmáticos e controlo deficiente da asma ou limitação crónica do débito respiratório.
Triptanos (sumatriptano, risatriptano, zolmitriptano)	Aumento do efeito serotoninérgico, com incidência aumentada de reacções adversas
Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	

proteico da P-glicoproteína, ou ainda de **alterações farmacodinâmicas**, pela modulação dos níveis dos neurotransmissores.

A indução enzimática do citocromo P450 aplica-se essencialmente aos fármacos metabolizados por esta via, nomeadamente **ciclosporina, varfarina, teofilina, contraceptivos orais e antidepressivos tricíclicos**^{3,4,5}. Esta interacção tem um significado clínico importante para fármacos com estreita margem terapêutica (ciclosporina, digoxina, teofilina e varfarina) pelo facto de a interrupção da administração de *Hypericum perforatum* poder conduzir ao aparecimento de toxicidade.

Um estudo recentemente publicado em *The Lancet*⁶ avaliou o efeito do *Hypericum perforatum* nas concentrações plasmáticas de **indinavir** (Crixivan), um inibidor da protease usado no tratamento de doentes infectados pelo VIH. Os resultados deste estudo demonstram que a administração concomitante de *Hypericum perforatum* reduz de forma clinicamente significativa as concentrações plasmáticas de indinavir, conduzindo ao desenvolvimento de **resistências e à falência da terapêutica**. Esta interacção parece ser devida ao facto de o indinavir actuar como substrato da isoenzima 3A4 do citocromo P450, o qual por sua vez é induzido pelo *Hypericum perforatum*.

Com base nos dados disponíveis e apesar da inexistência de evidência directa, admite-se, actualmente, a possibilidade de esta interacção ser extensível a todos os inibidores da protease e a fármacos não análogos dos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, já que todos eles podem ser, essencialmente, substratos da mesma isoenzima.

As preparações contendo *Hypericum perforatum* afectam os neurotransmissores cerebrais podendo interagir com medicamentos psicotrópicos, tais como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, devido à forte inibição da recaptção deste neurotransmissor a nível da sinapse⁷.

No quadro seguinte identificam-se os medicamentos cujas interacções com o *Hypericum perforatum* têm importância clínica conhecida, devendo ser equacionada essa possibilidade com qualquer medicamento⁸, especialmente se metabolizado pelo citocromo P450.

A evidência emergente de reacções adversas potencialmente graves resulta da disseminação alargada dos produtos contendo *Hypericum perforatum*, sendo prudente ter em atenção o seguinte:

A administração de extractos de *Hypericum perforatum* (ou a sua interrupção) pode afectar significativamente as concentrações plasmáticas dos medicamentos.

Os doentes devem ser encorajados a discutir com o seu médico assistente a utilização de produtos à base de plantas antes de iniciarem qualquer terapêutica.

2000.Fev.20

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Payk TR. Treatment of depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; Oct 7, Suppl 1: S3-5.
2. Harrison P. Herbal medicine takes root in Germany. *CMAJ* 1998; 158: 637-39.
3. John E, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinsh M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxine with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-45.
4. Nebel A, Schneider BJ. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 1999; 33:502.
5. Ruschitzka F, Meien PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to St John's wort. *Lancet* 2000; 355:548-9.
6. Piscitelli SC, Burnstein AH, Chait D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355:547-8.
7. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-5.
8. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000 Jan 8; 355: 134-138.

FC/AG

Pode notificar através do **impresso amarelo** (médicos) **ou azul** (farmacêuticos), ou ainda, pelo telefone: **21 798 71 40** por fax: **21 798 71 55**

on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html> (página da Farmacovigilância).

Fármacos em Estudo*

• **abacavir** • AINE • albumina • alendronato • amoxicilina+ácido clavulânico • anorexígenos • anti-histamínicos não sedativos • antipsicóticos atípicos • aprotinina • benzodiazepinas • bromocriptina • cânfora • cetorolac • citalopram • clopidogrel • corticosteróides nasais • dipiridamol • dofetilide • doxiciclina • ebrotidina • factores de crescimento hematopoiético • fluoroquinolonas • fosfenitoína • grepafloxacina • halotano • heparinas de baixo peso molecular • **hipericum perforatum** • imunoglobulina anti-Rh • inibidores da protease • inibidores da recaptção da serotonina (SSRI) • inibidores da transcriptase reversa • interferão a-2b • isotretinoína • lamotrigina • leflunomida • levacetilmetadol • nefazodona • nevirapina • nimesulida • nitratos • pramipexol • **reteplase** • rituximab • **ropinirol** • sertindol • sildenafil • tacrina • terapêutica hormonal de substituição • terbinafina • tiagabina • ticlopidina • tiomersal • tolcapone • vacina anti-hepatite B • venotrópicos • vigabatrim • zanamivir

* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, **não** correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos *Resumos das Características do Medicamentos* (RCM) ou nas *Autorizações de Introdução no Mercado* (AIM).