

## REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

José Gilberto Pereira

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) <sup>1-3</sup>.

Reação adversa a medicamento também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento <sup>1</sup>.

Reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson <sup>4,5</sup> que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis.

As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado e dependem da dose empregada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser tratadas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco <sup>2,4,6,7</sup>.

As reações do tipo B caracterizam-se por serem totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e sendo observadas freqüentemente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes <sup>2,4,6,7</sup>.

Esta classificação tem sido gradualmente estendida e denominada por outras letras do alfabeto, incluindo tipo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada), e tipo F (reações que produzem falhas terapêuticas) <sup>5</sup>.

As conseqüências às reações adversas a medicamentos são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como hospitalização, incapacitação ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos, e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das hospitalizações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos e mais. Alguns estudos mostraram que cerca de 4% das admissões hospitalares nos Estados Unidos são devidas a RAM e que 57% destas reações não são reconhecidas no momento da admissão. Somando-se pacientes com RAM sérias que exigem hospitalização àqueles com RAM ocorridas durante a hospitalização atinge mais de 2,2 milhões de pessoas por ano, 6.000 pacientes, por dia. Nas duas situações, segundo o consenso de vários pesquisadores, em 32% a 69% essas reações são previsíveis <sup>8,9</sup>.

Na Europa, estima-se que 3% a 8% das admissões hospitalares são conseqüentes de RAM. Esse número pode chegar a 17% quando se trata de paciente

idoso. Já a incidência de RAM em pacientes hospitalizados atinge a casa dos 20%<sup>10</sup>. Na Inglaterra, verificou-se que 6,5% das emergências hospitalares e 38.000 admissões hospitalares anuais ocorreram em consequência de RAM<sup>11</sup>. Revisões sistemáticas e metanálises recentes estimam que a taxa de mortalidade devida a RAM, na população geral, é em torno de 0,15%<sup>12</sup>.

No Brasil, em 2000, identificou-se a ocorrência de 25,9% de RAM em pacientes admitidos num hospital terciário, sendo que em 19,1% a reação foi causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência hospitalar<sup>13</sup>.

As RAM são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, virtualmente impossível face as dificuldades em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. A variabilidade da gravidade, as variedades de medicamentos pelos quais são causadas e os sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo bastante complexo<sup>14</sup>.

O primeiro passo para se identificar uma suspeita de RAM é distingui-la dos erros de medicação. Estes consistem em desvios no processo da medicação, incluindo erros de prescrição, transcrição da prescrição, dispensação, administração ou monitoramento. Todavia, RAM advindas de erros de medicação acontecem e são consideradas previsíveis<sup>15</sup>.

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e validação de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta frente à cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames laboratoriais ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos<sup>16</sup>.

Outra abordagem na identificação de RAM refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve à moderada são geralmente encontradas durante a realização dos Ensaios Clínicos, já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência destas ocorre principalmente no pós-registro, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados. Uma RAM grave é designada pela intensidade que a mesma ocorre, enquanto que a de natureza séria diz respeito aos possíveis desfechos da reação, determinado o quanto ameaçadora e fatal ela pode ser, ou pelo poder de produzir seqüelas incapacitantes no paciente<sup>14</sup>.

As reações sérias normalmente apresentam-se em sítios dermatológicos e hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. Sendo o que mais preocupa sobre esses tipos de reações é que não se pode prever a ocorrência das mesmas, tornando-as potencialmente ameaçadoras. Dessa forma, a maneira de preveni-las seria não administrar o medicamento<sup>15</sup>.

A máxima *primum no nocere* (em primeiro lugar não causar dano) fundamenta o que na atualidade se denomina relação benefício-risco terapêutico, e implica o uso racional dos medicamentos. A partir do conhecimento e das evidências, a decisão clínica torna-se mais reflexiva e assertiva, de maneira a buscar maiores níveis de segurança para o paciente por ocasião das intervenções terapêuticas<sup>17</sup>.

Todo o escopo do monitoramento internacional pós-registro dos fármacos tem sede no *Uppsala Monitoring Centre* da Organização Mundial da Saúde. É para este centro que seguem as notificações de ocorrências de RAM originadas nos 68 países membros. O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está localizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mais especificamente na

Gerência de Farmacovigilância. O Sistema encontra-se em processo de implementação e vem utilizando algumas estratégias de expansão como a Rede de Hospitais Sentinela e o Programa de Farmácias Notificadoras<sup>18</sup>.

Em apoio ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM) e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT) são serviços apropriados ao suporte das ações de monitorização de medicamentos e reações adversas, entre outras. Atuando, segundo as características de cada um, como fonte de informação farmacológica, terapêutica e toxicológica atualizada, objetiva, oportuna e independente, e de assistência toxicológica, com base na literatura científica internacionalmente reconhecida<sup>19</sup>.

O CNMM está apto a receber as notificações de RAM provenientes de todo território nacional. No entanto, para que o Sistema se concretize, são necessários sensibilização e reconhecimento pelos profissionais da Saúde da importância e do impacto de se consolidar dados sobre RAM, e conseqüentemente a integração desses profissionais ao Sistema<sup>18</sup>.

A notificação de suspeita de RAM é voluntária, portanto, sua prossecução depende totalmente do interesse e da responsabilidade do profissional com relação ao paciente atendido e com a saúde da coletividade. As autoridades sanitárias orientam para que sejam notificadas ao menos as RAM ocorridas com medicamentos recém-introduzidos no mercado, ou ainda que sejam fatais, ameaçadoras, incapacitantes, que resultem em hospitalização ou aumento de permanência hospitalar, que determinem anomalias congênitas, ou sejam clinicamente severas<sup>12,15</sup>.

Ainda, retornando à questão da relação benefício-risco do uso de medicamentos, se torna evidente que a consolidação no Sistema, das RAM ocorridas no país, pode subsidiar decisões para alterações de bulas, restrições de uso e até a retirada de medicamentos do mercado ou mudança da categoria de venda destes produtos pela autoridade sanitária reguladora<sup>3,18</sup>.

Voltando-se para o arsenal farmacoterapêutico empregado no país, verifica-se que vários medicamentos, cuja venda foi condenada em outros países, são comumente utilizados por nossa população. E que, embora, evidências científicas apontem para a retirada desses medicamentos do mercado, ainda assim se faz necessário que dados farmacoepidemiológicos de caráter local sejam fornecidos pela rede de saúde, tendo em vista melhorar a eficiência da regulação de medicamentos no país. Dessa forma, pode-se contribuir para que os medicamentos utilizados pela sociedade brasileira sejam eficazes e seguros.

---

## Referências

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct; 356(9237): 1255-9.
2. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos [in Portuguese]. In: Gomes MJVM, Moreira AM. Org. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2001:125-45.
3. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento [in Spanish]. In: Laporte JR, Tognoni G. eds. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1993: 99-100.
5. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions (dose relatedness, timing, and patient susceptibility) (Education and Debate). *BMJ* 2003 Nov 22; 327: 1222-25.

6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 Apr 15; 279:1.200-05.
7. Lee A, Thomas SHL. Adverse drug reactions. In: Walker R, Edwards C. eds. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2003:33-46.
8. Public Citizen's Health Research Group. Adverse drug reactions: how serious is the problem and how often and why does it occur. [Cited Jun 02 2007]. Available from: <[http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op\\_id=4](http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=4)> .
9. Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Mar; 45(3):301-8.
10. Pirmohamed M. Adverse drug reactions: a preventable problem. *Clin Pulse*, 2004; 68:63-7.
11. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57(2):121-6.
12. British Medical Association. Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals. London: BMA Board of Science; 2006.
13. Camargo, AL. Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário [in Portuguese]. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre; 2005.
14. Ghandi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care* 2000; 12(1):69-76.
15. Australian Department of Health and Age Care. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Sidney: TGA; 2000.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 46:239-45.
17. Dukes MNG. Foreword. In: Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15<sup>th</sup> ed. Amsterdarn: Elsevier; 2006.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Farmacovigilância*. [cited Dec 13 2007]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>
19. II Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos, 2007, Florianópolis. Os Centros de Informação sobre Medicamentos e os Centros de Informação e Assistência Toxicológica como estratégias para o uso racional de medicamentos: desafios para a informação confiável e independente [in Portuguese]. Oficina Pré-Congresso. Anais eletrônicos [CD-ROM]. Florianópolis: Ministério da Saúde/ANVISA/OPS-OMS/UFSC; 2007.