

# Reações Adversas a Medicamentos

■ Patrícia Mandali de Figueiredo, Alessandra Alves da Costa, Fernanda do Carmo Santa Cruz, José Romério Rabelo Melo, Marcia Santos Nogueira e Tamara Pereira de Araújo Góes



**E**m bora os medicamentos sejam formulados, indiscutivelmente sob critérios de proteção e segurança, convive-se com o risco associado ao seu uso.

Motivos diversos expõem as pessoas a efeitos indesejados. A utilização de medicamentos em situações não indicadas ou em circunstâncias que desrespeitem os critérios de uso racional pode provocar danos. É comum haver conseqüências como intoxicação.

Ainda que sejam respeitados os critérios de segurança, pode-se deparar com uma RAM (reação adversa ao medicamento), definida como “reação nociva e não-intencional (...), que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas” (1).

Para prevenir ou reduzir os efeitos nocivos manifestados pelo paciente e melhorar as ações de saúde pública, é fundamental dispor de um sistema de farmacovigilância (2). Conforme define a OMS (Organização Mundial de Saúde), farmacovigilância é a “ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (3).

Esta matéria aborda questões relacionadas com os riscos na utilização de medicamentos, precisamente as reações adversas, e apresenta fundamentos teóricos e conceituais básicos de farmacovigilância. Pretende sensibilizar e chamar atenção dos profissionais da saúde e dos profissionais envolvidos na produção e comercialização dos medicamentos para o impacto social e econômico das RAMs.

## Breve histórico da farmacovigilância

Os efeitos nocivos ao uso de medicamentos são conhecidos desde a Antigüidade, porém a farmacovigilância, com caráter institucional, tem seu início após um episódio de fibrilação em uma jovem de 15 anos, decorrente do uso de clorofórmio como anestésico em uma cirurgia de rotina do pododáctilo. Na época, a revista médica britânica *The Lancet* solicitou aos médicos que notificassem morte associada com anestesia. A notificação espontânea se tornou realidade naquele país e hoje é fonte significativa de novas e valiosas informações sobre reações graves pouco conhecidas ou não descritas na literatura (4).

Em 1968, iniciou-se o Programa OMS de Vigilância Internacional de Medicamentos, com o objetivo de acumular e organizar os dados existentes em todo o mundo sobre RAMs. Com a instalação de um sistema de notificação para registro de suspeitas de reações adversas a medicamentos, os países dotados de Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos enviam seus registros ao Centro Colaborador de Uppsala, na Suécia, coordenado pela OMS, que é responsável pela manutenção do Vigibase, base mundial de dados sobre RAMs (2).

Com o decorrer do tempo, a farmacovigilância amplia seu campo de ação, incorporando, além das reações adversas, perda da eficácia, desvios da qualidade e uso indevido ou abuso dos medicamentos.

## A necessidade da farmacovigilância

Para que um medicamento obtenha registro, ato

“Em 1968, iniciou-se o Programa OMS de Vigilância Internacional de Medicamentos, com o objetivo de acumular e organizar os dados existentes em todo o mundo sobre RAMs.”

que autoriza sua comercialização, submete-se a ensaios pré-clínicos - pesquisas realizadas *in vitro* e em animais, para avaliar o perfil físico-químico, toxicológico e teratogênico do fármaco em análise - e ensaios clínicos - pesquisas realizadas em seres humanos, com o objetivo de verificar a eficácia do medicamento, estabelecer a dose segura para sua utilização e detectar a ocorrência de possíveis efeitos indesejáveis (5).

Tais ensaios, entretanto, possuem uma série de limitações. Uma delas consiste na diferença de resposta terapêutica entre animais e seres humanos. Na maioria das vezes, os testes são insuficientes para prever a segurança do medicamento em questão (1).

Considera-se também como limitador o número de indivíduos submetidos aos ensaios clínicos, que chega, no máximo, a cinco mil. A probabilidade de se identificar RAM cuja incidência seja de 1:10.000 é remota, com amostras dessa grandeza (6).

A seguir, temos que a duração dos ensaios é relativamente curta, não retratando as consequências de utilização continuada do medicamento por parte da população, nem possibilitando a identificação de efeitos tardios (7).

Alguns grupos populacionais (crianças, idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, pacientes com disfunções hepáticas ou renais) são excluídos dos estudos, porém, quando o medicamento entra em comercialização, todos esses grupos podem estar expostos (6).

Consideram-se também fatores limitadores: as condições do teste, que diferem das aplicadas na prática clínica (8); a associação medicamentosa, que é uma prática frequente, não considerada em tais estudos (7) e as diferenças étnicas entre as populações que utilizam o medicamento, não avaliadas (6).

Dessa forma, informações sobre reações adversas raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais e interações medicamentosas encontram-se frequentemente incompletas ou indisponíveis (6). Esses dados demonstram a necessidade dos estudos pós-comercialização e a importância da farmacovigilância na monitorização do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica, já que alguns efeitos adversos sérios e raros só são descobertos após vários anos de utilização do produto (9).

### **Tipos, categorias de frequência e critérios de gravidade das reações adversas a medicamentos**

Reações adversas, tradicionalmente, foram separadas entre aquelas que se apresentavam com efeito farmacológico aumentado, também chamadas reações tipo A - aumentada - a partir de uma propos



mnemônica ou dose relacionadas, e aquelas que resultavam de um efeito aberrante, também chamadas reações tipo B - bizarras - não relacionadas à dose.

Reações tipo A tendem a ocorrer com maior frequência e estão relacionadas à dose. São previsíveis e menos graves. Podem ser tratadas simplesmente com a redução da dose do medicamento. Tendem a ocorrer entre indivíduos que apresentem uma destas três características: 1) os indivíduos podem ter recebido dose maior que a que lhes é apropriada; 2) podem ter recebido quantidade convencional do medicamento, mas metabolizá-lo ou excretá-lo de forma mais lenta que o usual, apresentando níveis quantitativos muito elevados; 3) podem apresentar níveis normais do medicamento, porém, por alguma razão, são demasiadamente sensíveis a ele (10).

Em contraste, reações tipo B tendem a ser incomuns,

não relacionadas à dose, imprevisíveis e potencialmente mais graves. Quando ocorrem, frequentemente é necessária a suspensão do medicamento. Elas podem ser conseqüentes do que é conhecido como reações de hipersensibilidade ou reações imunológicas. Também podem constituir reações idiossincráticas ao medicamento ou ser conseqüentes de algum outro mecanismo. Por isso, reações tipo B são mais difíceis de prever, ou mesmo de identificar, e representam o foco principal da farmacoepidemiologia (10).

Com a inclusão de novos tipos de RAMs, atualmente são considerados os tipo A, B, C, D, E, F. Ainda assim, nem sempre é possível classificar uma RAM nessas categorias, uma vez que o mecanismo que leva à sua ocorrência pode não ser conhecido. O quadro seguinte apresenta essa classificação:

### Classificação de reações adversas a medicamentos

Tipo de reação	Mnemônico	Características	Exemplos
A: Relacionado à dose	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comum</li> <li>• Relacionada a um efeito farmacológico da droga</li> <li>• Esperada</li> <li>• Baixa mortalidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efeitos tóxicos: Intoxicação digitalica; síndrome serotoninérgica com ISRSs</li> <li>• Efeitos Colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos</li> </ul>
B: Não relacionado à dose	Bizarro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incomum</li> <li>• Não relacionada a um efeito farmacológico da droga</li> <li>• Inesperada</li> <li>• Alta mortalidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina</li> <li>• Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina)</li> </ul>
C: Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incomum</li> <li>• Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário- adrenal por corticosteróides</li> </ul>
D: Relacionado ao tempo de uso	Atraso (do inglês, <i>delayed</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incomum</li> <li>• Normalmente relacionado à dose</li> <li>• Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol)</li> <li>• Carcinogênese</li> <li>• Discinesia tardia</li> </ul>
E: Abstinência	Fim do uso (do inglês, <i>end of use</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incomum</li> <li>• Ocorre logo após a suspensão do medicamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de abstinência à opiáceos</li> <li>• Isquemia miocárdica (suspensão de â-bloqueador)</li> </ul>
F: Falha inesperada da terapia	Falha	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comum</li> <li>• Relacionado à dose</li> <li>• Frequentemente causado por interação de medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosagem inadequada de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos</li> </ul>

Fonte: adaptado de Edwards; Aronson; 2000 (11).

Quanto à frequência das RAMs, são consideradas as categorias seguintes:

### Classificação das reações adversas quanto à frequência

Muito comum*	>1/10	>10%
Comum (frequente)	>1/100 e <1/10	> 1% e < 10%
Incomum (infrequente)	>1/ 1.000 e <1/100	> 0.1% e < 1%
Rara	>1/ 10.000 e <1/ 1.000	> 0.01% e < 0.1%
Muito rara*	<1/ 10.000	<0.01%

\*Categorias opcionais. Fonte: Uppsala Monitoring Centre, 1991 (12); Meyboom, Egberts; 1999 (13).

Um dos maiores empecilhos para se definir a frequência com que ocorre uma reação adversa é a subnotificação de suspeitas de reações adversas, outro é a incerteza em estimar o número de pacientes que fazem uso do medicamento (denominador).

A avaliação de gravidade de uma reação é, às vezes, subjetiva. Os critérios para definição de gravidade foram definidos pela OMS (12).

Reação adversa grave é um efeito nocivo, que ocorre durante tratamento medicamentoso e pode resultar em morte, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita, efeito clinicamente importante, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente.

O termo “ameaça à vida” se refere a uma reação em que o paciente apresenta risco de morte no momento da ocorrência da reação, não se referindo a uma reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com maior intensidade.

O termo “efeito clinicamente importante” é apropriado quando a reação for perigosa ou requeira intervenção para se prevenirem os outros desfechos descritos na definição.

A reação adversa não-grave é aquela que não se enquadra no conceito de reação adversa grave, descrito acima.

### Como reconhecer as reações adversas?

Os profissionais de saúde são os mais aptos a identificar as reações adversas a medicamentos, devido à sua estreita relação com os pacientes. A participação ativa desses profissionais garante a efetividade da vigilância durante o período de comercialização dos medicamentos (6).

Alguns critérios são úteis para minimizar a dificuldade de reconhecer as RAMs e diferenciá-las dos mecanismos fisiológicos e patológicos de doenças. Deve-se proceder da seguinte maneira: (i) certificar-se de que o paciente utilizou o medicamento prescrito e na dose recomendada; ii) questionar se a RAM suspeita ocorreu após a administração do medicamento; iii) determinar se o intervalo de tempo entre o início do tratamento com o medicamento e o início do evento é plausível; iv) avaliar o que ocorreu com a RAM após a descontinuidade do uso do medicamento e, se reiniciado, monitorar a ocorrência de quaisquer eventos adversos; v) analisar as causas alternativas que poderiam explicar a reação; vi) verificar na literatura e na experiência profissional, a existência de reações prévias descritas sobre essa reação.

“Os profissionais de saúde são os mais aptos a identificar as reações adversas a medicamentos, devido à sua estreita relação com os pacientes.”



### Como notificar suspeitas de RAM?

Todos os profissionais de saúde devem notificar as RAMs, mesmo quando houver dúvidas quanto à sua relação com determinado medicamento (6). A notificação deve ser remetida a instituições de saúde, desde que a instituição tenha profissional designado especificamente para recebê-la, aos centros de vigilância locais ou diretamente ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado da Unidade de Farmacovigilância da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

As reações adversas graves e as reações não-descritas ou pouco conhecidas merecem atenção especial e constituem o principal interesse da farmacovigilância.

O formulário de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento poderá ser preenchido e enviado por meio eletrônico em :

[https://www.anvisa.gov.br/multimedia/Formulario/notifica\\_med.asp](https://www.anvisa.gov.br/multimedia/Formulario/notifica_med.asp). Para preenchimento por escrito, encontra-se disponível no endereço eletrônico:

<http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/>

notificacao\_prof.pdf, e deve ser enviado por fax, pelo número (61) 448-1275, ou pelo correio à Unidade de Farmacovigilância, no seguinte endereço: SEPN 515, bloco B, 2º andar. Ed. Ômega. CEP: 70770-502. Brasília, DF.

### Reações adversas a medicamentos e saúde pública

Apesar do avanço da farmacovigilância no mundo, os efeitos nocivos, conhecidos ou não, de medicamentos comercializados ainda acarretam grande impacto à saúde dos indivíduos. Por esse motivo, torna-se de grande importância a utilização racional de medicamentos.

Podem-se relatar alguns desastres relacionados a reações adversas. A talidomida, sintetizada em 1953, a partir de 1958 passou a ser prescrita e utilizada de forma indiscriminada, principalmente para o tratamento do enjôo matinal de mulheres grávidas. Com isso, provocou numerosos casos de má-formação rara (focomelia) (14). Esse fato representou um marco para a farmacovigilância, pois estimulou a instalação de sistemas de monitorização da segurança de medicamentos e a elaboração

de legislação específica (4,14).

As substâncias fenfluramina e dextrofenfluramina foram proscritas no Brasil mediante a comprovação científica de que podem causar lesões nas válvulas cardíacas (15).

Em 2001, houve a retirada da cerivastatina do mercado mundial por ocorrência de vários casos de rabdomiólise associados ao seu uso (16).

Em outubro de 2001, o Kava-Kava (*Piper methysticum L*), um dos fitoterápicos mais utilizados no mundo para alívio dos sintomas da ansiedade e insônia, considerado inócuo, foi responsável por vinte e cinco casos de hepatotoxicidade na Suíça e Alemanha. Dentre estes, seis foram de insuficiência hepática grave, com, pelo menos, um óbito. Além da insuficiência hepática, o Kava-Kava apresenta interações com diversas substâncias, acarretando outras reações adversas graves (17).

Em 2004, o rofecoxibe, um dos antiinflamatórios mais vendidos no mundo, também teve sua comercialização suspensa no mercado mundial, a partir de dados de estudos clínicos que evidenciaram a ocorrência de eventos cardiovasculares graves, se usado continuamente (18).

As reações adversas a medicamentos refletem de forma negativa na saúde da população e aumentam os gastos com saúde. No ano de 1987, foram notificadas nos EUA, aproximadamente, 12 mil mortes e quinze mil hospitalizações por RAM (19). Um trabalho feito em 1994 estimou que um de cada mil pacientes hospitalizados sofre reação cutânea grave relacionada ao uso de medicamento (20).

Em 1998, as reações adversas a medicamentos foram apontadas como a quarta causa mais freqüente de morte nos EUA, superada apenas por infarto do miocárdio, câncer e acidentes vasculares cerebrais (21). Esses eventos são freqüentemente passíveis de prevenção (22)

Os eventos adversos no campo de medicamentos causaram aumento significativo na duração e custo da hospitalização, com prolongamento de 1,74 dias, em média. Além disso, foi demonstrado aumento no risco de morte de 1,88 ( $p < 0,001$ ) nos pacientes que apresentaram evento adverso, ou seja, cerca de duas vezes maior em relação aos outros pacientes (23).

No Brasil, desde 1994, as estatísticas divulgadas pelo Sinitox, rede nacional de centros de informação toxicológica, evidenciam que os medicamentos ocupam

o primeiro lugar no conjunto dos treze agentes tóxicos considerados pela rede, respondendo, no período de 1993 a 1996, por aproximadamente 27% dos casos de intoxicação registrados no país (24).

A realidade não deixa dúvida quanto à importância de identificar e conhecer as reações adversas a medicamentos, com os objetivos de prevenir e diminuir a morbidade e mortalidade a elas relacionadas. Esse propósito será alcançado com a participação dos profissionais de saúde, dos órgãos de regulação, controle e fiscalização e das empresas envolvidas com a produção e comercialização de medicamentos na monitorização de reações adversas. **F&M**



## Referências Bibliográficas

- (1) WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION *The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products*, 48 p, 2002.
- (2) OMS - ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *La farmacovigilância: garantia de seguridad em el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*, p. 1-6, 2004.
- (3) WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products*. Reino Unido, 2002.
- (4) ROUTLEDGE, P. *150 years of pharmacovigilance. The Lancet*, v. 351, p. 1200-1201, 1998.
- (5) U.S NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *An introduction to clinical trials*. Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct/info/whatis>> acesso em 2/6/05.
- (6) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos*. p. 1-20, 2005.
- (7) CLEOPHAS, T.J.; ZWINDERMAN, A.H. *Limitations of randomized clinical trials. Proposed alternative designs. Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, v. 38, n.12, p. 1217-1223, 2000.
- (8) COLLET, J.P. *Limitations of clinical trials. Rev Prat.*, v. 50(8),p. 833-7, April 15, 2000
- (9) ZAKARIJA, A. ET AL. *Clopidogrel-associated TTP. An update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. Stroke*, n. 35, p. 533, 2004.
- (10) RAWLINS, M.D., THOMAS, H.L. *Mechanisms of adverse drug reactions*. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editores. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. chap. 5, p. 40-59, Londres: Chapman & Hall Medical; 1998.
- (11) EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet*, v. 356, p. 1255 -1259, 7 out. 2000.
- (12) UMC - UPPSALA MONITORING CENTRE. *Definitions*. Setembro 1991. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/defs.html>>
- (13) MEYBOOM, R.H.B; EGBERTS, A.C.G. *Comparing therapeutic benefit and risk. Thérapie*, v. 54, n. 1, p. 29-34, jan./fev.1999.
- (14) DALLY A. *Thalidomide: was the tragedy preventable? The Lancet*, v. 351, p. 1197-1199, 1998.
- (15) BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Proibição e Restrição de Medicamentos - Atos regulatórios Anvisa/MS de 1999 a 2003*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/atos/index.htm#1>>acesso em 2/6/05.
- (16) BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Alertas Federais. Suspensão temporária da comercialização do Lipobay® (cerivastatina)*. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal\\_8.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal_8.htm)> Acesso em 2/6/05.
- (17) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução - RE nº 356, de 28 de fevereiro de 2002, publicada no DOU de 4/3/02*.
- (18) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Alertas Federais. Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm nº 5, de 1º de outubro de 2004 Vioxx® - Retirado do mercado mundial por riscos cardíacos*, disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2004/federal\\_5\\_04.htm](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2004/federal_5_04.htm)> acesso em 2/6/05.
- (19) HELPER, C. D. & STRAND, L. M.. *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. American Journal of Hospital Pharmacy*, n. 47, p. 533-543, 1990.
- (20) ROUJEAU, J.C., STERN, R.S.. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs. New England Journal of Medicine*; v. 331, n. 19, p. 1272-1285, 1994.
- (21) LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA*, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, 15 abr. 1998.
- (22) BATES DW, CULLEN D, LAIRD N, ET AL. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. JAMA*, 274, p. 29-34, 1995.
- (23) CLASSEN, D.C.; PESTOTNIK, S.L.; EVANS, R.S.; LLOYD, J.F.; BURKE, J.P. *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. JAMA*, v. 227, n.4, p. 301-306, 1997.
- (24) BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R. *Impacto dos medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil. Cadernos de Saúde Pública*, v.15, n.4, 1999.



■ **Patrícia Mandali de Figueiredo** é especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **José Romério Rabelo Melo** é especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Alessandra Alves da Costa** é assessora técnica da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Marcia Santos Nogueira** é consultora técnica da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Licenciada em Letras e especialista em saúde pública e vigilância sanitária pela Universidade de Brasília.



■ **Fernanda do Carmo Santa Cruz** é especialista em regulação e vigilância sanitária da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).



■ **Tamara Pereira de Araújo Góes** é consultora técnica da UFARM/GGMED/ANVISA (Unidade de Farmacovigilância da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária).