

Investigação original / Investigación original / Original Research

# Reações adversas a amitriptilina relatadas por pacientes ambulatoriais

## Reacciones adversas a amitriptilina relatadas por pacientes ambulatoriales

### Amitriptyline adverse reactions reported by outpatients

Elza Conceição de Oliveira SEBASTIÃO, Irene Rosemir PELÁ.

Texto em Português | Texto en español

#### RESUMEN\*

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue conocer el perfil de reacciones adversas (RAM), a nivel ambulatorio, que ocurrieron en pacientes que utilizan amitriptilina.

**Método:** Se entrevistó a 130 pacientes aleatoriamente seleccionados, después de un consentimiento informado, que utilizaron el servicio de farmacia de ocho unidades de salud de Riberão Preto - São Paulo (Brasil) durante el año 2002. Se utilizó un cuestionario estructurado para obtener los datos socioeconómicos, clínicos y RAM. Estas últimas se investigaron en cuanto a su gravedad, frecuencia, causalidad y evitabilidad.

**Resultados:** Todos los entrevistados relataron al menos una RAM a amitriptilina, dividiéndose en dudosas (4%), posibles (44%) y probables (52%). De las probables/posibles, el 29% fueron definidas como moderadas/graves, y de estas el 67% se definieron como frecuentes. El 79% del total fue considerado evitable. Los 5 síntomas más posibles/probables citados (29,5%) fueron: boca seca o mal sabor de boca, somnolencia, aumento de peso, hipotensión ortostática y debilidad.

**Conclusiones:** Las RAM comunicadas de amitriptilina podrían haberse prevenido, minimizadas sus frecuencias y gravedades o, cuanto menos, aconsejadas ante su aparición ya que pueden provocar otros problemas relacionados con medicamentos, incumplimiento terapéutico e insatisfacción. Los pacientes deben ser utilizados como fuente de información primaria sobre la incidencia de RAM, mejorando la relación médico-paciente y su calidad de vida, gracias a una mejor asistencia médica.

**Palabras clave:** Farmacoepidemiología. Farmacovigilancia. Antidepresivos. Amitriptilina. Reacciones adversas medicamentosas.

#### ABSTRACT†

**Aim:** The aim of the present study was to know the profile of adverse drug reactions (ADR), at ambulatory level, suffered by patients using amitriptyline.

**Method:** After an informed consent, 130 randomly chosen patients using pharmacy services from eight different health units in Riberão Preto - São Paulo (Brazil) were interviewed. To gather socioeconomic, clinical data and ADR, a structured questionnaire was used. The latter were analyzed regarding their seriousness, frequency, causality and preventability.

**Results:** All surveyed patients reported at least one ADR to amitriptyline, being doubtful (4%), possible (44%) and probable (52%). From probable/possible, 29% were reported as moderate/serious, and among them, 67% were frequent. 79% of total ADR were considered as preventable. 5 more cited symptoms (29.5%) were: dry mouth or taste disturbances, drowsiness, orthostatic hypotension and weakness.

**Conclusions:** Reported amitriptylin ADRs could have been prevented or reduced their seriousness, or, at least, advised when occurring, because they may produce other drug-related problems, non-compliance or discomfort. Patients should be taken into account as ADR information sources, improving physician-patient relationship and their quality of life by improving medical care.

\*Elza Conceição de Oliveira SEBASTIÃO. Master en Epidemiología, Doctoranda en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Riberão Preto, Universidad de São Paulo (Brasil). Profesora Asistente de la Escuela de Farmacia, Universidade Federal de Ouro Preto. Miembro del Grupo de Investigación en Atenção Farmacêutica (GRUPATF) – UFC.

Irene Rosemir PELÁ. Doctora en Farmacia, Profesora Titular de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Riberão Preto, Universidad de São Paulo (Brasil). Coordinadora del Grupo de Investigación en Atenção Farmacêutica (GRUPATF) – UFC.

Endereço: Av. Dr. Plínio de Castro Prado, 598. Jardim Macedo, Riberão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14091-170.

†Elza Conceição de Oliveira SEBASTIÃO. MSc (Epidemiology), PhD Student in Pharmaceutical Sciences at Faculty of Pharmaceutical Sciences in Riberão Preto, University of São Paulo (Brazil). Assistant Professor of Pharmacy School, Federal University of Ouro Preto. Member of the Research Group on Pharmaceutiocal Care (GRUPATF) – UFC.

Irene Rosemir PELÁ. PhD, PharmD, Professor in Faculty of Pharmaceutical Sciences in Riberão Preto, University of São Paulo (Brazil). Head of the Research Group on Pharmaceutiocal Care (GRUPATF) – UFC.

Address: Av. Dr. Plínio de Castro Prado, 598. Jardim Macedo, Riberão Preto, São Paulo, Brazil. CEP: 14091-170.

**Keywords:** Pharmacoepidemiology. Pharmacovigilance. Antidepressants. Amitriptyline. Adverse drug reactions.

## (Português)

### RESUMO<sup>†</sup>

**Objetivo:** O objetivo do presente trabalho foi conhecer o perfil das reações adversas (RAM), em nível ambulatorial, ocorridas com pacientes que utilizaram a amitriptilina (AMT).

**Método:** Foram entrevistados 130 pacientes, aleatoriamente selecionados, após consentimento formal, que utilizaram o serviço de farmácia de oito unidades de saúde de Ribeirão Preto, SP, Brasil, durante o ano de 2002. Foi utilizado um roteiro estruturado para obter dados sócio-econômicos, clínicos e RAM. Estas foram investigadas quanto à gravidade, frequência, causalidade e preventabilidade.

**Resultados:** Todos os entrevistados relataram ao menos uma RAM a AMT, sendo classificadas como duvidosas (4%), possíveis (44%) e prováveis (52%). Das prováveis/possíveis, 29% foram relatadas como moderadas/graves, e destas, 67% foram relatadas como frequentes. Foram consideradas preveníveis 79% do total das RAM relatadas. Os 5 sintomas possíveis/prováveis mais citados (n=29,5%) foram: boca seca e/ou gosto ruim na boca, sonolência, ganho de peso, hipotensão ortostática e fraqueza.

**Conclusões:** As RAM a AMT relatadas eram previsíveis e portanto poderiam ser prevenidas, minimizadas suas frequências e gravidades ou ao menos orientadas quanto a sua ocorrência, pois podem gerar outros problemas relacionados com medicamentos, descumprimento da terapêutica e insatisfação. Os pacientes devem ser utilizados como fontes de informação primária sobre incidência de RAM, melhorando a relação médico-paciente e a qualidade de vida destes por meio de melhor assistência médica.

**Palavras chave:** Farmacoepidemiologia. Farmacovigilância. Antidepressivos, amitriptilina. Reações adversas.

<sup>†</sup> Elza Conceição de Oliveira SEBASTIÃO. Mestre em Epidemiologia, Doutoranda em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP, Brasil. Professora Assistente da Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP. Participante do Grupo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica (GRUPATF) - UFC.

Irene Rosemir PELÁ. Doutora em Farmácia, Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP, Brasil. Coordenadora do Grupo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica (GRUPATF) - UFC.

Endereço: Av. Dr. Plínio de Castro Prado, 598. Jardim Macedo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14091-170.

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos antidepressivos, especialmente os tricíclicos (ADT) são indicados e eficazes no tratamento farmacológico da depressão<sup>1,2</sup> ou manejo de dor músculo-esquelética crônica generalizada<sup>2-5</sup>. Estes são dois grandes problemas sanitários, uma vez que são altamente prevalentes na população mundial: a depressão atinge cerca de 10% da carga total de doenças<sup>6</sup>, atingindo de 3 a 11% da população geral<sup>7</sup>, enquanto cerca de 10 a 12% da população geral relata sofrer de fibromialgia<sup>8</sup>. Ambas entidades nosológicas são de alto custo pessoal e social, causando enorme sofrimento e invalidez<sup>9,10</sup>. Assim, para manejar tais enfermidades, os antidepressivos têm sido utilizados em larga escala na rede sanitária pública do município de Ribeirão Preto, SP, Brasil, especialmente a amitriptilina (AMT)<sup>11</sup>, sendo este o fármaco líder da classe após 40 anos de ensaios clínicos randomizados e apesar de sua menor tolerabilidade quando comparado com outros antidepressivos<sup>1</sup>.

Os psicofármacos, especialmente os antidepressivos, constituem em uma área carente de investigação quanto a sua racionalidade, tanto das indicações quanto dos efeitos indesejados decorrentes do seu uso, pois a morbidade e mortalidade destes efeitos normalmente representam um problema no diagnóstico<sup>12,13</sup> porque podem envolver vários órgãos e sistemas do organismo e são frequentemente confundidos como sinais de outras doenças<sup>14</sup>, como por exemplo, arritmia e hipotensão, mas não identificados especificamente como reações adversas a medicamentos (RAM).

Embora estas RAM sejam muito comuns na clínica médica, sua incidência permanece uma incógnita pois nem sempre são relatadas pelos pacientes a seus médicos e outras vezes nem mesmo são questionadas.

Deste modo, o presente estudo foi desenvolvido para identificar as reações adversas relacionadas com o uso da amitriptilina por pacientes ambulatoriais, que sabidamente afetam a qualidade de vida do paciente de forma negativa, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico, aumentam custos e podem também atrasar os tratamentos além de perpetuar o problema através das doenças iatrogênicas.

## MÉTODO

**Unidade amostral:** Foram pesquisadas 8 Unidades de Saúde da Rede Pública de Ribeirão Preto, SP, Brasil, onde a AMT era dispensada aos pacientes.

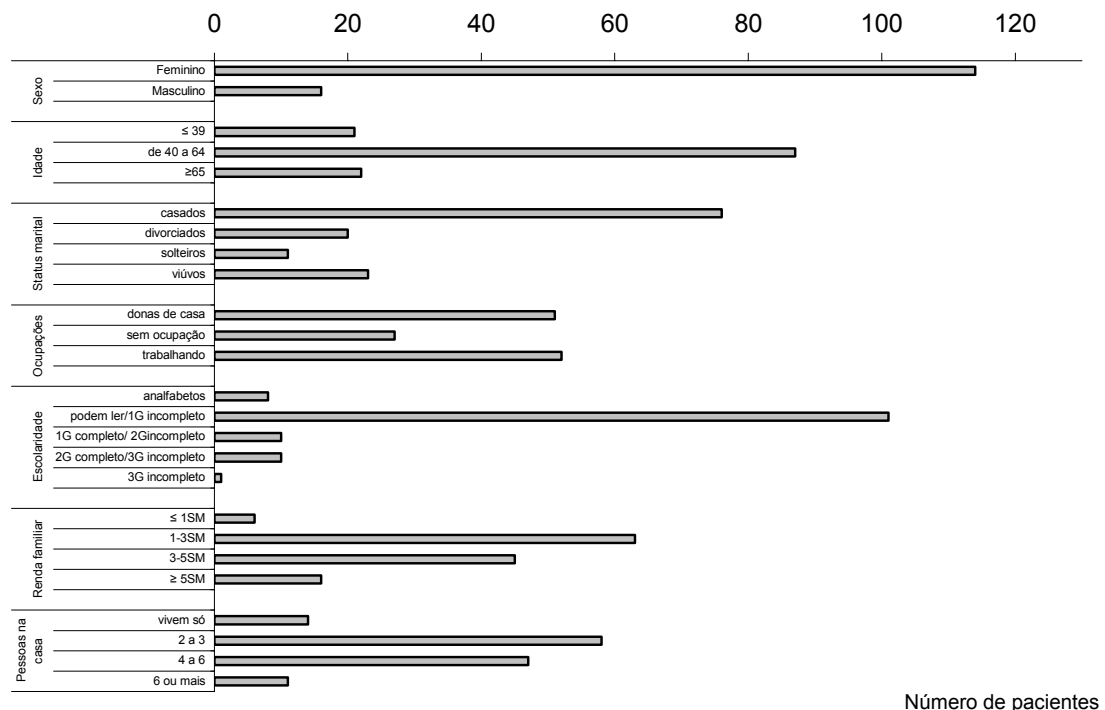


Figura 1 – Principais características sócio-econômicas dos entrevistados

**Sujeitos:** Pacientes que receberam prescrição de AMT e que se dirigiram aos serviços de farmácia das Unidades de Saúde selecionadas para aviamento das receitas (ou renovação das mesmas) foram aleatoriamente selecionados. Participaram do estudo, um total de 130 pacientes, selecionados no decorrer de 10 semanas, de abril a junho de 2002.

**Método de coleta de dados:** Um roteiro previamente elaborado foi utilizado em entrevistas com os pacientes, após seu consentimento formal, para identificar os sintomas ocorridos durante o uso da amitriptilina. O roteiro de entrevistas foi submetido a um teste piloto com 10% do número de sujeitos calculado e mínimas modificações nos termos das perguntas necessitaram modificações. O questionário continha perguntas sobre características sócio-econômicas dos pacientes, assim como a terapêutica medicamentosa atual, as condições clínicas e os sintomas que apareceram no decorrer do uso da AMT. Dados adicionais foram pesquisados nos prontuários dos pacientes disponíveis nas Unidades de Saúde.

**Classificação das RAM:** os sintomas relatados foram classificados quanto aos sistemas fisiológicos aos quais se referiam, assim como quanto à causalidade da reação<sup>15</sup>, à severidade de sua ocorrência e a preventabilidade da mesma<sup>16</sup>.

**Variáveis componentes do conceito de severidade:** LEVE: pode alterar o estilo de vida, mas não foi necessário manejo pessoal com

medicamentos. Pode ter gerado consulta médica, mas não necessitou alteração na terapêutica (dose, horário, nem outras terapias) nem exames. MODERADA: pode alterar estilo de vida, pode ter necessitado manejo pessoal com medicamentos e/ou gerou consulta médica com prescrição (alteração terapêutica e/ou outras terapias), encaminhamento ao especialista. Não gera internação e não necessita suspender AMT. Alterou estilo de vida, gerou consulta e gerou exame (gerou preocupação médica). GRAVE: altera o estilo de vida, necessariamente exige tratamento medicamentoso e gerou internação hospitalar ou exigiu interrupção da AMT, mesmo que temporariamente.

## RESULTADOS

A maioria dos pacientes entrevistados que utilizaram AMT foi do sexo feminino (n=114), existindo uma razão de sexos masculino/feminino de 12/88. Quanto à idade, a maior parte dos pacientes entrevistados, possuía entre 51 e 60 anos (n=36), sendo que a média de idade foi de 51,7 anos, variando dos 21 aos 95. Porém, a maioria dos pacientes possui idade acima dos 51 (n=75; 57,6%). Também foram encontrados resultados onde a maioria dos indivíduos: estava casada; era constituída por donas de casa ou pessoas sem ocupação; possuía primeiro grau de escolaridade incompleto ou somente sabiam ler (Figura 1).

A maioria recebia até no máximo três salários mínimos (SM) e viviam só ou com no máximo mais 2 pessoas na casa (Figura 1).

A maior parte dos sujeitos entrevistados (n=80; 61,5%) utilizou este medicamento há mais de um ano, tendo sido encontrado quem o usasse há mais de cinco anos (n=24) (Figura 2).

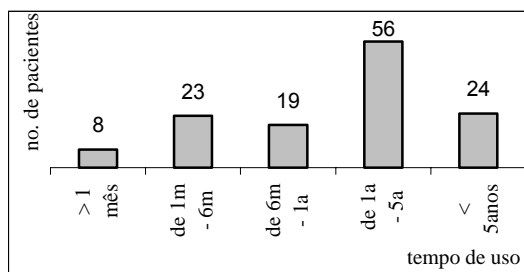


Figura 2 - Tempo de uso da AMT (m=mês; a=ano).

O motivo pelo qual os levaram ao médico cuja consulta resultou na prescrição da AMT foi na maioria das vezes a depressão (n=73; 56,2%). Porém, uma parcela significativa dos pacientes (n=45; 34,6%) recebeu este medicamento para tratamento ou manejo de mialgias, segundo seus relatos. Doze pacientes (9,2%) utilizavam a AMT por ambos os motivos: depressão e analgesia.

Considerando-se que a DDD para a AMT é de 75mg, preconizada para o tratamento da depressão, e que a dose deve ser individualizada, de acordo com a resposta do paciente à medicação, seja ela positiva (efeitos esperados antidepressivos e analgésicos) ou negativa (efeitos adversos/RAM), 75% dos pacientes utilizam dose inferior à 50mg (25% usaram de 37,5 a 50mg; 50% usaram doses menores ou iguais a 25mg/dia) e 25% dos pacientes utilizaram doses maiores, chegando até 300% superior à recomendada.

Para detecção das interações medicamentosas, juntamente com o perfil sócio econômico dos pacientes e dos dados sobre o uso específico da AMT, estes foram questionados sobre o uso de outros medicamentos concomitantes à sua terapêutica. Foi detectado o uso de 702 medicamentos concomitantemente com a AMT, variando o uso de 0 a 13 (houve quem não utilizasse nenhuma outra medicação que não o antidepressivo), com média de 5 (DP=3) medicamentos. Note-se que a maioria (86,9%; n=113) dos pacientes utilizavam acima de três medicamentos além da AMT (Figura 3).

As condições de risco são determinadas na clínica justamente em função do perfil das RAM da AMT, pois poderiam agravar o quadro clínico do paciente. A maioria dos pacientes (90%) apresentou condições de risco, sendo as principais: doenças cardiovasculares (n=71; 31%) disfunções gastrointestinais (n=44; 20%), doenças genitourinárias (n=36; 16%), asma (n=13; 6%).

Outras condições importantes e preocupantes também foram observadas (n=37; 17%): desordem psiquiátrica, desordem bipolar, esquizofrenia, doenças sanguíneas, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo fechado, pressão intraocular elevada, alcoolismo, disfunção hepática, disfunção renal, retenção urinária e hiperplasia prostática. Note-se que um mesmo paciente pode ter apresentado mais de uma condição de risco simultânea. A conclusão da condição de risco foi obtida pela análise do relato do paciente, juntamente com os dados encontrados da história clínica do mesmo no seu prontuário.

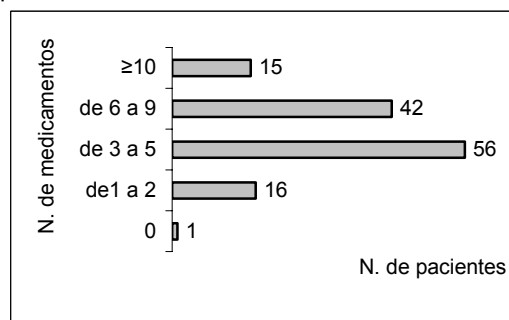


Figura 3 - Numero de pacientes que utilizaram outros medicamentos concomitantemente ao uso da AMT.

Foram relatados 1305 sintomas/reações pelos 130 pacientes entrevistados, onde 100% dos pacientes citou ao menos um dos sintomas relacionados a AMT (variação de 1 a 25 sintomas/paciente). Quando estratificado o número de sintomas por paciente, foram obtidos os seguintes resultados: de 1 a 5 sintomas (21%; n=27); de 6 a 10 sintomas (36%; n=46); de 11 a 15 sintomas (30%; n=39); de 16 a 20 sintomas (8%; n=11) e de 21 a 25 sintomas/RAM a AMT (5%; n=7).

Com a análise de outros os dados obtidos com as entrevistas e aplicando a metodologia descrita anteriormente, para a verificação da causalidade das RAM relatadas (algoritmo de Naranjo), foi observado que as RAM foram classificadas como duvidosas (4%), possíveis (44%) ou prováveis (52%) de terem sido causadas pela AMT. Das possíveis/prováveis, a classificação de severidade resultou em RAM moderadas/graves (29%) e leves (71%), sendo que destas leves, a maioria ocorreu frequentemente com os pacientes (67%). Algumas reações ocorreram ocasionalmente (23%), somente no início do tratamento com a AMT (6%) ou foram relatadas como de ocorrência rara (4%).

Levando em consideração somente as reações de causalidade possível e/ou provável e independente da severidade (n=1253), foram obtidos 1117 (85,5%) sintomas/RAM relacionados a AMT de incidência maior ou igual a 1%. A frequência destes sintomas está demonstrada na Tabela 1, onde pode-se notar que as reações mais frequentes são Ram a AMT clássicas, amplamente conhecida pela literatura e esperada sua ocorrência pela clínica.

Tabela 1 – Frequência dos sintomas possíveis/prováveis relatados pelos pacientes com incidência maior ou igual a 1% do total das RAM relatadas.

Reação adversa	%
Boca seca com ou sem alteração de paladar	7,8
Sonolência	7,1
Ganho de peso	5,1
Hipotensão ortostática	4,8
Fraqueza cansaço moleza	4,7
Aumento no apetite	4,3
Constipação	4,2
Tonteira	3,8
Batimentos cardíacos alterados	3,4
Nervosismo problemas para dormir	3,3
Dificuldades sexuais	3,1
Zumbido no ouvido	3,1
Confusão mental	2,3
Visão borrosa	2,2
Tremores musculares	2,2
Síndrome de abstinência	2,1
Náusea, vômitos, irritação gástrica	2,1
Dificuldade para urinar	2,1
Delírios ou alucinações	1,6
Ansiedade	1,6
Dor de cabeça	1,6
Esquecimento	1,6
Movimentos mais lentos	1,5
Dor nos olhos	1,5
Disfonia (dificuldade para falar)	1,4
Distúrbios na concentração	1,3
Ardência ou coceira nos olhos	1,2
Andar cambaleante	1,2
Parestesia	1,2
Aumento da pressão arterial	1,1
Perda de cabelo	1
<b>Total</b>	<b>85,5</b>

Utilizando a metodologia de Pearson et al.<sup>16</sup>, para determinação da preventabilidade (capacidade de prevenir a ocorrência) das RAM, foi obtido o resultado de que 78,8% (n = 1029) das reações relatadas (independente da causalidade) foram consideradas preveníveis. Considerando somente as RAM possíveis e prováveis, 978 (96,0%) seriam consideradas preveníveis. O motivo da preventabilidade e sua incidência neste estudo está demonstrado na Tabela 2.

A análise estatística de significância de correlação de algumas variáveis com a preventabilidade das RAM relatadas mostrou que o sexo e tempo de uso da AMT não indicou correlação positiva com a preventabilidade (P>0.05). Contudo, as variáveis: idade, dose utilizada (em comprimidos ao dia), causalidade e tipo da reação relatada tiveram relação estatisticamente significativa com a preventabilidade (P<< 0.05).

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo, onde a razão entre os sexos (masculino/feminino) para uso de antidepressivos é maior para as mulheres, foram

semelhantes aos observados em alguns estudos<sup>17,18</sup>, que foram de 27/73 e 28/72. Estes estudos foram realizados com pacientes sob uso de antidepressivos em geral e não especificamente de AMT como o presente trabalho. Porém, podem ser indicativos de uma tendência maior de uso deste fármaco e da classe por mulheres, e mesmo da prevalência maior da depressão entre as mesmas<sup>19,20</sup>, pois pesquisas anteriores<sup>7</sup> já haviam afirmado que a depressão é um problema freqüente, tendo prevalência entre pacientes de atenção primária de 10%, mais freqüente entre mulheres do que em homens de 2 a 3 vezes e que é um transtorno recorrente e incapacitante, embora um estudo recente<sup>21</sup> tenha afirmado que não existe diferença na severidade ou na sintomatologia da depressão entre os sexos.

Como foi elevado o número de pacientes acima dos 51 anos, neste estudo, é importante considerar que o aumento da prevalência dos problemas neuropsiquiátricos relacionados com a idade, adicionado à dificuldade no diagnóstico acurado e no tratamento correto destas condições, podem ser os responsáveis pelo alto nível de uso de medicamentos psicotrópicos, nesta faixa etária<sup>22</sup>. Porém, pacientes idosos freqüentemente requerem doses mais baixas de medicamentos em geral e especialmente os psicotrópicos, com aumento das doses de modo mais gradual, para evitar a toxicidade, devido ao metabolismo e/ou excreção mais lentos e ao aumento da relação tecido adiposo/tecido magro muscular. Os pacientes idosos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos, tais como retenção urinária (especialmente em homens mais velhos com hipertrofia prostática), delírio anticolinérgico e aumento dos efeitos hipotensores e sedativos<sup>23</sup>. O aumento da ansiedade pode resultar destes efeitos adversos, conduzindo possivelmente a um aumento das doses, porém desnecessária. A presença das doenças cardiovasculares aumenta o risco de problemas na condução cardíaca, arritmias, taquicardia, choque, insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio<sup>24</sup>.

Os estudos farmacoepidemiológicos e de farmacovigilância são importantes para determinar, além da incidência de RAM, os fatores de risco para sua ocorrência. Podemos citar como exemplo, um estudo que demonstrou que quanto maior a idade do paciente, maior o risco de ocorrência de certas RAM, associado à probabilidade de comorbidades e disfunções renais<sup>25</sup>. Foi observada uma freqüência de 21,7% de notificações de reações entre idosos na região da Sicília, Itália. Destes, 12,6% das RAM foram causadas por medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central<sup>26</sup>. Contudo, algumas RAM são inversamente relacionadas com a idade, por exemplo, dor de cabeça causada por nitratos<sup>27</sup>. É sugerido que a alta incidência de determinadas RAM entre idosos esteja relacionada mais à politerapia do que propriamente à idade, mas que, de qualquer

forma, o impacto da idade na frequência de RAM não pode ser desconsiderado.

Tabela 2 – Frequência dos sintomas possíveis/prováveis (n=1253) relatados, considerados preveníveis segundo motivo da preventabilidade.\*

Motivo de preventabilidade	Incidência do sintoma	%
Paciente já apresentava condição clínica de risco anterior ao uso da AMT	425	33,9
Paciente havia apresentado anteriormente a reação com outros ADT	26	2,1
Paciente utilizava outros medicamentos que interagem com AMT	813	64,9
Baixa adesão do paciente envolvida	22	1,8

\*Para alguns sintomas, mais de um motivo de preventabilidade estava associado, por isso não totaliza em 100% das RAM.

O uso de medicamentos em pacientes idosos em Ribeirão Preto, SP, Brasil foi investigado recentemente<sup>28</sup> e foi observado que os antidepressivos foram uma das principais classes utilizadas.

Uma das RAM de maior significância para os idosos, é o risco de queda associado ao uso de psicotrópicos, particularmente antidepressivos e ansiolíticos, devido aos efeitos cardiovasculares e no sistema nervoso central, devido à visão borrosa, alterações na coordenação, na cognição, letargia, diminuição psicomotora, ataxia e delírio<sup>23</sup>. A incidência de queda aumenta com a idade e aumenta o risco de internação hospitalar, onerando o sistema de saúde, pois cerca de 30% dos idosos experimentaram uma queda em um ano e 5% destes sofreram fraturas (20 a 40% no fêmur)<sup>23</sup>.

Com relação aos fatores determinantes das nosologias estudadas, questões de aspecto cognitivo e ocorrência de “eventos adversos na vida” são fatores importantes para a susceptibilidade à depressão<sup>28</sup>. Existe associação entre a depressão e o baixo status sócio-econômico, especialmente o desemprego (ou a não ocupação) e baixos ganhos mensais<sup>29</sup>. No presente estudo, os resultados mostram grande número de pacientes não casados (viúvos, solteiros, separados/divorciados), a maioria dos entrevistados era donas-de-casa ou pessoas sem ocupação, possuía primeiro grau de escolaridade incompleto ou somente sabiam ler. A maioria dos entrevistados recebia até no máximo três salários mínimos (que no Brasil é da ordem de US\$ 100,00/mês) e viviam sozinhos ou, com no máximo, mais duas pessoas. Portanto, resultados coerentes com os fatores sociais, ambientais e econômicos, além dos individuais e familiares, determinantes das referidas condições patológicas<sup>30</sup>.

A maioria dos efeitos indesejáveis são decorrentes, muitas vezes da própria farmacodinâmica dos antidepressivos e o efeito esperado é dependente da adaptação dos receptores aos neurotransmissores, que estarão em maior quantidade após o uso continuado destes medicamentos<sup>31</sup>. Porém, algumas reações indesejáveis não são dose-dependentes e estão relacionadas com as características individuais de cada paciente<sup>32</sup>.

Os ADT produzem proeminentes efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais devido a sua potente e alta afinidade de ligação pelos receptores muscarínicos (o aumento da atividade colinoceptiva no cérebro tem sido associado com depressão clínica), efeitos sedativos (devido à forte afinidade de ligação aos receptores H1 da histamina, embora as ações centrais da histamina sejam pouco conhecidas) e hipotensão ortostática (devido ao bloqueio alfa). Em adição, os ADT são agentes antiarrítmicos classe 1A que, como a quinidina, em doses terapêuticas, causam condução ventricular moderadamente lenta e em superdose podem causar grave bloqueio de condução e ocasional arritmia ventricular<sup>24,31</sup>.

Os sintomas clássicos descritos pela literatura, foram citados pelos pacientes entrevistados, endossando sua ocorrência na “vida real”. A taxa de incidência de RAM a AMT, possíveis ou prováveis (96%) encontrada no presente estudo está em concordância com a taxa encontrada por outras pesquisas<sup>33-36</sup>.

Importante salientar que o uso concomitante de outros medicamentos com os ADT podem exacerbar as RAM já esperadas ou atuar como sinérgicas ou como antagonistas dos efeitos clínicos<sup>37</sup>. Como neste estudo foi encontrada uma grande variedade e quantidade de medicamentos usados concomitantemente com a AMT, este se constitui num problema inquietante e que deveria ser preocupante por parte dos médicos e profissionais de saúde, inclusive com relação à qualidade da prescrição, que está diretamente relacionada com capacidade de evitar interações medicamentosas potenciais<sup>38</sup>.

Os resultados deste estudo demonstraram uma elevada taxa de preventabilidade das RAM: dos sintomas possíveis e/ou prováveis de terem sido causados pela AMT, 64,9% estavam relacionados a interações medicamentosas e 33,9% estavam relacionados a condições clínicas impeditivas do uso da AMT. Isto sugere que haja uma baixa atenção por parte dos prescritores quanto às condições clínicas de risco dos pacientes e também quanto às reações incidentes, pois a síndrome de abstinência está relacionada à baixa adesão.

Assim como para os ADT, algumas reações da AMT consideradas pelos médicos como não sérias, podem acarretar em baixa qualidade de vida dos pacientes (como disfunção sexual), o que acaba por gerar, no mínimo, descumprimento da terapêutica e insatisfação<sup>39</sup>. Especificamente para a AMT, o risco de descumprimento da terapêutica aumenta com o passar do tempo e com a dose<sup>38</sup>, onde os eventos adversos (o que inclui comportamento humano e não somente RAM) para a AMT são determinantes da não aderência, levando à baixa eficácia terapêutica.

Embora no Brasil a farmacovigilância esteja em fase embrionária e não haja relatos oficiais sobre reações adversas de medicamentos em geral e tampouco de psicotrópicos<sup>40</sup>, o presente estudo traz resultados importantes para os profissionais da saúde, uma vez que, no contexto anteriormente estabelecido, as reações a AMT, relatadas pelos pacientes entrevistados, podem gerar doenças iatrogênicas mais graves que, se não pesquisadas adequadamente, acabam por serem tratadas como doenças de base, perpetuando o uso das mais variadas classes medicamentosas que, por sua vez, podem gerar outros problemas relacionados com medicamentos<sup>41</sup>.

## CONCLUSÕES

Foi encontrada alta incidência de RAM à amitriptilina nos pacientes ambulatoriais no Serviço Único de Saúde de Ribeirão Preto, SP, Brasil, endossando valores encontrados por outros estudos. O perfil das RAM a AMT é de reações esperadas, bem conhecidas pela clínica médica e literatura científica. Acredita-se que tais RAM poderiam ser facilmente manejadas não medicamentosamente pelo médico ou mesmo pelo farmacêutico pois a maioria destas podem ter sua severidade ou frequência de ocorrência diminuídas com ajustes de doses ou orientações de alterações do estilo de vida ou de pequenos hábitos, orientando o paciente sobre a não utilização de determinados medicamentos que interagem com a AMT e podem ser causadores das RAM, quando não potencializadores dos efeitos indesejados.

A utilização de pacientes como relatores de reações adversas para identificação, monitoração das mesmas e possível notificação a um sistema de farmacovigilância é uma importante via de obtenção das informações sobre RAM, devido a sua praticidade e à possibilidade de obtenção de diversas informações extras que, quando analisadas conjuntamente podem permitir aos profissionais de saúde, prevenir a ocorrência de reações adversas.

Foi obtido alta frequência de RAM possíveis ou prováveis apenas com os dados obtidos pela anamnese farmacêutica, indicando grande potencial do farmacêutico como monitorador, notificador destas, podendo auxiliar na assistência ao paciente,

aumentando seu bem-estar e na adesão à terapêutica, enfim, cumprindo seu papel enquanto agente de saúde e de transformação social.

## AGRADECIMENTOS

Aos 130 pacientes, que gentilmente se dispuseram a participar deste estudo. Aos gerentes das Unidades de Saúde pesquisadas, que permitiram a utilização do serviço e cederam locais para a realização das entrevistas. Ao PICDT/CAPES pelo auxílio financeiro à ECOS.

## (Español)

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antidepresivos, especialmente los tricíclicos, son indicados y eficaces en el tratamiento farmacológico de la depresión<sup>1,2</sup> o manejo del dolor músculo-esquelético crónico generalizado<sup>2-5</sup>. Estos son dos grandes problemas sanitarios ya que son altamente prevalentes en la población mundial: la depresión alcanza cerca del 10% del daño total de las enfermedades<sup>6</sup>, alcanzando de 3 a 11% de la población general<sup>7</sup>, mientras que cerca del 10 a 12% de la población general dice sufrir fibromialgias<sup>8</sup>. Ambas entidades nosológicas son de alto costo personal y social, produciendo enorme sufrimiento e invalidez<sup>9,10</sup>. Para manejar tales enfermedades, los antidepresivos se han utilizado a gran escala en la red sanitaria pública del municipio de Ribeirão Preto - São Paulo (Brasil), especialmente la amitriptilina<sup>11</sup>, siendo este el fármaco líder de la clase después de 40 años de ensayos clínicos aleatorizados, a pesar de su menor tolerabilidad comparado con otros antidepresivos<sup>1</sup>.

Los psicofármacos, especialmente los antidepresivos, son un área carente de investigación sobre su racionalidad, tanto de las indicaciones como de los efectos indeseados tras su uso, pues la morbilidad y mortalidad de estos efectos normalmente representan un problema en el diagnóstico<sup>12,13</sup> porque pueden envolver varios órganos y sistemas y frecuentemente se confunden con signos e otras enfermedades<sup>14</sup>, como por ejemplo la arritmia y la hipotensión.

Aunque estas RAM sean muy comunes en la clínica, su incidencia permanece como incógnita ya que no siempre son relatadas por los pacientes a sus médicos y otras veces ni siquiera son cuestionadas.

El presente estudio se desarrolló para identificar las reacciones adversas relacionadas con el uso de amitriptilina por pacientes ambulatoriales, que se sabe que afectan negativamente a la calidad de vida del paciente, influyen en la pérdida de confianza en el médico, aumentan costes y pueden también retrasar tratamientos o perpetuar el problema cronicándose.

## METODO

**Muestra:** se investigaron 8 Unidades de Salud de la Red Pública de Ribeirão Preto - São Paulo (Brasil) donde se dispensaba amitriptilina a los pacientes.

**Sujetos:** Se seleccionó aleatoriamente a pacientes que recibieron una receta de amitriptilina y que se dirigieron a los servicios de farmacia de las Unidades de Salud seleccionadas para retirar las recetas (o renovar las mismas). Participaron en el estudio un total de 130 pacientes a lo largo de las 10 semanas de abril a junio de 2002.

**Recogida de datos:** UN cuestionario previamente elaborado se utilizó en entrevistas con los

pacientes, después de su consentimiento informado, para identificar los síntomas que aparecieron desde el uso de la amitriptilina. El cuestionario sufrió una prueba piloto con el 10% de los pacientes, en las mismas condiciones de uso, y se realizaron mínimas modificaciones. Contenía preguntas sobre características socioeconómicas de los pacientes, así como de la farmacoterapia actual, las condiciones clínicas y los síntomas que aparecieron en el transcurso de uso de la amitriptilina. Se investigaron datos adicionales de los informes de los pacientes disponibles en las Unidades de Salud.

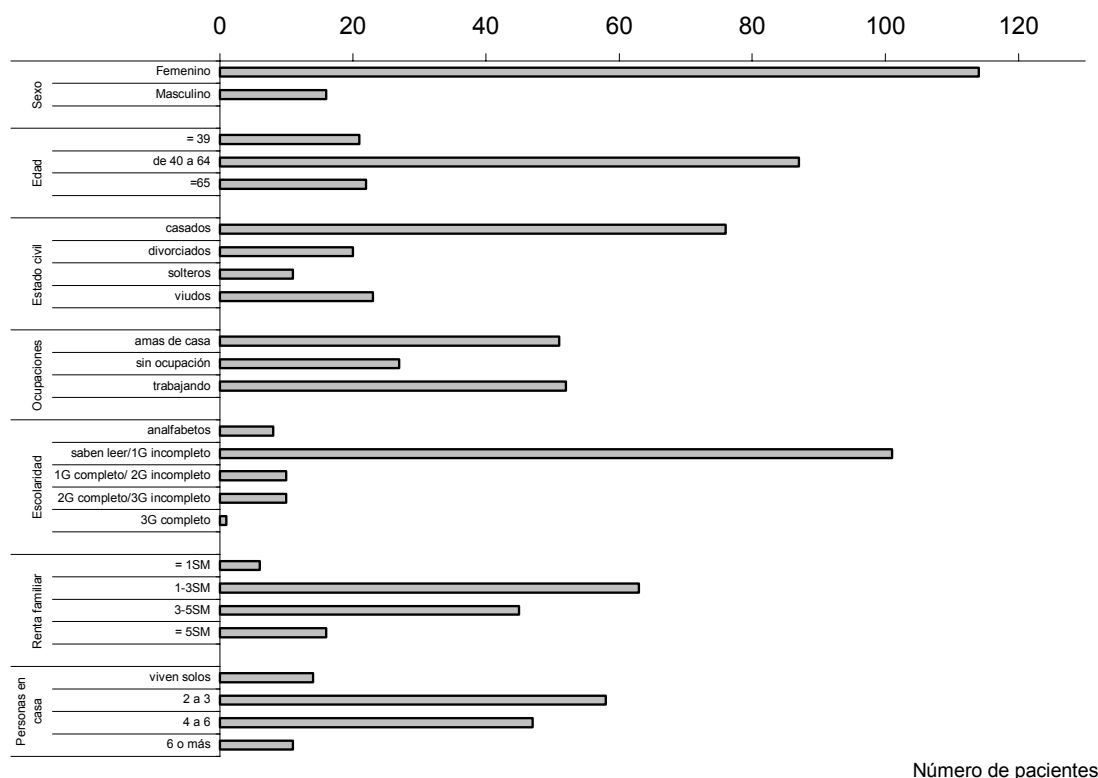


Figura 1 – Principales características socio-económicas de los entrevistados

**Clasificación de las RAM:** Los síntomas relatados fueron clasificados por los sistemas fisiológicos a los que se referían, así como en cuanto a su causalidad<sup>15</sup>, gravedad y evitabilidad de la misma<sup>16</sup>.

**Variables del concepto de gravedad:** LEVE: puede alterar el estilo de vida, pero no fue necesario el uso personal de medicamentos. Puede haber generado consulta médica, pero no necesitó alteración de la farmacoterapia (dosis, horario, u otros medicamentos) ni pruebas. MODERADA: Puede alterar el estilo de vida, puede haber necesitado el manejo de medicamentos y/o generó consulta médica con prescripción (alteración terapéutica y/o otros medicamentos), remisión al especialista. No genera internamiento y no necesita

suspender la amitriptilina. Alteró estilo de vida, generó consulta médica y generó prueba (generó preocupación médica). GRAVE: Altera el estilo de vida, necesariamente exige tratamiento medicamentoso y generó internamiento hospitalario o exigió la interrupción de la amitriptilina, aunque fuese temporalmente.

## RESULTADOS

La mayoría de los pacientes entrevistados que usaban amitriptilina era del sexo femenino (n=114) existiendo una razón entre os sexos masculino/femenino de 12/88. En cuanto a la edad, la mayor parte de los pacientes entrevistados tenía

entre 51 y 60 años (n=36), con lo que la media de edad era de 51,7 años variando desde 21 a 95. Aunque la mayoría tenía una edad superior a los 51 años (n=75; 57,6%). También se vio que la mayoría de los individuos estaba casado, eran amas de casas o personas sin ocupación, tenían primer grado de escolaridad incompleto o solamente sabían leer (figura 1).

La mayoría recibía como máximo tres salarios mínimos, y vivían solos o como máximo con 2 personas más en la casa (figura 1).

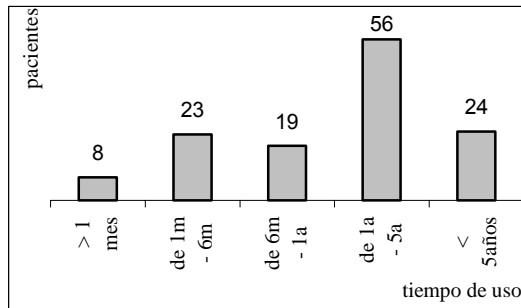


Figura 2 - Tiempo de uso de la amitriptilina (m=mes; a=año).

La mayor parte de los sujetos entrevistados (n=80; 61,5%) utilizaba este medicamento hacía mas de un años, habiéndose encontrado quien lo utilizaba hacía mas de 5 años (n=24) (figura 2).

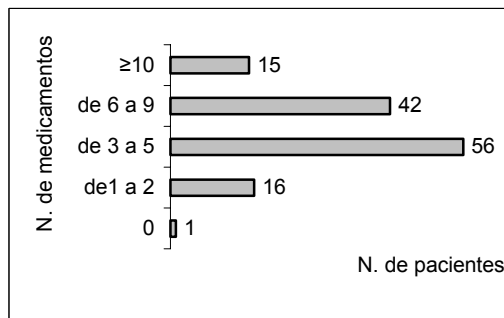


Figura 3 - Número de pacientes que utilizaron otros medicamentos concomitantemente al uso de amitriptilina.

El motivo por el que fueron al médico que prescribió la amitriptilina, fue en la mayoría de los casos la depresión (n=73; 56,2%). Aunque una parcela significativa de pacientes (n=45; 34,6%) recibió este medicamento para el manejo de sus mialgias, según relataron. Doce pacientes (9,2%) utilizaron la amitriptilina por ambos motivos: depresión y analgesia.

Considerando que la DDD de amitriptilina es de 75 mg, para la depresión, y que la dosis debe individualizarse de acuerdo con la respuesta del paciente, sea positiva (efectos esperados antidepresivos o analgésicos) o negativa (efectos adversos, RAM), el 75% de los pacientes utilizaban una dosis inferior a 50 mg (25% utilizaron 37,5 a 50 mg; 50% usaron dosis menores o iguales a 25 mg) y el 25% de los pacientes usaban dosis superiores, llegando al 300% de la dosis superior recomendada.

Tabla 1 – Frecuencia de los síntomas posibles/probables relatados por los pacientes con incidencia igual o maior a 1% del total de las RAM relacionadas.

Reacción adversa	%
Boca seca con o sin alteración de paladar	7,8
Somnolencia	7,1
Aumento de peso	5,1
Hipotensión ortostática	4,8
Debilidad cansancio	4,7
Aumento de apetito	4,3
Estreñimiento	4,2
Mareos	3,8
Ritmo cardíaco alterados	3,4
Nerviosismo, problemas para dormir	3,3
Dificultades sexuales	3,1
Zumbido de oído	3,1
Confusión mental	2,3
Visión borrosa	2,2
Temblores musculares	2,2
Síndrome de abstinencia	2,1
Náusea, vómitos, irritación gástrica	2,1
Dificultad para orinar	2,1
Delirios o alucinaciones	1,6
Ansiedad	1,6
Dolor de cabeza	1,6
Olvidos	1,6
Movimientos mas lentos	1,5
Dolor de ojos	1,5
Disfonía (dificultad para hablar)	1,4
Alteraciones en la concentración	1,3
Picor de ojos	1,2
Andar tambaleante	1,2
Parestesia	1,2
Aumento da presión arterial	1,1
Caída de cabello	1
<b>Total</b>	<b>85,5</b>

Para la detección de las interacciones medicamentosas, junto con el perfil socioeconómico y los datos sobre uso específico de la amitriptilina, se preguntó a los pacientes sobre el uso de otros medicamentos concomitantes. Se detectó el uso de 702 medicamentos concomitantemente, variando de 0 a 13 medicamentos, con una media de 5 (DE=3) medicamentos. Destaca que la mayoría de los pacientes (86,9%; n=113) utilizaba mas de 3 medicamentos además de la amitriptilina (figura 3).

Las condiciones de riesgo se determinaron en la clínica en función del perfil de las RAM de la amitriptilina, ya que podrían agravar el cuadro clínico del paciente. La mayoría de los pacientes (90%) presentó condiciones de riesgo, siendo las principales enfermedades las cardiovasculares (n=71; 31%), alteraciones gastrointestinales (n=44; 20%), enfermedades genitourinarias (n=36; 16%), asma (n=13; 6%). También se observaron otras condiciones importantes y preocupantes (n=37; 17%): desordenes psiquiátricos, desorden bipolar, esquizofrenia, enfermedades sanguíneas, hipertiroidismo, glaucoma de ángulo cerrado, presión intraocular elevada, alcoholismo, disfunción hepática, disfunción renal, retención urinaria, e hiperplasia prostática. Nótese que un mismo paciente puede haber presentado mas de una condición de riesgo simultanea. La conclusión de la situación de riesgo se obtuvo por análisis del relato del paciente, junto con los datos encontrados en su historia clínica.

Tabla 2 – Frecuencia de los síntomas posibles/probales (n=1253) relatados, considerados prevenibles según el motivo de la preventabilidad.\*

Motivo de preventabilidad	Incidencia del síntoma	%
Paciente ya presentaba condición clínica de riesgo anterior al uso de la amitriptilina	425	33,9
Paciente había presentado anteriormente la reacción con otros antidepresivos tricíclicos	26	2,1
Paciente utilizaba otros medicamentos que interaccionan con amitriptilina	813	64,9
Bajo cumplimiento del paciente	22	1,8

\*Para algunos síntomas, estaba asociado más de un motivo de preventabilidad, por eso no suma 100%.

Se relataron 1305 síntomas/reacciones por los 130 pacientes entrevistados, donde el 100% de los pacientes citó al menos uno de los síntomas relacionados con la amitriptilina (variación de 1 a 25 síntomas/paciente). Estratificando el número de síntomas por pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados: de 1 a 5 síntomas (21%; n=27); de 6 a 10 síntomas (36%; n=46); de 11 a 15 síntomas (30%; n=39); de 16 a 20 síntomas (8%; n=11) y de 21 a 25 síntomas/RAM a amitriptilina (5%; n=7).

Con el análisis de otros datos obtenidos en las entrevistas y aplicando la metodología descrita anteriormente para la verificación de la causalidad de las RAM (algoritmo de Naranjo) se observó que las RAM se clasificaban como dudosas (4%), posibles (44%) o probables (52%). De las posibles/probables, la clasificación de gravedad resultó en moderadas/graves (29%) y leves (71%), siendo que estas leves ocurrieron frecuentemente (67%). Algunas reacciones ocurrieron ocasionalmente (23%), solamente al inicio de la amitriptilina (6%) o fueron relatadas como raras (4%).

Teniendo en cuenta solamente las reacciones de causalidad posible y/o probable e independientemente de la severidad (n=1253), se obtuvieron 1117 (85,5%) síntomas/RAM relacionados con la amitriptilina de incidencia mayor o igual a 1%. La frecuencia de estos síntomas esta mostrada en la tabla 1, donde se puede apreciar que las reacciones más frecuentes son RAM clásicas a la amitriptilina, ampliamente conocidas por la literatura y de aparición esperada en la clínica.

Utilizando la metodología de Pearson y col.<sup>16</sup> para la determinación de la preventabilidad (capacidad de prevenir la aparición) de las RAM, se obtuvo que el 78,8% (n=1029) de las reacciones relatadas (independientemente de la causalidad) fueron consideradas prevenibles. Considerando solamente las RAM posibles y probables, 978 (96,0%) serían consideradas prevenibles. El motivo de la preventabilidad y su incidencia en este estudio se muestra en la tabla 2.

El análisis estadístico de significancia de correlación de algunas variables con la preventabilidad de las RAM relatadas mostró que el sexo y el tiempo de uso de la amitriptilina no apareció como correlación positiva con la preventabilidad (p>0,05). Por el contrario, las variables edad, dosis utilizada (en comprimidos al

dia), causalidad, y tipo de reacción relatada mostraron relación estadísticamente significativa con la preventabilidad (p<<0,05).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio, donde la razón entre sexos (masculino/femenino) para uso de antidepresivos es mayor para las mujeres, fueron similares a los observados en algunos estudios<sup>17,18</sup> que fueron de 27/73 y 28/72. Estos estudios se realizaron con pacientes bajo uso de antidepresivos en general, no específicamente amitriptilina como el presente trabajo. Aun así, pueden ser indicativos de una tendencia mayor de uso de este fármaco y de la clase por las mujeres, así como de una prevalencia mayor de la depresión entre ellas<sup>19,20</sup>, pues investigaciones anteriores<sup>7</sup> ya habían afirmado que la depresión es un problema frecuente, con una prevalencia en atención primaria del 10%, más frecuente en mujeres que en hombres de 2 a 3 veces, y que es un trastorno recurrente e incapacitante, aunque un estudio reciente<sup>21</sup> ha afirmado que no existe diferencia entre la severidad o en la sintomatología de la depresión entre sexos.

Como en este estudio fue elevado el número de pacientes mayores de 51 años, es importante considerar que el aumento de la prevalencia de los problemas neuropsiquiátricos relacionados con la edad, sumado a la dificultad del diagnóstico ajustado y del tratamiento correcto de estas enfermedades, pueden ser los responsables del alto nivel de uso de medicamentos psicotrópicos en esta franja etaria<sup>22</sup>. Los ancianos con frecuencia requieren dosis más bajas de los medicamentos en general y especialmente de los psicótropos, y aumentos de dosis más lentos, para evitar la toxicidad debida al metabolismo y/o excreción más lentos y al aumento de la relación tejido adiposo/tejido muscular. Los pacientes ancianos mostraron un aumento de sensibilidad a los efectos anticolinérgicos, como retención urinaria (especialmente en hombres muy ancianos con hipertrofias prostática), delirio anticolinérgico y aumento de los efectos hipotensores y sedantes<sup>23</sup>. El aumento de la ansiedad puede ser resultado de estos efectos adversos, conduciendo probablemente a un aumento de las dosis, aunque innecesario. La presencia de enfermedades cardiovasculares aumenta el riesgo de problemas en la conducción cardíaca, arritmias, taquicardia, shock, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio<sup>24</sup>.

Los estudios farmacoepidemiológicos y de farmacovigilancia son importantes para determinar además de la incidencia de RAM, los factores de riesgo de aparición. Podemos citar como ejemplo un estudio que demostró que cuanto mayor es la edad de paciente, mayor es el riesgo de aparición de ciertas RAM asociadas a la probabilidad de comorbilidades y disfunción renal<sup>25</sup>. Se observó una frecuencia del 21,7% de notificaciones de reacciones entre ancianos en la región de Sicilia (Italia). De estos, el 12,6% de las RAM fueron causadas por medicamentos que actúan en el sistema nervioso central<sup>26</sup>. Con todo, algunas RAM se relacionan inversamente con la edad como por ejemplo el dolor de cabeza causado por nitratos<sup>27</sup>. Se sugiere que la alta incidencia de determinadas RAM entre ancianos este más relacionada con la polifarmacia que con propiamente la edad, aunque de cualquier modo el impacto de la edad en la frecuencia de RAM no puede ser ignorado.

Recientemente se investigó el uso de medicamentos en pacientes ancianos en Ribeirão Preto – São Paulo (Brasil)<sup>28</sup> y se observó que los antidepresivos fueron una de las principales clases utilizadas.

Una de las RAM de mayor significado para los ancianos es el riesgo de caída asociado al uso de psicotropos, particularmente antidepresivos y ansiolíticos debido a los efectos cardiovasculares y en el sistema nervioso central debido a la visión borrosa, alteraciones en la coordinación, la cognición, letargo, disminución psicomotora, ataxia y delirio<sup>23</sup>. La incidencia de caídas aumenta con la edad, y con ello el riesgo de internamiento hospitalario, gravando al sistema de salud, pues cerca del 30% de los ancianos experimentan alguna caída en un año, y el 5% de estos sufrirá fracturas (20 a 40% de fémur)<sup>23</sup>.

Con relación a los factores de determinadas nosologías estudiadas, las cuestiones de aspecto cognitivo y aparición de eventos adversos en la vida son factores importantes para la susceptibilidad a la depresión<sup>28</sup>. Existe asociación entre la depresión y el bajo estatus socioeconómico, especialmente el desempleo (o no ocupación) y bajos ingresos mensuales<sup>29</sup>. En el presente estudio, los resultados mostraron un gran número de pacientes no casados (viudos, solteros, separados/divorciados). La mayoría de los entrevistados eran amas de casa o personas sin ocupación, que poseían el primer grado de escolaridad incompleto o solamente sabían leer. La mayoría de los entrevistados recibía como máximo tres salarios mínimos (que en Brasil es de unos 100 dólares americanos/mes) y vivían solos o como máximos con dos personas más. Por tanto, los resultados son coherentes con los factores sociales ambientales y económicos además de los individuales y familiares, determinantes de las mencionadas condiciones patológicas<sup>30</sup>.

La mayoría de los efectos indeseables son resultantes en muchas ocasiones de la propia farmacodinamia de los antidepresivos y el efecto

esperado es dependiente de la adaptación de los receptores a los neurotransmisores que estarán en mayor cantidad después del uso continuado de estos medicamentos<sup>31</sup>. Aunque algunas reacciones indeseables no son dosis dependientes y están relacionadas con las características individuales de cada paciente<sup>32</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos producen importantes efectos anticolinérgicos periféricos y centrales debido a su potente y alta afinidad por los receptores muscarínicos (el aumento de la actividad colinoceptiva en el cerebro se ha asociado a con la depresión clínica), efectos sedantes (debido a la fuerte unión a los receptores H1 de la histamina, aunque las acciones centrales de la histamina sean poco conocidas) e hipotensión ortostática (debido al bloqueo alfa). Además, los antidepresivos tricíclicos son agentes antiarrítmicos de clase 1A que, como la quinidina, en dosis terapéutica causan conducción ventricular moderadamente lenta y en sobredosis pueden ocasionar un grave bloqueo de conducción y ocasionalmente una arritmia suoraventricular<sup>24,31</sup>.

Los síntomas clásicos descritos en la literatura fueron citados por los pacientes entrevistados, confirmando la aparición en la "vida real". La incidencia de RAM a la amitriptilina, posibles o probables (96%) encontrada en el presente estudio concuerda con la encontrada en otras investigaciones<sup>33-36</sup>.

Es importante destacar que el uso concomitante de otros medicamentos con los antidepresivos tricíclicos puede exacerbar las RAM ya esperadas o actuar como sinérgicos o antagonistas de los efectos clínicos<sup>37</sup>. Como en este estudio se encontró una gran variedad y cantidad de medicamentos usados concomitantemente con la amitriptilina, esto se convierte en un problema que debería preocupar a los médicos y otros profesionales de la salud, inclusive en relación a la calidad de prescripción que está directamente relacionada con la capacidad de evitar interacciones potenciales<sup>38</sup>.

Los resultados de este estudio demuestran una elevada tasa de preventabilidad de las RAM: de lo síntomas posibles o probables de haber sido causados por la amitriptilina, el 64,9% estaban relacionados con interacciones medicamentosas y el 33,9% estaban relacionadas a contraindicaciones de la amitriptilina. Esto sugiere que hay una escasa atención por parte de los prescriptores en cuanto a las condiciones clínicas de los pacientes y también en cuanto a las reacciones que aparecen, pues el síndrome de abstinencia esta relacionado con un bajo cumplimiento

Igual que para los antidepresivos tricíclicos, algunas reacciones de la amitriptilina consideradas por los médicos como no graves pueden acarrear una baja calidad de vida (como disfunción sexual), lo que acaba por generar, como mínimo, incumplimiento terapéutico e insatisfacción<sup>39</sup>. Específicamente para la amitriptilina, el riesgo de incumplimiento aumenta

con el tiempo y con la dosis<sup>38</sup>, donde los efectos adversos (lo que incluye el comportamiento humano y no sólo las RAM) para la amitriptilina son determinantes del incumplimiento, llevando esto a la baja eficacia de la terapéutica.

Aunque en Brasil la farmacovigilancia esté en fase embrionaria, y no existan comunicaciones oficiales de las reacciones adversas de los medicamentos en general y tampoco de los psicotropos<sup>40</sup>, el presente estudio aporta resultados importantes para los profesionales de la salud, ya que en ese contexto, las reacciones a la amitriptilina relatadas por los pacientes pueden producir enfermedades iatrogénicas más graves que, si no se investigan adecuadamente, acaban por ser tratadas como enfermedades de base perpetuando el uso de las mas variadas clases de medicamentos que a su vez pueden generar otros problemas relacionados con medicamentos<sup>41</sup>.

## CONCLUSIONES

Se encontró una alta incidencia de RAM a la amitriptilina en los pacientes ambulatoriales en el Servicio Único de Salud de Ribeirão Preto, São Paulo (Brasil) superando valores encontrados en otros estudios. El perfil de RAM a la amitriptilina es de reacciones esperadas y bien conocidas por la clínica médica y por la literatura científica.

Se cree que tales RAM podrían ser manejadas no farmacológicamente por el médico e incluso por el farmacéutico, ya que la mayoría de ellas podrían tener gravedad o frecuencia menor con ajustes de dosis o pauta o consejos de alteraciones de estilos

de vida o pequeños hábitos, recomendando al paciente la no utilización de determinados medicamentos que interaccionan con la amitriptilina y pueden ser causa de RAM, o potenciadores de efectos no deseados.

La utilización de pacientes como relatores de reacciones adversas para identificación, monitorización de las mismas y su posible notificación a un sistema de farmacovigilancia es una vía importante de obtención de informaciones sobre RAM, debido a su facilidad y a la posibilidad de obtención de datos extras que, cuando se analizan conjuntamente, pueden permitir a los profesionales de la salud prevenir la aparición de reacciones adversas.

Se obtuvo una alta frecuencia de RAM posibles o probables, con tan solo los datos obtenidos de la anamnesis farmacéutica, lo que indica el gran potencial del farmacéutico como monitorizador y notificador de estas, pudiendo ayudar en la asistencia al paciente, aumentar su bienestar e en el cumplimiento terapéutico, cumpliendo, en fin, su papel de agente de salud y de transformación social.

## AGRADECIMIENTOS

A los 130 pacientes, que gentilmente aceptaron a participar en este estudio. A los gerentes de las Unidades de Salud investigadas, que permitieron la utilización del servicio y cedieron los locales para a realización de las entrevistas. Al PICDT/CAPES por la ayuda financiera a la ECOS.

## Bibliografía / References / Referências

- 1 Barbui, C, Hotopf, M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 129-144.
- 2 McQuay, HJ. Neuropathic pain: evidence matters. *Eur J Pain* 2002; 6 (sA): 11-18.
- 3 Portenoy, RK. Current pharmacotherapy of chronic pain. *Journal of Pain and Symptoms Management* 2000; 19 (1): s16-s20.
- 4 Macpherson, RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 88: 163- 185.
- 5 Tomkins, GE, Jackson, J, O'malley, PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111:54-63.
- 6 WHO (World Health Organization). *The World Health Report 2001*. Geneva: WHO, 2001.
- 7 Fleck, MPA, Lafer, B, Sougey, EB, Del Porto, JA, Brasil, MA, Juruena, MF. Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento da Depressão. Brasília: Brasileira de Psiquiatria e Conselho Federal de Medicina, 2001.
- 8 Goldenberg, DL, Burckhardt, C, Crofford, L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2004; 292 (19): 2388-2395.
- 9 WHO (World Health Organization). *Investing in mental health*. Geneva: WHO, 2003.
- 10 Gran, JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17(4):547-561.
- 11 Sebastião, ECO, Pelá, IR. Psychotropic drug consumption at ambulatory settings in the United Health Services of Ribeirão Preto. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003; 9 (s2): 134.
- 12 Botega, NJ, Bio, MR, Zomignani, MA, Garcia JRC, Pereira, WAB. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). *Revista de Saúde Pública* 1995; 29(5):359-363.
- 13 Nichols, GA, Brown, JB. Following depression in primary care, do family practice physicians asks about depression at different rates than internal medicine physician? *Arch Fam Med* 2000; 9:478-482.
- 14 Wood, AJJ. Adverse reactions to drugs. In: Fauci, AS. et al. [Ed.]. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th. Ed. Philadelphia: Library of Congress, 1998.
- 15 Naranjo, CA, Busto, U, Sellers, EM, Sandor, P, Ruiz, I, Roberts, EA, Janecek, E, Domeck, C, Greenblatt, DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981; 46:239-245.

- 16 Pearson, TF, Pittman, DG, Longley, JM, Grapes, T, Vigliotti, DJ, Mullis, SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 1:2268-2271.
- 17 Bouhassira, M, Alicar, MP, Blachier, C. et al. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affective Disorders* 1998; 49:19-26.
- 18 Simon, GE, Heiligenstein, J, Revicki, D. et al. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a 'real world' randomized trial. *Arch Fam Med* 1999; 8:319-325.
- 19 Remick, RA. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *Can Med Assoc J* 2002; 167(11).
- 20 Kessler, RC. Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders* 2003; 74: 5-13.
- 21 Hildebrandt, MG, Stage, KB, Kragh-Soerensen, P. Gender and depression: a study of severity and symptomatology of depressive disorders (ICD-10) in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(3):197-202.
- 22 Moname, M, Avorn, J. Medications and falls: causation, correlation and prevention. *Clin Geriatr Med* 1996; 12:847-58.
- 23 Chaimowicz, F, Ferreira TD, Miguel DF. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev Saude Publica* 2000; 34(6):631-635.
- 24 USPC (United States Pharmacopeial Convention). Drug information from the health care professional v.1. Taunton: USPC Incorporation, 2000.
- 25 Bates, DW, Cullen, DJ, Leape, LL. Adverse drug reactions in the elderly: need for dedicated databases. *Arch Intern Med* 2000; 160:1701.
- 26 Cutroneo, P, Greco, S, Cucinotta, G, Arcoraci, V, Caputi, AP. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily (Italy). *Pharmacological Research* 1999; 40(1):41-46.
- 27 Zucalà, G, Onder, G, Carbonin, P, Bernabei, R. Adverse drug reactions in the elderly: need for dedicated databases. *Arch Intern Med* 2000; 160:1700.
- 28 Mazure, CM, Bruce, ML, Maciejewski, PK, Jacobs, SC. Adverse Life Events and Cognitive-Personality Characteristics in the Prediction of Major Depression and Antidepressant Response. *Am J Psychiatry* 2000; 157:896-903.
- 28 Pereira, LRL, Vecchi, LUP, Baptista, MEC, Carvalho, D. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. *Ciência e Saúde Coletiva* 2004; 9(2): 479-481.
- 29 Whooley, KCI, Chesney, MJH, Matthews, K. et al. Depressive symptoms, unemployment and loss of income: the cardia study. *Arch Intern Med* 2002; 162(22):2614-2620.
- 30 WHO (World Health Organization). Prevention of Mental Disorders; effective interventions and policy options: summary report. Geneva: WHO, 2004.
- 31 Moreno, RA, Moreno, DH, Soares, MBM. *Depressão* 1999; 21:24-40.
- 32 Borg, S., Öhman, I. Antidepressant drugs. In: Dukes, MNG, Aronson, JK (Ed.) *Meyler's side effects of drugs; an encyclopedia of adverse reactions and interactions*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p.33-85.
- 33 Max, MB, Culnane, M, Schafer, SC, Gracely, RH, Walther, DJ, Smeller, B, Dubner, R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37:589-596.
- 34 Max, MB, Schafer, SC, Culmrw, M, Smeller, B, Dubner, R, Gmcely, RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38:1427-1432.
- 35 Leijon, G, Boivie, J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36:27-36.
- 36 Watson, CP, Chipman, M, Reed, K, Evans, RJ, Fjirkctt, N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48:29-36.
- 37 Miyasaka, LS, Atallah, AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. *Revista de Saúde Pública* 2003; 37(2):212-215.
- 38 Williams JR, JW, Rost, K, Dietrich, AJ, Ciotti, MC, Zyzanski SJ, Cornell J. Primary care physicians' approach to depressive disorders. Effects of physician specialty and practice structure. *Archives of Family Medicine* 2000; 8(1):58-67.
- 39 Michels, KB. Problems assessing nonserious adverse drug reactions: antidepressant drug therapy and sexual dysfunction. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(4):424-9.
- 40 Carlini, ELA, Nappo, SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25(4):200-205.
- 41 Machuca M, Oñate MB, Faus MJ. Problemas Relacionados con Medicamentos: PRM y riesgo de PRM. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2003; 1(3): 139-140.