

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Este texto integra o livro **Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**, de M.J.V.M. Gomes & A.M.M.Reis (organizadores). 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. Cap.7, p.125-146

Sérgia Maria Starling Magalhães

Professora do Depto de Farmácia Social -Faculdade de Farmácia-UFMG
Doutora em Química Orgânica, Farmacêutica

Wânia da Silva Carvalho

Professora do Depto de Farmácia Social -Faculdade de Farmácia-UFMG
Mestre em Fisiologia, Farmacêutica

Ítens do texto:

- > Introdução
- > Classificação e mecanismos de produção de reações adversas
- > Classificação das reações adversas de acordo com a gravidade
- > Classificação de reações adversas de acordo com a casualidade
- > Fatores que predisõem a Reações Adversas a Medicamentos(RAM)
- > Extremos de idade
- > Gêneros
- > Gestantes
- > Patologias
- > Hipersensibilidade
- > Variabilidade Genética
- > Polimedicação
- > O diagnóstico de Reações Adversas
- > Diagnóstico Clínico e laboratorial das RAM
- > Prevenção e Tratamento das Reações Adversas a Medicamentos
- > Prevenção
- > Referências bibliográficas

Introdução

- > início

As reações adversas a medicamentos constituem um problema importante na prática do profissional da área da saúde. Sabe-se que essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, de óbito. Além disso, elas afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico, aumentam custos, podendo também atrasar os tratamentos, uma vez que podem assemelhar-se à enfermidades^{7,31}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido reação adversa a medicamentos (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"^{2,6,8}.

Assim, não são consideradas reações adversas a medicamentos os efeitos adversos que aparecem depois de doses maiores do que as habituais (acidentais ou intencionais).

De acordo com Laporte e Capellá, 1989, os termos "reação adversa", "efeito indesejável" e "doença iatrogênica" são equivalentes e corresponde ao conceito anterior. No entanto, diversos termos são empregados provocando confusões resultantes da própria dificuldade conceitual e de problemas de traduções.

Na literatura encontramos os termos "side effects", "secondary effects", "adverse reactions", "untoward reactions", "unwanted reactions", "drug induced diseases" e outros, variedade de termos normalmente mal utilizados em inglês, que leva quase sempre a uma má utilização em outros idiomas⁴².

Independente do termo, deve-se diferenciar deste conceito o de evento adverso, considerado uma injúria sofrida pelo paciente resultante de erros no uso de medicamentos e que resultam em falha terapêutica. O evento pode ser devido a vários fatores relacionados com o tratamento: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto e outros. Deve-se lembrar que uma superdose de medicamento não poderia ser considerada como uma reação adversa de acordo com a definição, mas pode ser considerada um evento adverso^{2,24}. Complicações ou alguns eventos não previstos na admissão hospitalar, relacionados à assistência médica, de enfermagem ou de outras áreas de suporte, que ocorrem com o paciente durante a internação, são considerados também como evento adverso.

CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DE PRODUÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS

> [Início](#)

É difícil fazer uma classificação das reações adversas conforme o seu mecanismo de produção, uma vez que considerações relevantes sobre mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (do tipo de lesão anatômica, bioquímica, funcional, da localização da lesão, do subgrupo da população afetada) se sobrepõem⁶. Uma classificação que auxilia o entendimento dos principais mecanismos de produção seria a que propõe seis diferentes tipos de reações indesejáveis:

1. Superdosagem relativa – Quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas mas apesar disso suas concentrações são superiores às habituais, fala-se em superdosagem relativa. Dois exemplos ilustram bem esse conceito: a maior incidência de surdez entre pacientes com insuficiência renal tratados com antibióticos aminoglicosídeos e a intoxicação digitalica em paciente com insuficiência cardíaca tratados com doses usuais de digoxina, uma vez que este paciente pode apresentar hipocalcemia concomitante ou uma reduzida massa muscular, ou ainda, apresentar a função renal diminuída o que diminui a excreção do glicosídeo. Ambas as situações se devem à alterações funcionais, que podem aumentar o risco de concentrações elevadas do fármaco no organismo^{6,11}.
2. Efeitos colaterais – São os inerentes à própria ação farmacológica do medicamento, porém, o aparecimento é indesejável num momento determinado de sua aplicação. É considerado um prolongamento da ação farmacológica principal do medicamento e expressam um efeito farmacológico menos intenso em relação à ação principal de uma determinada substância. Alguns exemplos: o broncoespasmo produzido pelos bloqueadores β -adrenérgicos, o bloqueio neuromuscular produzido por aminoglicosídeos, sonolência pelos benzodiazepínicos, arritmias cardíacas com os glicosídeos^{6,11,42}.
3. Efeitos secundários – São os devidos não à ação farmacológica principal do medicamento, mas como consequência do efeito buscado. Por exemplo, a tetraciclina, um antimicrobiano de ação bacteriostática poderá depositar em dentes e ossos, quando utilizada na pediatria, estas deposições podem descolorir o esmalte dos dentes decíduos assim como dos permanentes. A deposição óssea pode provocar redução do crescimento ósseo^{6,36}.
4. Idiosincrasia – Reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático. Em geral considera-se que as respostas idiosincrásicas se devem ao polimorfismo genético. Um exemplo seria a anemia hemolítica por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), um traço herdado na forma recessiva ligada ao sexo, esse tipo de anemia pode acontecer, por exemplo, em determinados indivíduos que utilizam a droga antimalárica primaquina. Esta droga é bem tolerada pela maioria dos indivíduos, no entanto, em 5 a 10% dos negros do sexo masculino, a droga causa hemólise, que conduz a grave anemia³⁹.
5. Hipersensibilidade alérgica – Para sua produção é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de reação de intensidade claramente não relacionada com a dose administrada. Um exemplo seria a hipersensibilidade

do tipo I- anafilaxia, uma resposta súbita e potencialmente letal, provocada pela liberação de histamina e de outros mediadores. As principais características incluem erupções urticariformes, edema dos tecidos moles, broncoconstricção e hipotensão³⁹.

6. Tolerância – É fenômeno pelo qual a administração repetida, contínua ou crônica de um fármaco ou droga na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para poder manter os efeitos na mesma intensidade. A tolerância é um fenômeno que leva dias ou semanas para acontecer. Exemplo, tolerância produzido pelos barbitúricos reduzindo seu efeito anticonvulsivante ³⁹.

Esta classificação não tem muita aplicabilidade clínica e epidemiológica. Alguns efeitos de importância clínica e sanitária são difíceis de serem enquadrados nesta classificação, sendo a teratogenia, um bom exemplo⁶.

De acordo com alguns autores⁴², a classificação proposta por Rawlins e Thompson, é considerada a mais adequada e tem sido a mais empregada ⁴². Segundo ela, as reações adversas produzidas por medicamentos poderiam subdividir-se em dois grandes grupos: as que resultam de efeitos farmacológicos normais, no entanto aumentados, essas reações seriam o resultado de uma ação e um efeito farmacológico exagerado de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais (tipo A). E as reações que possuem efeitos farmacológicos totalmente anormais e inesperados (bizarras), ainda que considerando as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais (tipo B)^{6,11,41,42}.

As reações do tipo A são farmacologicamente previsíveis, geralmente dependem da dose, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se as doses. São reações produzidas por mecanismos de superdosagem relativa, efeito colateral, citotoxicidade, interações medicamentosas, alterações na forma farmacêutica^{11,41,42}.

As do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, nem dose-dependentes, têm incidência e morbidade baixas, e sua mortalidade pode ser alta. Devem ser tratadas com a suspensão do fármaco e são produzidas por mecanismos de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e até mesmo por alterações na formulação farmacêutica^{11,41,42}.

Alguns exemplos de reações do tipo A : O efeito colateral, que é caracterizado por um prolongamento do efeito farmacológico da droga, tais como: hemorragia com os anticoagulantes, hipoglicemia com antidiabéticos, sonolência produzida por ansiolíticos, hipotensão com antihipertensivos⁴¹. Existem situações nas quais o efeito indesejável parece, a princípio, não estar relacionado com a ação farmacológica básica do fármaco, mas corresponde, na verdade, a uma consequência direta dessa ação principal. É o caso do sangramento gástrico produzido pela aspirina. Na maioria dos casos, esse tipo de efeito indesejável é reversível e, com frequência, é possível lidar com o problema mediante a redução da dose ou a substituição da droga. Outros exemplos de reações adversas a medicamentos que ocorrem graças a propriedade da substância e que não estão relacionadas com o efeito terapêutico: algumas fenotiazinas, muitos anti-histamínicos e a maioria dos antidepressivos tricíclicos têm propriedades anticolinérgicas que resultam numa reação tipo atropina levando a sintomas como boca seca, dificuldade de acomodação visual e retenção urinária⁴². São consideradas também, reações do tipo A, os efeitos dependentes da forma farmacêutica, reações que podem ocorrer por exemplo devido a natureza da partícula (irritante), é o caso da flebite causada pelo uso de cefradina utilizada por via endovenosa, o que não acontece quando este antibiótico é utilizado por via oral¹¹. Do mesmo modo, as interações medicamentosas, respostas não usuais, consequência da administração concomitante de dois ou mais medicamentos, podem também ser classificadas como tipo A, sendo este o caso dos anticoagulantes orais, medicamentos altamente ligados à albumina plasmática, e que podem ser deslocados da sua ligação pelo uso concomitante de sulfonamidas e, conseqüentemente, pode ter seu efeito anticoagulante aumentado¹¹. Uma outra reação é o efeito citotóxico direto que ocorre quando o medicamento se liga a

componentes celulares podendo lesar as células diretamente, alterando o funcionamento normal do órgão, como é o caso da nefrotoxicidade com os aminoglicosídeos¹¹.

As reações do tipo B podem ocorrer por alteração na formulação farmacêutica como decomposição de constituintes ativos, solubilizantes, estabilizantes, corantes e excipientes, efeito de produtos secundários aos constituintes ativos, provenientes do processo de fabricação. A tetraciclina, por exemplo, quando armazenada em temperaturas elevadas, degrada-se transformando-se em uma massa viscosa marrom e produz uma síndrome do tipo Fanconi, com aminoacidúria, glicosúria, acetonúria, albuminúria, piúria, elevação do nitrogênio amínico plasmático e fotossensibilidade^{41,42}.

As principais reações adversas do tipo B são as que ocorrem por polimorfismo genético e as reações imunológicas (idiossincrasias) tais, como a granulocitopenia induzida por sulfonamida e o lupus eritematoso sistêmico induzido por hidralazina. Outro mecanismo que caracteriza reações do tipo B é a intolerância a medicamentos, caracterizada por uma resposta exagerada à doses usuais do medicamento, a qual também, possui base genética. Um exemplo é a síndrome de Riley-Day, que ocorre em certas famílias judias originárias de determinadas áreas da Europa oriental e se caracteriza por ser uma herança autossômica recessiva que produz distúrbios no sistema nervoso autônomo e perda de neurônios sensoriais. Pacientes com essa síndrome respondem de forma exagerada a medicamentos que agem no sistema nervoso autônomo, como por exemplo drogas parassimpaticomiméticas do tipo metacolina levando a um aumento da pressão arterial durante a anestesia, estes pacientes são também intolerantes ao halotano e metoxiflurano⁴¹. Com respeito às reações carcinogênicas e as teratogênicas, que são respostas qualitativamente anormais a determinados fármacos, não se enquadram nessa classificação⁴².

Em 1999, Simon Wills e David Brown propuseram uma nova classificação de reações adversas a medicamentos, argumentando que há problemas na classificação original Tipo A ou Tipo B. Certas reações não se enquadram nesta classificação. Como exemplo: câncer em pacientes tomando imunossupressores⁵⁰.

Um segundo problema dessa classificação é o fato de que as reações do tipo B são aquelas caracterizadas como "tudo que não é tipo A". Esta é a "imagem" das reações do tipo B, um grupo altamente heterogêneo com muito pouco em comum, abrangendo desde reações alérgicas até aquelas provocadas por algumas formulação farmacêutica.

Uma terceira limitação é que Rawlins e Thompson não estabelecem claramente quais reações não poderiam estar incluídas dentro de sua classificação.

Tendo tais questionamentos como orientação, oito novas categorias foram propostas por Wills e Brown, 1999, modificando a classificação de Rawlins e Thompson, conforme segue:

1. TIPO A

São reações adversas relacionadas com a dose do medicamento, a qual pode ser previsível com o conhecimento do mecanismo de ação da droga ou excipiente. Ocorrem somente enquanto o indivíduo está usando a medicação e desaparecem com a retirada da mesma, acontecem com alta incidência. Exemplo: taquicardia com o uso de broncodilatador b agonista não seletivo.

2. TIPO B

Reações farmacologicamente previsíveis, envolvem interação do microorganismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: antibióticos selecionando cepas resistentes, superinfecção, açúcares contido nos medicamentos causando cárie dentária.

3. TIPO C

Causada por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico da droga. Exemplos: Flebite com injetáveis, queimadura por ácidos, lesão gastrointestinal por irritante local.

4. TIPO D

Reações que acontecem em consequência do método de administração da droga ou pela natureza física da preparação (formulação). Retirada a droga ou alterada a formulação cessa a reação adversa. Exemplos: inflamação ou fibrose em torno de implantes ou infecção no sítio de uma injeção.

5. TIPO E

São reações adversas que se caracterizam por manifestações de retirada. Ocorrem após a suspensão da droga ou redução da dose, a reintrodução da droga pode melhorar o sintoma, são farmacologicamente previsíveis. Exemplos: opióides, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, nicotina, beta-bloqueadores e clonidina. São alguns dos medicamentos que desencadeiam alterações características após retirada abrupta.

6. TIPO F

São reações que ocorrem somente em indivíduos susceptíveis, geneticamente determinada. Desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: hemólise com o uso de sulfonamidas em indivíduos com deficiência de G6PD, porfiria.

7. TIPO G

São reações adversas genotóxicas, causadas por medicamentos que promovem danos genéticos irreversíveis. Exemplo: talidomida provocando focomelia.

8. TIPO H

Reações adversas decorrente da ativação do sistema imune, não são farmacologicamente previsíveis, não são relacionadas à dose. Desaparecem com a retirada da droga. Exemplo: choque anafilático por penicilina.

Tipo U (não classificadas)

Reações adversas por mecanismos não entendidos, e que não se enquadram nas demais categorias, até que se saiba mais sobre elas. Exemplo: drogas que induzem distúrbios do paladar, náuseas e vômitos após anestesia.

Muitas reações adversas envolvem um único e simples mecanismo que pode ser facilmente identificado, curado ou evitado. Entretanto, algumas reações envolvem mais de um mecanismo e um mesmo medicamento pode atuar por dois mecanismos diferentes, simultaneamente, para produzir uma reação adversa. Um exemplo é a capacidade do AAS produzir gastrite e úlcera. Essa reação é mediada pela inibição sistêmica da produção de prostaglandinas

citoprotetoras (Tipo A), e por ação irritante local do comprimido⁵⁰. Ou seja usando a classificação de Wills e Brown ela poderia ser classificada como tipo A (inibição da síntese de prostaglandinas) ou tipo C (devido às características físico químicas da droga).

A modificação da classificação de Rawlins e Thompson tem a vantagem de ser simples e prática, e de mais fácil compreensão do que a anterior. Entretanto, ainda permanecem dificuldades sendo uma delas a citada acima, a mesma reação pode se enquadrar em mais de um mecanismo.

CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS DE ACORDO COM A GRAVIDADE

> [Início](#)

De acordo com a gravidade das reações adversas a medicamentos elas podem ser classificadas como leve, moderada, grave ou letal. Sendo estes termos definidos do seguinte modo^{29,34}:

Leve: Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão da droga.

Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

Grave: Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados.

Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

CLASSIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS DE ACORDO COM A CAUSALIDADE

> [Início](#)

Karch & Lasagna, 1975, classificaram as reações adversas de acordo com a relação causa-efeito para o medicamento suspeito em cinco tipos^{8,23}:

Definida: Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

Provável: Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

Possível: Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.

Condicional: Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.

Duvidosa: Qualquer reação que não segue os critérios acima.

Fatores que predispõem a Reações Adversas a Medicamentos(RAM)

> [Início](#)

Alguns grupos da população são particularmente suscetíveis ao aparecimento de RAM. O uso de medicamentos por indivíduos que pertencem a esses grupos exige uma cuidadosa monitoração clínica e uma rigorosa avaliação da relação benefício/risco de acordo com a gravidade do quadro, com as reações adversas do medicamento, e com o grau de comprometimento do paciente.

O acompanhamento adequado, e o conhecimento das variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas características do quadro, auxiliam na prevenção e no controle das reações adversas que possam surgir.

Grupo I - Extremos de idade

> [Início](#)

Neonatos e crianças

As crianças podem sofrer variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas, além de outras alterações que são peculiares a essa faixa etária, alterando os padrões de crescimento e diferenciação que refletem sobre o desenvolvimento. São exemplos destas alterações os transtornos do crescimento ósseo ocasionado por drogas como as tetraciclina, corticóides, ácido nalidíxico, quinolonas e fluoroquinolonas ³⁰.

As alterações farmacodinâmicas podem levar a um aumento ou diminuição da sensibilidade a algumas drogas, cujas causas nem sempre são conhecidas e podem ser decorrentes de alterações no número de receptores ou na afinidade da droga pelo receptor ³⁰. A absorção em neonatos pode estar alterada devido a menor secreção de ácido e redução da motilidade gastro-intestinal, porém, tais variações não são uniformes e são dificilmente previsíveis^{30,51}. As vias de administração de fármacos também apresentam limitações para uso em crianças, particularmente em neonatos. Assim, a via oral é de uso limitado nos primeiros dias de vida. A dificuldade na aceitação, a sensibilidade à drogas irritantes e os vômitos freqüentes limitam esta via de administração. A absorção tópica é elevada em relação aos adultos devido ao delgado extrato córneo e a via endovenosa é limitada pelo volume de diluição ^{30,49}. Os neonatos apresentam massa muscular e tecido adiposo desproporcionalmente reduzidos, se comparado aos adultos. A água corporal total é muito maior em neonatos, cerca de 75% do peso corporal, afetando diretamente a distribuição das drogas ^{30,49,51}. A concentração das proteínas plasmáticas está diminuída nos recém-nascidos, conseqüentemente, ocorre uma diminuição na taxa de ligação de drogas as proteínas. A presença de substâncias endógenas, como a bilirrubina, também reduzem a ligação droga\proteína. Nos primeiros meses de vida ocorrem deficiências nas vias metabólicas tanto da fase I (oxidação, redução, hidrólise) como da fase II(conjugação). Após o primeiro ano os sistemas metabólicos sofrem variações individuais podendo tornar-se mais efetivos que o dos adultos na metabolização ^{30,49}. Crianças, até o primeiro ano de vida, apresentam taxas de filtração glomerular e secreção tubular diminuídas, adquirindo correlação com a área de superfície corporal do adulto em torno do primeiro ano de vida ^{30,47,49,51}.

Tais alterações exigem que o uso de medicamentos em neonatos e crianças mereça uma cuidadosa orientação e acompanhamento.

Idosos

Os pacientes idosos estão predispostos às reações adversas por diversas razões, dentre elas: dificuldade de obediência ao regime de tratamento, seja por esquecimento, por incompreensão do esquema terapêutico, ou por dependência física, terapia com múltiplas drogas, aumento das reações de hipersensibilidade, e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas características desta faixa etária.

A absorção pode encontrar-se diminuída, devido a redução da liberação basal de ácido com aumento do pH, o que pode afetar a ionização e a solubilização de drogas. Ocorre diminuição do fluxo sanguíneo esplânico, redução do número de células de absorção, diminuição do ritmo de esvaziamento gástrico. A distribuição encontra-se alterada com a diminuição da massa muscular, aumento do tecido adiposo e pode ocorrer ainda redução na concentração de albumina. O envelhecimento acarreta uma diminuição do número de células hepáticas, do fluxo esplânico e uma redução da atividade metabólica, particularmente da fase I, limitando a capacidade de depuração hepática das drogas. Aliado a esses fatores há ainda a diminuição do fluxo renal e da filtração glomerular, perda de função tubular e diminuição dos processos de reabsorção ^{9,15,35,43,44}.

As alterações farmacodinâmicas nem sempre têm mecanismos bem definidos, e podem ser decorrentes de alterações no número ou na sensibilidade dos receptores específicos, e nos

mecanismos de regulação homeostática. Como exemplo, pode-se citar a menor sensibilidade dos idosos ao β -bloqueador propranolol, a qual, possivelmente, relaciona-se a diferença no número e na afinidade dos receptores, quando comparado a pacientes jovens ³⁵.

Grupo II - Gênero

> [Início](#)

As mulheres são mais suscetíveis às reações adversas, possivelmente, por uma associação de fatores como as complicações obstétricas que ocorrem ao longo da vida fértil da mulher, os episódios de dismenorréia que requerem o uso de medicamentos, às vezes por vários anos, o uso de contraceptivos, e uma maior concentração de tecido adiposo. É possível, ainda, que exista um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo, predispondo ao aparecimento de reações adversas¹².

Grupo III - Gestantes

> [Início](#)

O uso de medicamentos deve ser avaliado considerando-se as variações farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez, as alterações fisiológicas das funções maternas e os efeitos que estes possam ter sobre o feto ⁴⁷.

Durante a gravidez a mulher passa por alterações dos parâmetros farmacocinéticos que podem afetar o efeito terapêutico dos medicamentos. Em geral, nesse período ocorre um aumento do volume sanguíneo de cerca de 50%, o que implica em aumento do volume de distribuição de drogas hidrossolúveis. A atividade metabolizadora enzimática pode estar alterada devido a fatores hormonais, tornando-se mais efetiva para a biotransformação de algumas drogas e menos para outras ^{25,47}.

Ocorre aumento da excreção urinária como conseqüência do maior fluxo renal. Fatores que, associados, podem afetar a relação dose/resposta na gravidez ^{5,25,38,47}.

Algumas drogas podem interferir com funções fisiológicas da mãe prejudicando o desenvolvimento do feto. Um exemplo é o uso de diuréticos que depletam o volume plasmático reduzindo a perfusão placentária ocasionando atraso no desenvolvimento fetal ⁴.

Contudo, a maior preocupação com o uso de medicamentos durante a gravidez é com os efeitos que estes possam ter sobre o desenvolvimento e a constituição do feto. A "barreira placentária" é constituída por tecidos que obedecem aos mesmos fatores que controlam o transporte transmembrana. Sendo a velocidade de transferência de drogas dependente das características físico-químicas da droga e do seu gradiente de concentração ⁴⁷. A relevância e as conseqüências dessa exposição são variáveis segundo o momento em que essa se deu. Assim, o período da fertilização e implantação do blastocisto, que corresponde às duas primeiras semanas de gravidez, envolve pouca diferenciação celular e lesões nesta fase levam à morte do embrião ou, de modo geral, a nenhum outro efeito observável. No período embrionário que vai da terceira à décima semana de gravidez, aproximadamente, o embrião é mais suscetível às agressões químicas devido às altas taxas de diferenciação celular, desenvolvimento funcional e crescimento que ocorrem durante este curto período de tempo. Esta é a fase onde ocorre a maioria das teratogênias, sendo considerado um período crítico para o consumo de medicamentos. Essas anormalidades congênitas podem ser definidas como defeitos funcionais ou morfológicos irreversíveis presentes ao nascimento, induzidos por agente exógenos e depende da natureza da droga, do tempo de exposição e da constituição genética e suscetibilidade individual ⁴⁷.

No estágio subsequente, período fetal, ocorre o desenvolvimento e maturação dos órgãos e sistemas e a exposição fetal a teratógenos comumente leva a lesões em áreas mais restritas ou alterações funcionais ou comportamentais menos evidentes ⁴⁷.

O uso de medicamentos no período pré-parto é preocupante, pois, neste período a unidade feto placentária será desfeita e a reduzida capacidade eliminadora do neonato pode levar a um quadro de toxicidade ⁴⁷. Durante o período de amamentação a presença de drogas no leite materno irá obedecer aos parâmetros de transporte transmembrana e também pode levar ao surgimento de toxicidade para o lactente ⁴.

Diante desse quadro pode-se concluir que a utilização de drogas na gravidez e durante o período de amamentação deve observar uma rigorosa avaliação benefício x risco, evitando-se as exposições desnecessárias.

Grupo IV – Patologias

> Início

Insuficiência Renal

A utilização de medicamentos em pacientes portadores de insuficiência renal é um problema complexo, particularmente, quando se faz necessário o uso de doses múltiplas. Essa complexidade é determinada pelas alterações funcionais do rim, principal órgão excretor, e suas implicações metabólicas como: retenção de água e sódio, hiperpotassemia, acidose metabólica e uremia, entre outros ³³.

A seleção de medicamentos para esses pacientes deve levar em consideração as propriedades da droga, como: biodisponibilidade, margem de segurança, via de eliminação, atividade dos metabólitos e sobrecarga metabólica que esta possa vir a desencadear. Este último ponto é muito importante, pois, embora a própria droga possa ser inócua esta pode criar uma sobrecarga metabólica que descompensa o quadro, como exemplo pode-se citar o uso de drogas que promovem depleção ou acúmulo de íons ²⁶.

Deste modo, a seleção e o ajuste de dose para estes pacientes prescinde do conhecimento do grau de comprometimento renal e conseqüentemente dos efeitos desse sobre os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas.

A distribuição e a excreção das drogas na insuficiência renal são as variáveis que sofrem as maiores alterações, embora a absorção e a metabolização também possam ser afetadas ²⁶. Na insuficiência renal ocorre uma expansão do volume total de água corporal em decorrência da retenção de sódio, o que vai se refletir no aumento do volume de distribuição de drogas hidrossolúveis. A uremia, comum nesses pacientes, e o acúmulo de substâncias endógenas reduzem a ligação das drogas às proteínas plasmáticas. A maior quantidade de droga livre associa-se tanto ao aumento dos efeitos farmacológicos como ao aumento da biotransformação. Deve-se considerar, no entanto, que os mecanismos de biotransformação não garantem a redução da toxicidade. O acúmulo da droga pode levar a saturação dos sistemas enzimáticos e com isto atingir-se o limiar de toxicidade. Além disso, pode ocorrer a formação de metabólitos ativos ou tóxicos e, em ambos os casos, há o risco de toxicidade ²⁶.

A excreção renal é, contudo, o principal parâmetro afetado. Os mecanismos de excreção tornam-se deficientes, comprometendo em graus variáveis a filtração glomerular e a secreção e reabsorção tubular. Estas alterações levam a limitações nos processos de excreção e ao acúmulo de drogas e seus metabólitos ^{18, 26}.

Alterações farmacodinâmicas em pacientes com insuficiência renal também tem sido descritas, porém, os mecanismos são desconhecidos podendo estar associados as alterações metabólicas, modificações do receptor ou a presença de substâncias endógenas potencializando a resposta ¹⁸.

Dada a complexidade do processo de insuficiência renal o uso de medicamentos por esses pacientes deve ser rigorosamente acompanhado, sendo aconselhável o uso daqueles que possam ser eliminados via diálise ²⁶. A utilização de fórmulas de ajuste e a monitorização clínica cuidadosa são essenciais para evitar a descompensação do quadro e as reações de toxicidade.

Insuficiência Hepática

O fígado apresenta diversas funções metabólicas importantes para a manutenção da homeostase do corpo. Estas funções podem ficar comprometidas quando este órgão é lesado por compostos químicos ou doenças, e a insuficiência hepática pode levar a profundas alterações na farmacocinética das drogas ²⁰.

O grau de lesão hepática determinará alterações na formação e nos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. Assim, nos casos críticos, ocorre decréscimo no nível sérico de albumina, aparecimento de proteínas plasmáticas defeituosas, acúmulo de compostos endógenos como a bilirrubina, fatores que alteram a taxa de ligação das drogas às proteínas plasmáticas ¹. Nos casos onde a circulação esplânica é afetada, com retenção de líquidos e aparecimento de ascite, o volume de distribuição das drogas é também alterado. Ocorre variação do grau de biotransformação, em função da redução do número de hepatócitos viáveis, porém, nem todas as vias metabólicas são igualmente afetadas ¹⁸. Pode ocorrer ainda, redução do fluxo hepático, o que afeta diretamente a biodisponibilidade de drogas com extensivo efeito de primeira passagem ¹. A insuficiência hepática grave acaba por comprometer a função renal devidos a alterações hemodinâmicas. A taxa de filtração glomerular é, em geral, reduzida, e a eliminação de eletrólitos é deficiente. Com a progressão da lesão hepática pode ocorrer uma depressão da função renal, levando à falência do órgão ²⁷.

Os fatores de ajuste posológico baseiam-se nos testes de função hepática como a variação do nível de albumina sérica, aminotransferase sérica, tempo de protrombina e bilirrubina sérica, os quais são evidências clínicas de comprometimento hepático. Porém, estes testes não prevêm com exatidão a extensão da lesão ¹⁸.

Grupo V- Hipersensibilidade

> [Início](#)

Reação de hipersensibilidade é uma variação da reatividade resultante da exposição a um alérgeno (droga intacta ou fragmento) ¹².

As reações alérgicas podem ser reconhecidas em função de algumas características:

- exposição anterior ao agente sensibilizante;
- independência da dose administrada;
- recorrência;
- reação não associada a atividade farmacológica da droga;
- sintomas característicos.

As reações alérgicas parecem ocorrer por formação de um complexo imunogênico macromolecular formado pela droga ou algum de seus metabólitos com proteínas orgânicas. Este complexo desencadeará a produção de imunoglobulinas. Assim, uma nova exposição ao antígeno levará as manifestações clínicas de processos alérgicos, tais como: reação anafilática, reação imunológica contra tecidos específicos, doença do soro, reações cutâneas e febre medicamentosa.

São considerados fatores que predispõem as reações alérgicas:

- a duração, número de cursos de tratamento e via de administração,
- a história prévia de alergia,

- a história familiar,
- a idade - mais comum em adultos jovens do que em crianças
- via de administração
- coexistência de quadros patológicos, como lupus eritematoso sistêmico, mononucleose infecciosa, leucemias, etc.

Grupo VI - Variabilidade Genética

> [Início](#)

Respostas anormais a medicamentos incidentes em uma população específica, podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas devido a um polimorfismo genético ^{12,21}.

Alguns exemplos são dados a seguir:

Ex1. Alguns bloqueadores neuromusculares como a succinilcolina são inativados por hidrólise através da enzima colinesterase. A atividade desta enzima é geneticamente determinada, existindo variantes com importância clínica denominadas colinesterase atípica, e esta ocorre em aproximadamente 1 em cada 2000 indivíduos da população caucasiana ²¹. Nesses indivíduos o efeito do bloqueio neuromuscular da succinilcolina é aumentado pela hidrólise muito lenta da ligação droga receptor(enzima). Assim, o efeito da droga passa de alguns minutos para cerca de uma hora, levando a sérios problemas clínicos, como paralisia da musculatura respiratória e de outros músculos ^{12,21}.

Ex2. – A enzima N-acetil-transferase é geneticamente variável e é encontrada na fração solúvel dos hepatócitos humanos ²¹. Esta enzima catalisa a acetilação de diversos medicamentos como a isoniazida, procainamida, hidralazina, sulfapiridina, dapsona e outras. A capacidade de acetilação acelerada ocorre nos indivíduos com traço mendeliano dominante. Assim, a população pode apresentar um caráter acetilador o qual levaria ao metabolismo mais rápido das drogas ou, ao contrário, um caráter acetilador lento podendo este estar associado a um agravamento das reações adversas a medicamentos ^{12,14,21}.

Como exemplo pode-se citar a acentuada variação da meia vida da isoniazida nas doses usuais, em função do caráter acetilador. Observa-se que os acetiladores rápidos apresentam uma meia vida de 45 a 80 minutos, enquanto os acetiladores lentos de 140-200 minutos ²¹.

Ex 3 - Determinante farmacodinâmico - Na via glicolítica a conversão de glicose 6-fosfato em 6-fosfogliconolactona é catalisada pela enzima glicose 6-fosfato desidrogenase. Esta via é uma das principais responsáveis pela formação de NADPH, o qual será utilizado em outra via de detoxificação celular, como cofator para a redução da glutatona, um composto endógeno que protege contra danos oxidantes. Na ausência da glicose 6-fosfato desidrogenase ocorre uma deficiência na formação de NADPH, o que leva a uma déficit de glutatona reduzida. Assim, o acúmulo de substratos oxidantes, sejam essas drogas ou qualquer outro xenobiótico, leva a um stress oxidativo que resulta em lesões nas membranas dos eritrócitos precipitando a anemia hemolítica ^{12,21}.

Grupo VII – Polimedicação

> [Início](#)

As interações medicamentosas constituem um sério problema na prática médica e farmacêutica. A incidência de reações adversas aumenta exponencialmente com o número de drogas administradas e, isto é, em parte, devido às interações medicamentosas ³⁷. Deste modo, pacientes hospitalizados estão particularmente sujeitos a interações medicamentosas, uma vez que, estes recebem entre 10 e 13 medicamentos no curso de uma internação⁴⁵. Pacientes em estado crítico, doentes crônicos, portadores de disfunções renais e hepáticas e

idosos estão, também, sujeitos a interações medicamentosas graves, não apenas por utilizarem vários medicamentos, mas também pelas alterações funcionais e homeostáticas específicas de cada grupo^{16,37,46,48}.

O uso abusivo de drogas de venda livre^{16,17}, a automedicação, o uso de produtos naturais e remédios caseiros são responsáveis por uma grande parte das interações medicamentosas³⁷. Estas, muitas vezes, não são adequadamente identificadas e acabam por serem confundidas com outras patologias, devido a dificuldade de recuperar os dados da utilização de tais práticas terapêuticas³⁷.

Uma abordagem específica das interações medicamentosas será feita em outro capítulo deste livro. Contudo, vale ressaltar aqui, a importância da orientação farmacêutica na prevenção das interações medicamentosas, preservando a saúde da população e reduzindo custos para o sistema de saúde.

O diagnóstico de Reações Adversas

> Início

"Uma mulher de 64 anos iniciou uso de atorvastatina, 10mg ao dia para tratamento de uma dislipidemia. Três dias após iniciar o uso ela apresentou insônia persistente."(Butletí Groc 2000,13(1):4)

O exemplo acima presta-se a ilustrar a questão central das reações adversas aos medicamentos (RAM): a definição da relação causa/efeito entre um evento clínico e o uso do medicamento. Quando consideramos que a grande maioria das reações adversas são inespecíficas, podendo ser confundidas com outras causas ou relacionadas a manifestações da doença em tratamento, temos a dimensão da dificuldade de se definir a causa da manifestação clínica observada. Assim, se tomamos o nosso exemplo inicial, podemos formular uma série de questões para tentarmos relacionar o uso da atorvastatina à insônia apresentada pela paciente³. Deste modo podemos questionar se há relatos na literatura que reforcem a hipótese de que a insônia seja realmente uma reação adversa a atorvastatina, se existe algum outro aspecto do quadro da paciente que explique esta reação, etc.

A necessidade de formular questões que auxiliassem e ao mesmo tempo unificassem os critérios de diagnóstico de RAM deu origem a diversos algoritmos e tabelas de decisão que, quando adequadamente aplicados, permitem maior segurança no estabelecimento da relação causal. Essas sistematizações surgiram a partir da década de setenta e tornaram-se mais ou menos aceitas conforme sua aplicabilidade na rotina clínica, reprodutibilidade e facilidade de interpretação^{6,42}. Existem vários algoritmos propostos e foge ao nosso objetivo apresentar cada um deles. Vamos nos ater às diretrizes gerais que foram utilizadas para a construção destes algoritmos e apresentar alguns exemplos.

Os algoritmos partem, em geral, da definição de reações adversas da OMS, a qual exclui falência terapêutica, envenenamento acidental ou proposital e o abuso. A aplicação desses algoritmos deve permitir o estabelecimento da força da relação causal, ou seja qual o grau de certeza desta relação. Como vimos anteriormente, as RAM podem ser classificadas quanto a "força" da relação causal em definida, provável, possível, condicional e duvidosa (incerta)²³.

Os algoritmos fundamentam-se, então, em algumas questões cruciais para o estabelecimento da relação causal. Neste contexto a primeira questão a se colocar é se existe uma seqüência temporal adequada e lógica entre a exposição ao medicamento e o aparecimento do evento clínico. Isto equivale a responder se a droga foi utilizada antes da manifestação clínica e numa seqüência temporal lógica. Embora aparentemente óbvia, as respostas a estas questões podem apresentar dificuldades quando não se consegue estabelecer o momento exato da exposição ou do início da manifestação clínica⁶. Assim, no caso de um paciente que tenha apresentado tumor renal após o uso durante dez meses de nifedipina, um bloqueador dos canais de cálcio, existe a exposição anterior ao diagnóstico, porém, não se consegue estabelecer com exatidão o momento em que se iniciou o processo tumoral. O mesmo se aplica à seqüência lógica entre a exposição e o evento. Vamos considerar o caso de um

paciente que apresentou anemia aplásica um ano após a utilização de cloranfenicol. Embora esta seja uma RAM descrita para o antibiótico, e exista o relato de utilização prévia do medicamento, deve-se avaliar se esta seqüência temporal pode ser razoável.

Uma vez estabelecida a seqüência temporal, e o caráter lógico desta relação, é necessário buscar se a farmacologia da droga explica a reação. Muitas vezes a RAM está relacionada ao modo de ação do medicamento o que, com certeza, reforça a hipótese causal. Deste modo, se um indivíduo apresenta desconforto gastrointestinal após a administração de um anti-inflamatório não esteroideal a possibilidade de tratar-se de uma RAM deve ser considerada.

Deve-se certificar-se, também, de que o evento não se relaciona ao quadro clínico do paciente, nem pode ser atribuído a outros medicamentos por ventura em uso, ou seja, se não há outra hipótese que possa explicar a manifestação clínica observada.

Se o evento clínico é desencadeado pelo medicamento, seria de se esperar que a suspensão deste levasse a uma melhora do quadro. Este é outro aspecto levado em consideração para se estabelecer a relação causal. Deve-se ponderar, contudo, que existem casos de lesão irreversível, nos quais este quesito não se aplica.

Uma última questão é se a reação reapareceu após a reexposição ao medicamento. Embora seja importante para se estabelecer indubitavelmente a relação causal, esta questão tem limitações práticas pois não seria ético reexpor um paciente a um medicamento ao qual este tivesse apresentado um efeito indesejável, particularmente se este for grave. Neste caso a avaliação da reexposição restringe-se aos casos de história de exposição anterior com relatos semelhantes ou exposição acidental, deliberada ou inadvertida ⁶.

As respostas a estas questões serão as bases para a construção dos algoritmos e tabelas de decisão, auxiliando no estabelecimento e no grau de segurança da relação causal.

Dentre os algoritmos mais difundidos em nosso meio encontram-se o de Karch e Lasagna²², que se encontra resumido na tabela 7.1. Este consiste de um número de questões fechadas abordando os aspectos contemplados acima, a serem respondidas de forma dicotômica. A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da "força" da relação causal. Deve-se considerar como uma limitação deste método, o fato de uma RAM só poder ser julgada definida se houve reexposição ao medicamento, o que, como discutido anteriormente, raramente é o caso.

Naranjo e colaboradores²⁸, utilizando critérios semelhantes, porém mais detalhados, atribuíram valores numéricos às respostas e o somatório dos valores obtidos indicará a força da causalidade – Tabela 7.2.

De acordo com o somatório total das pontuações a "força" da relação causal pode ser classificada como mostrado na tabela 7.3.

Tabela 7.1: Tabela de decisão de Karch e Lasagna²² para avaliar a força da relação de causalidade diante de suspeitas de RAM

		sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação	não									
Reação conhecida	---	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico ou por outro fármaco	---	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
Suspendeu-se a medicação	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim	sim
Melhorou ao suspender a	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim

medicação										
Houve reexposição	---	---	---	---	---	---	---	Não	sim	sim
Reaparecimento após reexposição	---	---	---	sim	não	---	---	---	não	sim
DEFINIDA										x
PROVÁVEL				x		x		x		
POSSÍVEL					x				x	
CONDICIONAL		x								
NÃO RELACIONADA	x		x				x			

Este método foi testado por grupos de diferentes observadores e apresentou um alto grau de concordância quanto aos diagnósticos. Uma vantagem adicional é que este permite decidir, entre vários fármacos utilizados, qual teria maior probabilidade de ser o desencadeador da RAM^{28,42}.

Contudo, vale ressaltar que alguns dos parâmetros avaliados neste algoritmo são de pequena aplicabilidade prática e raramente disponíveis, assim, embora este método seja mais específico, a rigidez dos critérios para se categorizar uma relação causal como definida permanece constituindo uma de suas limitações práticas.

Tabela 7.2: Escala de probabilidades de RAM segundo Naranjo e colaboradores²⁸.

Critérios para a definição da relação causal	Sim	não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	+2	-1	0
Existem causas alternativas(outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência	+1	0	0

Tabela 7.3: Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e colaboradores.

somatório	categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Dangoumau e colaboradores¹⁰ criaram um método de avaliação de causalidade denominado imputabilidade, sendo este o termo francês para causalidade¹⁹, com duas possibilidades de classificação, imputabilidade intrínseca baseado nos critérios do algoritmo de Karch e Lasagna acrescido de exames complementares, características constitucionais ou congênitas e antecedentes patológicos. E imputabilidade extrínseca baseado na literatura. São atribuídas pontuações a tais critérios a fim de criar combinações numéricas que descrevam as possíveis relações causais⁴².

O FDA preconiza a utilização de um método simplificado para avaliar a relação causal a partir dos casos relatados, considerando a seqüência temporal, o desaparecimento da reação com a retirada da droga e o reaparecimento com a reexposição. Esta simplificação confere ao método agilidade, sendo facilmente assimilável por clínicos e de fácil aplicabilidade por profissionais diversos. Contudo, apresenta sérias limitações pela ausência de informações mais detalhadas sobre o evento e por não permitir o enquadramento de reações irreversíveis ou fatais¹⁹.

Atualmente, esforços tem sido concentrados no estabelecimento da relação causal aplicando-se a metodologia probabilística Bayesiana, a qual determina a probabilidade de um evento ocorrer em presença da droga, relativa a probabilidade de ocorrência do mesmo evento na ausência da exposição à droga, considerando detalhes do evento clínico observado. A aplicação adequada deste método requer conhecimentos de epidemiologia e informações específicas da natureza do evento clínico. A maior limitação para a aplicação destes métodos é a inexistência de dados sobre a incidência de muitos eventos clínicos e sua ocorrência na presença e na ausência de muitas drogas. Assim, a falta de informação é a principal restrição para a aplicabilidade destes métodos¹⁹.

Finalmente, a OMS adota critérios para avaliação de causalidade ou imputabilidade³², que consideram:

1. A compatibilidade da relação temporal entre a exposição ao medicamento e o evento observado;
2. A farmacologia da droga (incluindo o conhecimento da ocorrência e freqüência da RAM) e se estas são compatíveis com a manifestação clínica observada;
3. Plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, testes de laboratório, anatomia patológica, mecanismos);
4. Possibilidade de exclusão de outras causas.

Estes critérios apresentam a vantagem de serem internacionalmente consensualizados e fáceis de utilizar³².

Um grupo de estudos internacional, Associated Permanent Workshop of Imputologists (APWI), foi formado em 1981 e tem concentrado esforços para um consenso internacional para a forma de estabelecer a relação causal. Contudo, os diversos modelos permanecem sujeitos a críticas e estas tentativas tem sido infrutíferas¹⁹.

A aplicação dos algoritmos tem limitações, algumas das quais já discutidas. Deve-se destacar sobretudo, um valor subjetivo, baseado na experiência clínica, que não pode ser contemplado nos algoritmos e que contribui enormemente para o estabelecimento da relação causal. Estas limitações, entretanto, não invalidam os algoritmos propostos e sua aplicação dentro das situações rotineiras tem sido uma ferramenta importante para o diagnóstico e tratamento adequados das RAM.

Diagnóstico Clínico e laboratorial das RAM

➤ [Início](#)

As reações indesejáveis induzidas por medicamentos podem ser previsíveis ou não. No primeiro caso enquadram-se aquelas que podem ser antecipadas a partir dos conhecimentos da farmacologia da droga ou decorrente de interações medicamentosas, enquanto as imprevisíveis englobam as reações imunologicamente mediadas e as reações idiossincrásicas.

Reações do tipo dose-dependentes (tipo A) vão se apresentar como uma exacerbação dos efeitos farmacológicos e, obviamente, as manifestações clínicas serão compatíveis com a ação farmacológica da droga. Assim, o perfil laboratorial e as manifestações clínicas serão aquelas compatíveis com os efeitos intrínsecos causados pela medicação. Exemplificando, os diuréticos de alça podem apresentar como efeito colateral alterações do equilíbrio eletrolítico, esta reação adversa pode manifestar-se clinicamente com hipotensão, parestesias, secura da pele, entre outras. Os exames laboratoriais vão constatar tal efeito como a hipocalemia, hiponatremia, etc. As reações dose-dependentes podem desencadear alteração na concentração plasmática podendo esta ser monitorada. Todas estas informações constituem-se em evidências objetivas de tratar-se de uma RAM¹¹.

Quando a RAM é consequência de sobredosagem relativa observam-se as manifestações clínicas relacionadas ao efeito farmacológico principal e aos efeitos secundários. Se esta sobredosagem é desencadeada por interação medicamentosa, os efeitos são semelhantes àqueles observados quando se empregam doses excessivas de medicamento. No caso de ocorrer perda de atividade terapêutica em função da interação, o efeito observado deve corresponder ao transtorno que levou ao uso do medicamento¹¹.

Quando a RAM consiste de um efeito lesivo sobre um tecido alvo, esta manifesta-se clinicamente por alteração sobre o órgão ou sistema afetado. Em se tratando de uma lesão hepática por uma sobredosagem relativa de acetaminofen, as alterações laboratoriais esperadas são correspondentes às provas de função hepática. Outro exemplo esclarecedor refere-se aos antineoplásicos. Todos eles ocasionam alterações hematológicas, que poderão ser observadas nos exames laboratoriais e pelas manifestações clínicas compatíveis com este quadro, como cansaço, desânimo, hemorragias, etc.

Quando a RAM relaciona-se à forma farmacêutica as manifestações clínicas são observadas localmente. Assim, se uma substância irritante é administrada por via parenteral, pode-se observar no local os efeitos irritativos, como a flebite e a necrose tecidual¹¹.

No caso de RAM do tipo B, aquelas imprevisíveis e não relacionadas ao efeito farmacológico, as manifestações clínicas assim como os testes laboratoriais, ainda que compatíveis com o quadro clínico, podem não ser facilmente relacionadas ao uso do medicamento. Por exemplo: em pacientes portadores de deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase a anemia hemolítica desencadeada por sulfonamidas apresenta-se como um quadro típico tanto clínica quanto laboratorialmente, mas não se relaciona à farmacologia desta classe medicamentosa, tornando mais difícil o diagnóstico.

Prevenção e Tratamento das Reações Adversas a Medicamentos

➤ [Início](#)

O tratamento das RAM, quando estas se relacionam ao efeito farmacológico, e de acordo com a gravidade, pode consistir de¹¹:

1. Suspensão da administração do medicamento, temporária ou definitivamente;
2. Redução da dose;
3. Administração de outros medicamentos ou medidas terapêuticas que reduzam ou anulem os efeitos adversos;
4. Acelerar a eliminação do medicamento administrando um seqüestrante como as resinas catiônicas, ou um adsorvente como o carvão ativado, aumentando-se a diurese, alterando-se o pH urinário, etc.
5. Tratamento dos sinais e sintomas provocados pelo medicamento;
6. Submeter o paciente a hemodiálise ou diálise peritoneal;
7. Administração de um antagonista específico, quando for o caso;
8. Administrar medidas gerais de suporte (corrigir pH sanguíneo, eletrólitos, volume plasmático, etc.) para manter um sinal vital.

No caso de reações do tipo B, o tratamento consiste, basicamente, da suspensão do medicamento e administração de medicação de suporte para manutenção dos sinais vitais e de medicamentos ou outras medidas terapêuticas para correção dos transtornos gerados.

Prevenção

> Início

As RAM dose-dependentes podem ser evitadas ou prevenidas pelo uso das menores doses possíveis, respeitando-se o quadro fisiopatológico do paciente como função renal e hepática, volume sanguíneo, concentração de albumina sérica, etc¹¹.

Deve-se considerar que a individualização das doses é a melhor forma de prevenir RAM dose-dependentes e pode ser um processo simples quando se tem um parâmetro clínico específico ou um teste laboratorial de fácil aplicação que permita avaliar o efeito da medicação e que seja um bom indicador para ajuste de dosagem. Por exemplo, o efeito de um anti-hipertensivo pode ser monitorizado pela mensuração da pressão arterial, sendo este um método não invasivo, prático e que permite a individualização da dose, reduzindo o risco de RAM. Porém, há situações nas quais tal acompanhamento não é possível, como no caso dos anticonvulsivantes. Nestas situações o melhor parâmetro para ajuste de dose e prevenção de RAM é a monitorização da concentração plasmática do medicamento. Embora este seja um parâmetro de ajuste, deve-se ter em mente que nem sempre a concentração plasmática correlaciona-se com a concentração no local de ação, podendo não predizer o efeito farmacológico⁴⁰. Assim, só se justifica a determinação da concentração plasmática do medicamento quando estabelecida a correlação entre o nível sérico e o efeito terapêutico. Deste modo, a monitorização da concentração plasmática pode ser útil quando o ajuste posológico não puder ser feito por parâmetros clínicos e o paciente não responder as doses usuais e nos casos em que a concentração terapêutica da droga aproxima-se da tóxica. Como a concentração sérica do medicamento varia amplamente no tempo, tais dosagens só fazem sentido quando se conhece o perfil da curva de concentração plasmática com o tempo^{13,40}.

No caso das reações de hipersensibilidade uma cuidadosa anamnese, observando a história de reações alérgicas anteriores e antecedentes de exposição com manifestações de hipersensibilidade podem auxiliar na redução de tais eventos. Deve-se ainda, evitar o uso de

medicamentos com alto potencial imunogênico em portadores de asma e história prévia ou familiar de alergias, e o uso de formulações parenterais^{12,13}.

Considerando que as características individuais podem alterar os efeitos da medicação podendo, em uma mesma dose, ser terapêutico para alguns indivíduos e desencadear toxicidade para outros, e que as RAM podem ser consequência de interações tanto entre medicamentos quanto destes com alimentos ou outros fatores ambientais, conclui-se que a automedicação pode desencadear problemas potencialmente sérios. Sendo assim, a educação e orientação da população é um aspecto importante para a prevenção das reações adversas a medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

> [Início](#)

1. ARNS PA, WEDLUND PJ and BRANCH RA Ajuste de medicações na insuficiência Hepática. In: CHERNOW B. *Farmacologia em Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter,1993.484p. (p.67-95).
2. BATES, DW, CULLEN, DJ, LAIRD, N, PETERSEN, LA, SMALL, SD, SERVI, D, LAFFEL, G, SWEITZER, BJ, SHEA, BF, HALLISEY, R, VLIET, MV, NEMESKAL, R, LEAPE, LL. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*, v.274, n.1, p.29-34, 1995.
3. *Botlletí Groc*, Barcelona: ICF, v.13, n.1, p.4, 2000.
4. BRIGGS, G.G., FREEMAN, RK and YAFFE, SJ *Drugs In Pregnancy and Lactation – A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 5nd ed. Maryland: Williams & Wilkins,1998.1220p.(xiii-xxiii, 187-191)
5. CABRAL ACV. Particularidades da Terapêutica Medicamentosa na Gravidez. In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.109-112).
6. CAPELLÁ, D, LAPORTE, JR. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In: LAPORTE, J.R.,TOGNONI, G., ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento*. São Paulo-Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1989. 264p. (p.115-124).
7. CLASSEN, DC, PESTOTNIK, SL, EVANS, S, LLOYD, JF, BURKE, JP. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA*, v. 277, n.4, p.301-306, 1977.
8. CONTI, LMZ. Reações adversas a medicamentos. *A Folha Médica*, v.78, n.3, p.29-33, 1979.
9. CUSACK BJ, NIELSON CP and VESTAL RE Geriatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: SPEIGHT, TM & HOLFORD, NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. 1852p. (173-224).
10. DANGOUMAU, J, EVREUX, JC and JOUGLARD J Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*,v.33, p.373-381 *apud* ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, v.14, n.2, p.237-263, 1998.
11. DOMEQ, C, PAULOS, C, PEZZANI, M, RUIZ,I, VARGAS, M *et al*. *Curso Latinoamericano de Farmácia Clínica*. Universidade de Chile. Faculdade de Ciências Químicas y Farmaceuticas. 3ªnd, 1991.251p. (p.152-168)

12. EDWARDS IR. Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions. In: SPEIGHT, TM & HOLFORD, NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. 1852p. (p.261-300).
13. FONSECA, JMG, LIMA, ACM. Uso Abusivo de Medicamentos. In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.113-129).
14. GONZALEZ, FJ & IDLE, JR Pharmacogenetic Phenotyping and Genotyping Present Status and Future Potential. *Clin Pharmacokinet.*, v.26, n.1,p.59-70,1994
15. HÄMMERLEIN, A, DERENDORF, H & LOWENTHAL, DT Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes in the Elderly –Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.*, v.35, n.1, p.49-64,1998.
16. HONIG, PK & CANTILENA, LR Polypharmacy. *Clin. Pharmacokinet.* V.26,n.2, p.85-90,1994.
17. HONIG, PK & GILLESPIE, BK Clinical Significance of Pharmacokinetic Drug Interactions with Over-the-Counter (OTC) Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* V.35,n.3, p.167-171,1998.
18. JOHNSON KA, STRUM DP and WATKINS WD Pharmacology for the Critical Care Patient. In: MUNSON PL *Principles of Pharmacology Basic Concepts & Clinical Applications*. NewYork: Chapman Hall,1995. 1789p.(p.1673-1688).
19. JONES JK Determining Causation from Case Reports. In: STROM BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed, Chichester: John Wiley & Sons:741p. (p.365-378).
20. KALANT H & ORREGO H. Drogas, Álcool e Fígado. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.507-515).
21. KALOW W & SPIELBERG S. Farmacogenética Humana, In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (97-103).
22. KARCH, FE & LASAGNA L Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v.21, n.3, p. 247-254,1977.
23. KARCH, FE & LASAGNA L Adverse drug Reactions. A critical review. *JAMA*, v.234, n.12, p. 1236-1241,1975.
24. LAZAROU, J, POMERANZ, BH, COREY,PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*, v. 279, n.15, p.1200-1205, 1998.
25. LOEBSTEIN, R, LALKIN A and KOREN, G. Farmacokinetic Changes during Pregnancy and Their Clinical Relevance. *Clin. Pharmacokinet.*, v.33, n.5, p.328-343,1997.
26. MAHER JF Alterações Farmacocinéticas na Insuficiência Renal e na Diálise. In: CHERNOW B. *Farmacologia em Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter,1993.484p. (p.29-50).
27. MEDEIROS JL & FERREIRA MLH Cirrose Hepática e Insuficiência Hepática. . In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.1035-1042).
28. NARANJO, CA, BUSTO, U, SELIERS, EM, SANDOR, P, RUIZ, I, ROBERTS, EA,

- JANECEK,E, DOMEQ, C, GREENBLETT, DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther.* v.30, n.2, p.239-245, 1981
29. NARANJO, CA, BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.537-542).
 30. NOTTERMAN DA Farmacoterapia Pediátrica. In: CHERNOW B. *Farmacologia em Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter,1993.484p. (96-120).
 31. OBERG, KC. Adverse drug reactions. *American Journal of Pharmaceutical Education*, v.63, p.199-204, 1999.
 32. ORGANIZACION MUNDIAL de la SALUD El monitoreo de la seguridad de los productos medicinales. Guía para el establecimiento y funcionamiento de Centros de Farmacovigilância, Buenos Aires,1997.
 33. PAOLUCCI AA, TAVARES FILHO HÁ e SOUZA DB Insuficiência Renal Crônica (IRC). . In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.1168-1193).
 34. PEARSON, TF, PITTMAN, DG, LONGLEY, JM, GRAPES, T, VIGLIOTTI, DJ, MULLIS, SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.*, v.51, p.2268-2271, 1994.
 35. PEDROSO ERP & SANTOS AGR. Peculiaridades Terapêuticas do Paciente Idoso. In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.84-108).
 36. PROBER, C. Fármacos Antimicrobianos que afetam a síntese de proteínas celulares. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanaba Koogan, 1991. 687p. (p. 457-465)
 37. QUINN DI & DAY RO Clinically Important Drug Interactions. In: SPEIGHT, TM & HOLFORD, NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. 1852p. (p.301-338).
 38. RAJCHGOT P & MACLEOD SM Farmacologia Perinatal. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.561-566).
 39. RANG, H,P, DALE, M,M, RITTER, J,M. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1997. 692p. (627-650).
 40. RAVEL R Análise Laboratorial de Substâncias Terapêuticas e Tóxicas. In: *Laboratório Clínico. Aplicações clínicas dos dados laboratoriais*. 6 ed , Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1997,616p.(535-556)
 41. RAWLINS,MD, THOMAS, SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, DM, FERNER, RE, GLAVILLE, H. *Davies's Textbook of adverse drug reactions*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. 971p. (p.40-64).
 42. ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, v.14, n.2, p.237-263, 1998.
 43. RUIZ JG & LOWENTHAL DT Geriatric Pharmacology. In: MUNSON PL *Principles of Pharmacology Basic Concepts & Clinical Applications*. NewYork: Chapman Hall,1995. 1789p. (1717-1726).

44. SELLERS EM Farmacologia Clínica Geriátrica. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.567-574).
45. SELLERS EM Interações entre Drogas. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.89-96).
46. TEIXEIRA JUNIOR JF. Interações Medicamentosas. In: ROCHA, MOC, PEDROSO, ERP, FONSECA, JGM, SILVA, OA *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1309p. (p.130-136).
47. THEIS JGW & KOREN G. Maternal e Fetal Clinical Pharmacology. In: SPEIGHT, TM & HOLFORD, NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. 1852p. (75-126).
48. VASKO, MR & BRATER DC. Interações de Drogas. In: CHERNOW B. *Farmacologia em Terapia Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter,1993.484p. (p.3-28).
49. WALSON PD Paediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. In: SPEIGHT, TM & HOLFORD, NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. 1852p.(p.127-172).
50. WILLS, S, BROWN, D. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. *The Pharmaceutical Journal*. v.262, p.163-165, 1999.
51. YAFFE SJ & ARANDA JV. Pharmacology in Pediatrics. In: MUNSON PL *Principles of Pharmacology Basic Concepts & Clinical Applications*. NewYork: Chapman Hall,1995. 1789p. (p.1689-1710).