

relato de caso

# Surto psicótico pela possível interação medicamentosa de sibutramina com finasterida

## Psychotic episode induced by potential drug interaction of sibutramine and finasteride

Douglas Dogol Sucar,<sup>a</sup> Everton Botelho Sougey<sup>b</sup> e José Brandão Neto<sup>d</sup><sup>a</sup>Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal, RN, Brasil.<sup>b</sup>Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, PE, Brasil. <sup>c</sup>Departamento de Medicina Clínica (Endocrinologia e Metabologia) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN. Natal, RN, Brasil

**Resumo** É descrito um caso de interação medicamentosa em um paciente de 30 anos, que fazia com sucesso um tratamento antiobesidade com sibutramina. Esse medicamento é um saciogênico que inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina. Logo após a introdução da finasterida para tratamento da alopecia androgênica, o paciente passou a apresentar surto psicótico. Esse medicamento é um potente inibidor da 5-alfa-redutase do tipo II. A interação medicamentosa demonstra-se por meio de um rigoroso acompanhamento clínico e de uma aplicação do algoritmo de Naranjo.

Também descrevem-se as condições clínicas gerais do paciente e sua evolução. Discutem-se os mecanismos prováveis que levaram à interação medicamentosa, com a conclusão de que a finasterida inibiu o metabolismo hepático da sibutramina. Esta deslocou a finasterida de seus pontos de ligações com as proteínas, aumentando sua fração livre plasmática e inibindo ainda mais o metabolismo da sibutramina. Com aumento de serotonina, noradrenalina e dopamina na fenda sináptica, desencadeia-se o surto psicótico.

**Descritores** Relato de caso. Interação medicamentosa. Sibutramina. Finasterida.

**Abstract** A case of drug interaction is here described in a 30-year patient undergoing a successful anti-obesity treatment with sibutramine. Sibutramine is a drug that inhibits serotonin and noradrenaline reuptake. Soon after the introduction of finasteride to treat his alopecia, a paranoid-psychotic behavior developed. Finasteride is a powerful 5-alpha-reductase type 2 inhibitor. Drug interaction is shown through a careful clinical follow-up and the application of Naranjo algorithm.

The patient's general condition and clinical progression are also described. In addition, the most likely mechanisms of drug interaction are discussed. It seems that finasteride inhibited the hepatic metabolism of sibutramine that, by its turn, displaced finasteride from its plasma protein binding. This phenomenon resulted in higher plasma levels of finasteride and lower metabolism of sibutramine, which probably increased the levels of serotonin, noradrenaline and dopamine in the synaptic gap, triggering the psychotic manifestation.

**Keywords** Case report. Drug interaction. Sibutramine. Finasteride.

### Introdução

Alopecia e obesidade não são apenas situações implicadas com aspectos estéticos, mas, acima de tudo, constituem dois grandes problemas clínicos, comprometendo uma significativa parcela da população mundial. A alopecia pode ser precipitada por um leque muito amplo de causas, entre as quais podem-se citar: dieta inadequada, fatores genéticos e disfunção endócrina. Aproximadamente 50% dos indivíduos adultos do sexo masculino como um todo apresentam alopecia androgênica.<sup>1,2</sup> Quanto à obesidade, pode-se considerá-la uma

doença crônica de caráter epidêmico, cuja prevalência aumentou acentuadamente nos últimos anos, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento.<sup>3-5</sup>

O clínico deve estar atento ao fato fundamental de que a alopecia e, principalmente, a obesidade quase sempre se inter-relacionam a alterações fisiológicas ou a outras patologias. A obesidade, principalmente em suas formas mais graves, poderá causar ou agravar diversas patologias, entre as quais se destacam: diabetes, hipertensão arterial sistêmica e infarto do miocárdio.<sup>6,7</sup>

Diante de tais fatos, fica evidente que o clínico deve ter um bom nível de conhecimento em medicina interna, psicologia médica e principalmente farmacologia. Pois, só assim, poderá tratar essas patologias com eficiência e evitar associações de medicamentos que possam desencadear algum tipo de efeito tóxico ao paciente. No presente estudo, documenta-se a interação medicamentosa da sibutramina à finasterida em um paciente jovem. Após um período bem-sucedido de tratamento de sua obesidade com o medicamento sibutramina, foi prescrito ao paciente, por seu dermatologista, a finasterida com a finalidade de tratar sua alopecia. Depois de cerca de 15 dias de uso desses medicamentos, o paciente apresentou um quadro tóxico caracterizado por um grave surto psicótico paranóide.<sup>8</sup>

Esses dois medicamentos são utilizados atualmente na prática clínica com muito sucesso no tratamento da alopecia androgênica e da obesidade. A finasterida, na dose de 5,0 mg, é utilizada no tratamento da hiperplasia prostática benigna e, na dose de 1,0 mg, no tratamento da alopecia androgênica. Sua principal ação farmacológica consiste na inibição competitiva da enzima 5-alfa-redutase do tipo II, fazendo com que não ocorra a transformação da testosterona em diidrotestosterona. Essa inibição não altera a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, bem como a ação biológica do cortisol e dos hormônios tireoideanos. A finasterida tem rápida absorção pelo aparelho digestório e não sofre nenhuma alteração significativa pela ação dos alimentos. Liga-se em torno de 93% às proteínas plasmáticas, sendo metabolizada intensamente no fígado pelo citocromo P450, principalmente pela isoenzima 3A4. Apresenta dois metabólitos que praticamente não têm atividade farmacológica e que, provavelmente, diminuem a necessidade de ajustar suas doses em pacientes idosos. É excretada nas fezes em torno de 57% e, na urina, em torno de 39%. Seus principais efeitos adversos relatados até o presente estudo são: disfunção erétil, diminuição da libido, diminuição do volume do material ejaculado, aumento da sensibilidade nas mamas e erupções cutâneas.<sup>9,10</sup>

A sibutramina foi inicialmente sintetizada com a finalidade de ser um antidepressivo; entretanto, terminou por se firmar, na prática clínica, como um saciogênico.<sup>11</sup> Tem como ação farmacológica principal inibir a recaptação de serotonina e noradrenalina. Destaca-se, em relação aos demais produtos antiobesidade, por não provocar aumento na liberação desses neurotransmissores, além de não inibir a recaptação e nem aumentar a liberação da dopamina. Isto ocorre desde que seja utilizada nas doses recomendadas de 10 mg a 15 mg, numa única tomada ao dia.<sup>12</sup> Doses elevadas poderão romper com essa característica e provocar aumento na liberação e no bloqueio de recaptação da serotonina, noradrenalina e dopamina, o que poderá acarretar aumento da tensão arterial.<sup>13</sup>

A sibutramina tem uma rápida absorção oral, e passa, logo em seguida, por um metabolismo de primeira passagem de muita intensidade. Seu estado de equilíbrio é estabelecido em torno de quatro dias. Apresenta elevada afinidade com as proteínas plasmáticas e com um índice de ligação em torno de 97%. É metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450, principalmente pela isoenzima 3A4, originando dois

metabólitos ativos. Seus principais efeitos adversos relatados foram: cefaléia, boca seca, perda de apetite, constipação, insônia, vertigem, nervosismo, ansiedade, depressão e estimulação do sistema nervoso central (SNC).<sup>14,15</sup>

### Relato do Caso

Paciente do sexo masculino, médico, 30 anos, medindo 1,73 m de altura e com cerca de 92 kg de peso corporal, iniciou tratamento para obesidade com um endocrinologista que lhe prescreveu sibutramina 10 mg, em uma única dose ao dia, pela manhã, além de uma dieta balanceada. Nessa fase, o paciente encontrava-se em plena atividade profissional, em ótimo estado geral, sem antecedente de transtorno mental, sem história, sinal ou sintoma de qualquer outra patologia nos últimos dois anos. Em sua história pessoal progressiva e familiar, destacaram-se os seguintes fatos: (1) dois irmãos anteriores com deficiência mental congênita; (2) período de vida intra-uterino marcado por uma gravidez de risco, com ameaça de aborto sem hemorragia por volta do sexto mês; (3) nasceu de parto cesariana após período indefinido de sofrimento fetal; (4) dois parentes de segundo grau com dependência química ao álcool; e (5) um outro de terceiro grau com história de esquizofrenia que não ficou bem definida.

Dois meses após o início do tratamento, o paciente apresentou uma perda significativa de peso, em torno de 20 kg. Houve discreta elevação de sua atividade psicomotora, que se caracterizava principalmente por aumento nas atividades de trabalho e por diminuição no tempo total de sono. Entretanto, o paciente relatava sensação de bem-estar e de felicidade com a perda de peso e com a vida cotidiana.

Nesse período, procurou um dermatologista para fazer um tratamento para calvície, sendo prescrita finasterida em uma única dose de 1,0 mg ao dia, no período da tarde. Após 15 dias de uso conjunto da sibutramina com a finasterida, o paciente tornou-se logorréico, hiperativo, irritado e, por vezes, agressivo, com sinais concomitantes de alucinações auditivas e visuais, delírios de conteúdo predominantemente paranóide e, às vezes, místico, com notório prejuízo em seu desempenho profissional e interpessoal.

Em torno do 30º dia, passou a criar histórias sem nexos, a ter delírios de controle e de inserção. Passou a acreditar que seu corpo adquiria formas femininas. Por esse motivo, passou a ter um comportamento de isolamento, evitando comparecer ao trabalho ou ter contato com outras pessoas, uma vez que temia ser visto como um homossexual. Em decorrência desses sintomas, apresentou humor deprimido, praticamente não dormia e alimentava-se precariamente. Com o uso da dosagem em dias alternados, apresentou discreta melhora clínica. Por não haver remissão total do quadro, foi, então, atendido em caráter de urgência por um psiquiatra, que prescreveu tioridazina 200 mg ao dia, sem obter resultado clínico satisfatório.

O paciente foi atendido no Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Onofre Lopes. Após minuciosa avaliação clínica e de todos os aspectos envolvidos no caso, foi firmado o diagnóstico de surto psicótico paranóide, decorrente da interação medicamentosa da sibutramina com a finasterida. Esse diagnóstico

**Tabela – Preenchimento do algoritmo de Naranjo para confirmação da interação medicamentosa indesejável entre a sibutramina e a finasterina.**

	SIM	NÃO	NÃO SABE
1. Há estudos prévios acerca dessa reação	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado, ou quando se administra um antagonista específico	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento	+2	-1	0
5. Excluído o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação*	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar um placebo	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos em concentrações consideradas tóxicas*	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi diminuída	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou fármaco similar	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva	+1	0	0
(**) Total de pontos que confirmam a interação =	7 pontos		

(\*) Não foi testado

(\*\*) (1) definida/provada >8 (2) provável 5-8 (3) possível 1-4 (4) duvidosa/condicional <1

ficou melhor categorizado pela CID-10 como transtorno psicótico devido ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas (F19.5).<sup>16</sup>

Para uma melhor e mais precisa definição do problema, foi utilizado, como instrumento auxiliar, o algoritmo de Naranjo.<sup>17-19</sup> Este é recomendado pela Organização Mundial da Saúde e internacionalmente reconhecido pelos centros pesquisadores. É um instrumento fidedigno na verificação de uma reação adversa a medicamento (RAM), principalmente ante uma possibilidade de interação medicamentosa. Obteve-se um escore total igual a sete (Tabela), que comprovou, em conjunto com a clínica, o diagnóstico. Esse escore só não foi maior por não haver estudos prévios acerca dessa reação, e, pelo fato do quadro clínico ser tão evidente, tornou-se eticamente inviável o uso de placebo ou da readministração da sibutramina com a finasterida.

Mediante os fatos, foram, então, tomados os seguintes procedimentos terapêuticos: (1) retirada da sibutramina e manutenção da finasterida, tendo melhora acentuada do quadro clínico por volta do 12º dia. Todavia, persistiu um humor deprimido, sinais e sintomas menos intensos de alucinações auditivas, delírios paranoídes e comportamento de evitação; (2) foi retirada a finasterida e prescrita risperidona 3,0 mg, meio comprimido às 20h, e clonazepam 2,0 mg, um comprimido às 20h, com a finalidade de acelerar o tratamento e dar mais qualidade de vida ao paciente.

Após 30 dias, o paciente estava completamente assintomático, tendo sido retirada gradativamente sua medicação. Um ano após a alta clínica, estava totalmente assintomático e em pleno desempenho de suas atividades profissionais e socioculturais, pesando 76 kg em regime dietético regular e não fazendo uso de nenhuma medicação.

### Discussão

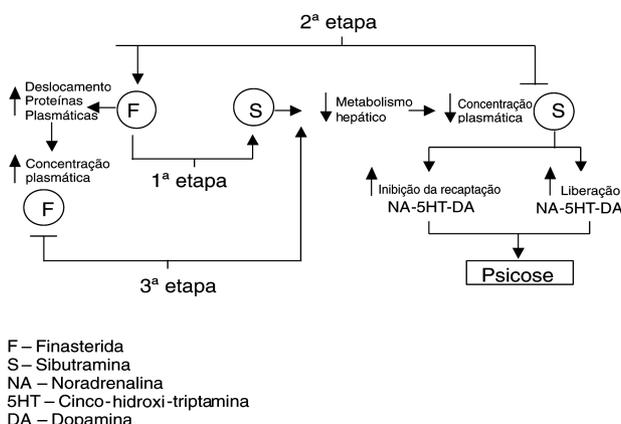
O fato da finasterida e da sibutramina serem intensamente metabolizadas pelo fígado por meio do citocromo P450 e, preferencialmente, serem degradadas pela mesma isoenzima 3A4, levou o presente estudo a formular a primeira etapa da hipótese. A finasterida provavelmente apresentou, nesse sítio, uma maior afinidade pelas isoenzimas, principalmente pela 3A4, fazendo com que sua disponibilidade não fosse mais suficiente para o metabolismo adequado da sibutramina. Em função do aumento de sua concentração plasmática e da ampliação de seu efeito farmacológico, a sibutramina passou a inibir a re-

captação de serotonina e noradrenalina e a aumentar a liberação de dopamina na fenda sináptica.<sup>13,19</sup>

A segunda hipótese foi formulada em função da intensidade dos sintomas, da sua correlação às doses e da farmacocinética dos medicamentos usados. Ambos os medicamentos possuem altíssima afinidade com as proteínas plasmáticas,<sup>14,20,21</sup> com maior índice de ligação para a sibutramina. Nesse sentido, tornou-se lógico supor que a sibutramina, ao ter seu metabolismo inibido e, conseqüentemente, apresentar aumento de sua concentração no plasma, deslocasse a finasterida de sua ligação para as proteínas plasmáticas. Por causa disso, aumentou a fração livre da finasterida e, por conseguinte, acelerou a metabolização pelas isoenzimas 3A4. O resultado final foi a diminuição do metabolismo da sibutramina (Figura).<sup>8</sup>

Com a retirada da sibutramina, com o retorno gradual do paciente ao seu estado normal e com todas as possibilidades de fatores intercorrentes afastadas, ficou evidente que o surto psicótico paranoíde, que acometeu o paciente, era o efeito tóxico produzido pela interação medicamentosa da sibutramina com a finasterida. Além do mais, o escore de sete pontos obtidos com o algoritmo de Naranjo reforçou essa hipótese. Esse escore só não foi mais expressivo por conta da deficiência de relatos semelhantes na literatura, pela impossibilidade ética do uso de placebo e pela reintrodução da sibutramina.

Alguns relatos da literatura se contrapõem perante à hipótese determinada neste estudo, pelo fato de não reconhecerem a finasterida como capaz de inibir significativamente a isoenzima



**Figura – Representação esquemática hipotética da interação medicamentosa de sibutramina com finasterida. Fonte: Sucar DD<sup>8</sup>**

3A4.<sup>22</sup> Um outro relato demonstrou que o cetoconazole, um dos mais potentes inibidores da isoenzima 3A4, somente foi capaz de produzir um moderado aumento nas concentrações de sibutramina. Entretanto, uma interação medicamentosa prevista apresenta também a possibilidade de não vir a ocorrer. Esta é a razão pela qual uma tabela contendo interações preestabelecidas talvez não seja uma fonte totalmente segura ao clínico. As interações medicamentosas são dinâmicas e dependem de alguns fatores próprios do momento terapêutico: condições clínicas do paciente, doses, posologia, farmacogenética e coincidência de cinéticas.

Deve ser ressaltado também que os relatos que documentam interações medicamentosas são operacionalmente difíceis de ser provados e sistematizados com precisão. Raramente encontraram-se tantas evidências quanto neste estudo. Há uma rigorosa descrição clínica (comprovação da interação medica-

mentosa por meio de um instrumento fidedigno e por uma base farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos muito evidente), que sustenta rigorosamente as hipóteses levantadas para explicar a interação medicamentosa da sibutramina à finasterida.

## Conclusão

A sibutramina demonstrou ser um medicamento eficaz antiobesidade. Todavia, deverá ser evitado ou ministrado sob rigoroso controle posológico, quando seu uso for concomitante com a finasterida. Esse critério é também válido para outros medicamentos que sejam metabolizados preferencialmente pela isoenzima 3A4 do sistema citocromo P450. Nessas condições, sempre haverá a possibilidade de ocorrer interações medicamentosas indesejáveis.

## Referências

- Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975;68:1359-65.
- Hordinsky MK. General evaluation of the patient with alopecia. *Dermatol Clin* 1987;5:483-9.
- Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:105.
- Bemfam. Brasil. Pesquisa nacional sobre demografia e saúde. Brasília; 1996.
- Andrade SAF, Andrade CV. Obesidade, esse grande "Iceberg". *JBM* 1998;75:65-78.
- Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metab Clin Exper* 1995;44(suppl 9):1.
- Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677.
- Sucar DD. Protocolo de documentação dos efeitos adversos, induzidos pela interação medicamentosa dos psicotrópicos com os outros medicamentos da clínica médica geral. Natal-RN. Brasil: Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL); 2000.
- Wilson JD. Androgênios In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª ed. México (DF): McGraw-Hill Interamericana Editores; 1996. p. 1077-8.
- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF). 28ª. ed. Rio de Janeiro: Ed. Publicações Científicas; 1999/2000.
- Halpern A, Bricarello S, Bricarello LP, editors. Curso de reciclagem médica em obesidade, fascículo 5: tratamento farmacológico da obesidade. São Paulo: AP Americana de Publicações; 1999.
- Rissanen A, Pekkarinen T, Heinänen T. Weight loss profile with sibutramine in obese patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. Annual Meeting of the North American Association for study of Obesity; 1999.
- Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:575-84.
- Cole JO, Friedman L, Kaiser PE, Deltaan HA. Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:557.
- Dicionário de Especialidades Farmacêuticas - Pocket DEF. 29ª. ed. Rio de Janeiro: Ed. Publicações Científicas; 2000/2001.
- Caetano D, editor. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID 10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Farmacia Hospitalaria. Madrid: Emisa; 1992.
- Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação de controle de infecção hospitalar. Guia básico para a farmácia hospitalar. Brasília (DF); 1994.
- Sucar DD. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22:134-7.
- Ryan DH, Kaiser P, Bray GA. Sibutramine: a novel new agent for obesity treatment. *Obes Res* 1995;3(suppl 4):553-9.
- Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994;330:120-5.
- Winchell GA, Gregoire S, Taylor AM, Hegland J, Hunninghake DB. Finasteride a steroid 5-alpha reductase inhibitor does not affect the oxidative metabolism of antipyrine. *J Clin Pharmacol* 1993;33:967-70.

---

## Correspondência

Douglas Dogol Sucar  
Rua Açú, 419, Tirol  
59.020-110 Natal, Rio Grande do Norte, Brasil  
Tel./Fax: (0xx84) 217-2696  
E-mail: douglasedsucar@ig.com.br

---