

# **FOLHA INFORMATIVA FARMACOTERAPÊUTICA**

Formatada: Português (Portugal)

**CINFARMA – Centro de Informação Farmacêutica do Departamento de  
Farmacovigilância, DNME/MINSA**

**ANO 0 N.º 4**

**Outubro a Dezembro de 2014**

## **MENSAGEM DE ABERTURA**

Todo o nosso esforço tem um único objectivo: proporcionar-lhe, a si e à sua família, melhores dias. Com o seu apoio e amizade atingimos grandes metas, e outras nos esperam. Sentimo-nos realizados com a sua alegria, prosperidade e felicidade, bem como com a valorização da nossa profissão.

Nós acreditamos que é preciso acreditar.

Nós acreditamos que só acreditando é possível construir.

Nós acreditamos que só construindo conseguiremos vencer.

Nós acreditamos na nossa profissão. Em si.

Por isso, apresentamos-lhe mais um feito farmacêutico que gostaríamos que fizesse parte do seu quotidiano laboral, para a sua actualização profissional. Pedimos-lhe que contribua para a sua melhoria.

Esta folha farmacoterapêutica estará sempre presente nesta sua Revista da OFA.

Abrace esta causa.

O Director Nacional

## **O IMPACTO DAS REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS NOS SERVIÇOS DE SAÚDE**

### **INTRODUÇÃO**

As reacções adversas associadas à utilização de medicamentos e de outros produtos de saúde podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. Vários estudos documentam que a morbilidade e mortalidade associadas aos medicamentos são comuns e consomem recursos, embora sejam frequentemente passíveis de prevenção. São várias as referências bibliográficas que indicam estimativas da incidência de reacções adversas medicamentosas (RAM) tanto

na comunidade como em doentes hospitalizados. Os resultados destes estudos nem sempre são concordantes, sendo necessário fazer uma avaliação crítica das respectivas metodologias e da qualidade dos dados. No entanto, e apesar das suas limitações, estes estudos revelam resultados surpreendentes nalguns aspectos e que não podem ser ignorados por nenhum profissional de saúde. Em 1994, nos EUA, estimou-se que a morte de 106 000 doentes hospitalizados (IC 95%, 76 000 - 137 000) se deveu a RAM (a incidência global de RAM graves foi de 6,7%, intervalo de confiança de 95%: 5,2% - 8,2%; e a incidência de RAM fatais foi de 0,32%, intervalo de confiança de 95%: 0,23% - 0,41%). **As RAM constituíram, assim, a quarta e sexta causas de morte naquele ano.** Mesmo que fosse utilizado o limite de confiança inferior de 76 000 mortes, estimou-se que as RAM constituem a sexta causa de morte nos EUA, após as doenças cardiovasculares (743 460), cancro (529 904), AVC (150 108), doença pulmonar (101 077) e acidentes (90 523). Desta forma, as RAMs posicionaram-se à frente da pneumonia (75 719) e da diabetes (53 894). Por outro lado, quando é utilizado o valor médio de 106 000 mortes, estima-se que as RAMs possam constituir a quarta causa de morte, após as doenças cardiovasculares, cancro e AVC (Lazarrou, Pomeranz e Corey, 1998). Este estudo foi efectuado por meta-análise de 39 estudos prospectivos efectuados nos EUA ao longo de um período de trinta e dois anos. <sup>(1,3)</sup>

As reacções adversas medicamentosas são muito comuns na prática médica diária. Um estudo francês que envolveu 2067 adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 67 anos, que frequentaram um centro de saúde para a efectivação de um rastreio, referiu que 14,7% dos doentes forneceram histórias fiáveis de reacções adversas a um ou mais medicamentos (Vervloet e Durham, 1999). <sup>(1,3)</sup>

Num estudo suíço com 5568 doentes hospitalizados, 17% tiveram reacções adversas aos medicamentos (Vervloet e Durham, 1999). Outros investigadores referem ainda que as RAM ocorrem em entre 10% a 20% dos doentes hospitalizados (Pirmohamed et al., 1998), podendo, inclusivamente, atingir 35% destes doentes (Dormann e Muth-Selbach, 2000). Apesar de os resultados terem de ser analisados com alguma circunspeção devido à heterogeneidade dos estudos, estes dados sugerem que as RAMs representam um importante assunto do ponto de vista clínico e da saúde pública. <sup>(2,3)</sup>

Comentado [S1]: Não tenho a certeza quanto ao sentido da frase original, peço confirmação.

## **REACÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS - RAM**

Os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças e trazer benefícios sociais e económicos. Por outro lado, podem aumentar os gastos com saúde pública se utilizados irracionalmente e/ou levar à ocorrência de reacções adversas a medicamentos, trazendo um impacto negativo considerável na saúde da população (Pfaffenbach, Carvalho e Bergsten-Mendes, 2002).

Essas reacções constituem um importante problema na prática do profissional de saúde. Sabe-se que são causas significativas de hospitalização, contribuindo para o aumento do tempo de permanência hospitalar e afectando negativamente a qualidade de vida do paciente. Por outro lado, aumentam os custos, podendo, também, atrasar os tratamentos, uma vez que podem assemelhar-se a enfermidades (Gomes e Reis, 2000). Além disso, podem levar ao óbito ou provocar lesões irreversíveis (Tognoni e Laporte, 1989).

A Organização Mundial de Saúde – OMS (BRASIL, 2005b) define Reacção Adversa a Medicamento – RAM como:

“Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade” (p. 42).

O termo “eventos adversos” é mais amplo do que as RAMs e inclui, além destas, os efeitos nocivos produzidos por erros de medicação.

Os eventos adversos são entendidos como agravos à saúde de um usuário que podem estar presentes durante o tratamento com um produto farmacêutico, podendo ser erros de medicação, desvio de qualidade dos medicamentos, reacções adversas a 10 medicamentos (RAMs), interacções medicamentosas e intoxicações (Rosa e Perini, 2003) <sup>(4)</sup>.

## **CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

As reacções adversas associadas a medicamentos podem ser classificadas de acordo com seu mecanismo de acção, quanto à causalidade e à severidade. Algumas classificações são mais usadas actualmente, consoante delineado na sequência:

### **A) Classificação quanto ao mecanismo de acção <sup>(5)</sup>**

- Reacção tipo A: reacção mais comum e menos séria em consequência de uma acção e um efeito farmacológico excessivos, porém, considerados normais aquando da administração de um fármaco nas doses terapêuticas usuais. Pode associar-se esse efeito às quantidades de fármaco administradas e libertadas, a variações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção, à variabilidade na sensibilidade do receptor ou aos mecanismos homeostáticos que condicionam o efeito farmacológico. Geralmente, esse tipo de reacção é dependente da dose, desaparecendo com a respectiva redução.
- Reacção tipo B: incomum e potencialmente mais séria, não esperada pelas propriedades farmacológicas do medicamento utilizado em dose terapêutica usual, estando o organismo do paciente sem alterações quanto à absorção, ao metabolismo, à distribuição e à excreção do fármaco administrado. Requer a suspensão do fármaco.
- Reacção tipo C: relacionada com a frequência basal de doenças. Com evolução rápida de casos e resultante de tratamentos medicamentosos prolongados.

### **B) Classificação quanto à causalidade <sup>(6)</sup>**

- **Definida:** evento clínico em que se incluem anormalidades em testes de laboratório que ocorre num espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta à

retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível e o evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) quando necessário. <sup>7</sup>

- **Provável:** evento clínico em que se incluem anormalidades em testes de laboratório que se apresenta num período de tempo razoável de administração do medicamento. É improvável que se atribua à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas e apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do medicamento (*dechallenge*). São dispensáveis dados sobre a reintrodução para completar esta classificação.
- **Possível:** evento clínico em que se incluem anormalidades em testes de laboratório que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença de base ou pelo uso de outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem não estar presentes ou ser obscuras.
- **Condicional/não classificada:** evento clínico em que se incluem anormalidades em testes de laboratório com relato de reacção adversa, sobre o qual são necessários mais dados para uma avaliação adequada ou que ocorre quando os indicativos adicionais estão sob análise.
- **Não acessível/ não classificável:** evento clínico que sugere uma reacção adversa não passível de avaliação porque os dados são insuficientes ou contraditórios, e que não pode ser completada ou verificada.

### C) Classificação quanto à severidade <sup>(6)</sup>

- **Leve:** não requer tratamentos específicos ou antídotos; não é necessária a suspensão do fármaco.
- **Moderada:** exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.
- **Grave:** potencialmente fatal, requer a suspensão da administração do medicamento e tratamento específico da reacção adversa, assim como a

hospitalização ou o prolongamento da permanência de pacientes institucionalizados.

- **Fatal:** contribui directa ou indirectamente para a morte.

## **REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS E OS FACTORES PREDISPONENTES**

Alguns factores podem favorecer a ocorrência de reacções adversas. Eles podem estar relacionados com as propriedades do próprio fármaco ou com as características do paciente, tais como idade, género, algumas patologias associadas e a polifarmácia. Pela frequente previsibilidade das RAM, é importante que o médico esteja atento para a sua existência aquando da prescrição.

O factor idade torna os indivíduos acima de 60 anos e os de menos de 13 anos mais susceptíveis à ocorrência de RAM. <sup>8,9,10</sup> Katzung<sup>11</sup> refere que a incidência global dessas reacções na população geriátrica é, pelo menos, duas vezes maior do que a observada na população mais jovem. Estudos realizados em hospitais de atendimento de patologias cardiovasculares e universitários na França<sup>12,13</sup> encontraram incidência de 2,2 a 3,2% de internamentos hospitalares relacionados com RAM, sendo mais elevada nos mais idosos. <sup>12</sup>

Um estudo realizado na Holanda revelou que 12% dos pacientes idosos foram internados possivelmente por essas reacções. <sup>14</sup>

Outro estudo retrospectivo de 96 prontuários médicos demonstrou uma frequência de 32,1% de alterações referentes à terapêutica farmacológica, do total de complicações iatrogénicas em pacientes idosos hospitalizados. <sup>15</sup>

Pode atribuir-se essa vulnerabilidade dos indivíduos idosos às deficiências orgânicas acumuladas com o passar do tempo, que podem resultar em alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. <sup>10,11</sup>

Em relação ao género, as mulheres são, segundo Wiffen et al.,<sup>16</sup> mais susceptíveis ao aparecimento de RAM, independentemente de interacções medicamentosas, polifarmácia e idade, sendo a probabilidade de sua ocorrência duas vezes maior do que no género masculino. Pfaffenbach et al.<sup>19</sup> obtiveram como resultado de seu estudo o facto de que 88,8% dos pacientes com RAM eram do género feminino. Heineck et

al.<sup>20</sup> sugerem que a predominância de RAM nas mulheres pode estar associada ao uso de alguns medicamentos, como anticoncepcionais orais durante vários anos, assim como de fenilbutazona, cloranfenicol e bloqueadores neuromusculares.

As variações relacionadas com a raça e as características genéticas, como os padrões de metabolização enzimática, receptores e transportadores celulares de compostos químicos, estariam associadas à capacidade de resposta individual de eficácia e toxicidade a determinados fármacos.<sup>20</sup>

Um exemplo é o fenómeno do polimorfismo genético (mutações estáveis do *deoxyribonucleic acid*), que produz fenótipos de metabolizadores “lentos” ou “rápidos” para numerosos medicamentos, tais como a isoniazida, a hidralazina e a dapsona. Neste caso específico, a acetilização lenta é associada a um maior risco de reacções adversas.<sup>10</sup>

Os indivíduos que apresentam doenças e condições clínicas associadas, como alterações nas funções hepáticas e renais, estão mais susceptíveis às RAM.

Fígado e rins são responsáveis, respectivamente, pelo metabolismo e excreção dos medicamentos. E, por vezes, soma-se a isto a hepatotoxicidade e/ou nefrotoxicidade dos próprios medicamentos. O rim é menos afectado pelos efeitos tóxicos, já que alguns metabólitos são excretados de forma inactiva.<sup>22</sup>

Deve, também, considerar-se que, pelas suas alterações fisiológicas e farmacocinéticas particulares, o uso de medicamentos nas gestantes e nutrizas pode ter repercussões no feto e no lactante, ocasionando RAM.

As alterações na conduta terapêutica, no comportamento e no estilo de vida são mais acentuadas à medida que avança o processo de envelhecimento dos indivíduos.<sup>11</sup>

A alteração na conduta terapêutica, como o número de fármacos prescritos e consumidos (polifarmácia), faz aumentar a ocorrência de reacções adversas de aproximadamente 10,0%, quando o paciente toma apenas um fármaco, para quase 100,0%, quando são utilizados dez medicamentos.<sup>11</sup>

A prevalência de RAM em estudo comunitário, na faixa etária 75 - 85 anos, foi maior entre os usuários de três medicamentos, em comparação com os que consumiram apenas um ou dois fármacos.<sup>17</sup>

A mudança de comportamento na população idosa, como, por exemplo, relativamente ao abuso de álcool concomitantemente com fármacos, aumenta o risco de RAM por interacções medicamentosas. Uma publicação em Washington relatou que o abuso de álcool combinado com o uso de medicamento prescrito legalmente é um sério

problema de saúde entre os americanos mais velhos. Esta “epidemia invisível” afecta até 17,0% da população idosa ( > 60 anos) da América. <sup>18</sup>

Alguns autores atribuem esta mudança comportamental à perda de um cônjuge (morte ou divórcio), à aposentadoria (redução de renda), ao crescimento nos gastos em consequência de doença ou outra mudança de vida. <sup>11,18</sup>

Também é abordada a automedicação, favorecida pela venda livre de medicamentos, pela ingestão indevida de fitoterápicos, suplementos e remédios caseiros, <sup>21</sup> considerados pela população desinformada como tratamentos “naturais” e isentos de efeitos. Esse emprego não racional pode ser responsável por interacções medicamentosas e consequente aumento de reacções adversas a essas substâncias. <sup>16,10</sup>

Por fim, alguns grupos farmacológicos são reconhecidamente responsáveis pela ocorrência de reacções adversas. É conhecida a relação entre as arritmias cardíacas e o uso dos digitálicos; a hipoglicemia em pacientes recebendo insulina, e as hemorragias em pacientes que recorrem a anticoagulantes. <sup>22</sup>

## **CONCLUSÃO E REFLEXÃO FINAL**

As reacções adversas associadas à utilização de medicamentos e outros produtos de saúde podem ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até mesmo a morte. Vários estudos documentam a frequência da morbidade e mortalidade associadas aos medicamentos, assim como o facto de consumirem recursos e serem normalmente passíveis de prevenção. Os profissionais de saúde e, em particular, os médicos precisam de pensar em RAM quando encontram sintomas inesperados nos seus doentes. No processo de diagnóstico diferencial é necessário ter em conta as possíveis interacções fármaco-doença, fármaco-fármaco, fármaco-dispositivo médico e fármaco-alimentos. Os doentes devem ser questionados acerca dos medicamentos que costumam utilizar, quer sejam medicamentos de prescrição, medicamentos não sujeitos a receita médica ou suplementos dietéticos. O grande número de fármacos disponíveis no mercado, o elevado consumo de medicamentos pela população e a utilização de «medicinas alternativas» farmacologicamente activas aumentam a probabilidade de ocorrência de RAM.



As RAM representam uma parte significativa dos gastos médicos, sendo consideradas um problema de saúde pública mundial. A prática da farmacovigilância tornou-se, então, imprescindível.

Para tentar reverter esse quadro, as intervenções educativas junto dos profissionais de saúde são importantes, pois elevam os números e relevâncias das notificações espontâneas de RAM (Vaz et al., 2011).

### **FONTES BIBLIOGRÁFICAS**

1. Burke, L., Kennedy, D., Hunter, J. - Spontaneous reporting in the United States. In *Pharmacoepidemiology: an introduction*. Cincinnati: Harvey Whitney Books Company, 1998.
2. U.M.C. - The Erice Declaration. Sweden: Uppsala Monitoring Centre. [www.who.pharmasoft.se/publ.htm](http://www.who.pharmasoft.se/publ.htm) (14-09-1999).
3. GOMES, SMM. - Notificação de reacções adversas medicamentosas: sua relevância para a saúde pública. VOL. 19, N.º 2 - JULHO/DEZEMBRO 2001.
4. Salviano, L.H.- Avaliação do Nível de Informação dos Profissionais de Saúde da Família acerca das Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância. Fortaleza; Brasil: 2008.
5. Rawlins, M.D., Thompson, J.W. - Mechanisms of adverse drug reactions. In Davies D.M., organizador. *Textbook of adverse drug reactions*. 4th ed., Oxford: Oxford University Press; 1991. p.18-45.
6. World Health Organization (WHO). *Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reactions*. Geneva: WHO; 2002.
7. Capellà, D, Laporte, JR. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. - *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo – Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco; 1989. cap. 6, p. 115 – 24.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Câmara dos Deputados (CDD). Lei nº. 8.069, de 13 de julho de 1990. Estatuto da criança e do adolescente. Brasília: Coordenação de Publicações; 2000.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Lei n.º 2.528, de 19 de outubro de 2006. Estatuto do idoso. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
10. Heineck, I, Camargo, AL, Ferreira, MBC. Reações adversas a medicamentos. In: Fuchs, FD, Wannmacher, L, Ferreira, MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3.ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 73-85-67
11. Katzung, BG. Aspectos especiais da farmacologia geriátrica. In: Katzung, BG. Farmacologia básica & clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. cap. 61, p. 844-51.
12. Bordet, R, Gautier, S, Le Louet, H, Dupuis, B, Caron, J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001; 56:935-41.
13. Pouyanne, P, Haramburu, F, Imbs, JL, Bégaud, B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320(7241):1036.
14. Mannesse, CK, Derkx, FHM, De Ridder, MAJ, Man in 't Veld' AJ, Van der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29(1): 35-9.
15. Carvalho-Filho, ET, Saporetti, L, Souza, MAR, Arantes, ACLQ, Vaz, MYKC, Hojaiji, NHSL, et al. Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados. *Rev Saúde Pública* 1998 fev; 32(1): 36-42.
16. Wiffen, PJ, Gill, M, Edwards, J, Moore, A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra*, June 2002. [acesso 2007 Jul 27]. Disponível em: <http://www.ebandolier.com>.
17. Stuck, AE, Beers, MH, Steiner, A, Aronow, HU, Rubenstein, LZ, Beck, JC., Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med*. 1994; 154(19): 2195-200.
18. Substance abuse: older adults at serious risk, 1998. [online]. [acesso 2007 jul 25]. Disponível em: <http://www.jointogether.org/news/research/pressreleases/1998/substance-abuse-older-adults.html>

19. World Health Organization (WHO). The use of essential drugs. Seventh report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1997 (WHO Technical Report Series, no. 867).
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Uso racional de los medicamentos. Informe de la Conferencia de Expertos; 1985, Nov 25-29; Nairobi, Kenia. Ginebra: OMS; 1986.
21. Pfaffenbach, G., Carvalho, O.M., Bergsten-Mendes, G., Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev. Assoc. Med. Bras., 2002; 48(3): 237-41.
22. Bisson MP. Farmácia clínica & atenção farmacêutica. São Paulo: Medfarma; 2003. p. 43-292.

Formatada: Inglês (Estados Unidos)

.....  
**DIRECÇÃO TÉCNICA**

Dr. Boaventura Moura - Director Nacional de Medicamentos e Equipamentos

**CONSELHO REDACTORIAL**

Dra. Isabel Margareth Malungue - Chefe de Departamento Nacional de Farmacovigilância e Remédios Tradicionais

Dra. Maidel Fuentes (Assessora Cubana)

Dr. José Chocolate Lelo Zinga - Chefe do Centro de Informação Farmacêutica