



Reações Adversas aos Medicamentos

Profa. Tania Marcourakis

PARTE 1

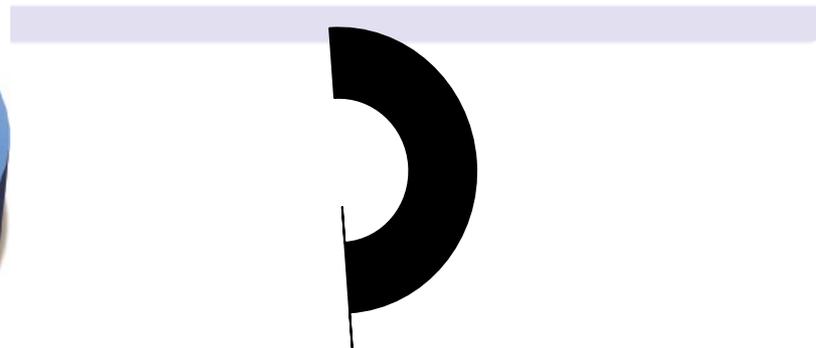
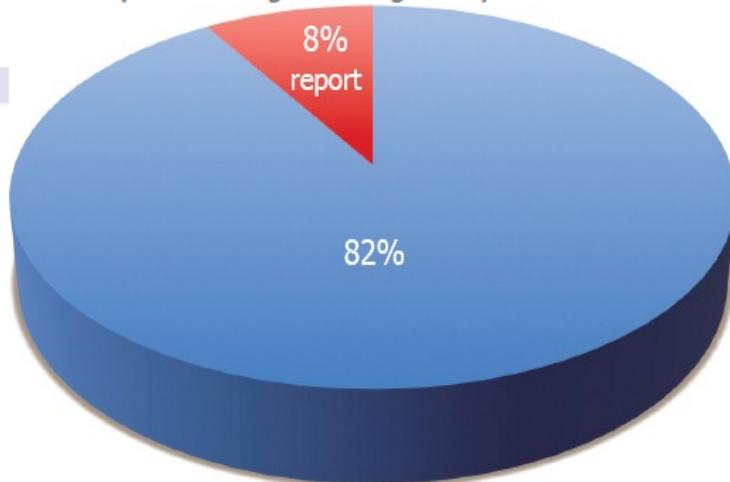
Farmacovigilância

The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a state hospital

Fisun Vural¹, Seval Ciftci², Birol Vural³

Number of participants who knew that ADR reports should be communicated to the pharmacovigilance regulatory authorities

39	34.9
9	8





1927-2018

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

ADR

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

Risk group

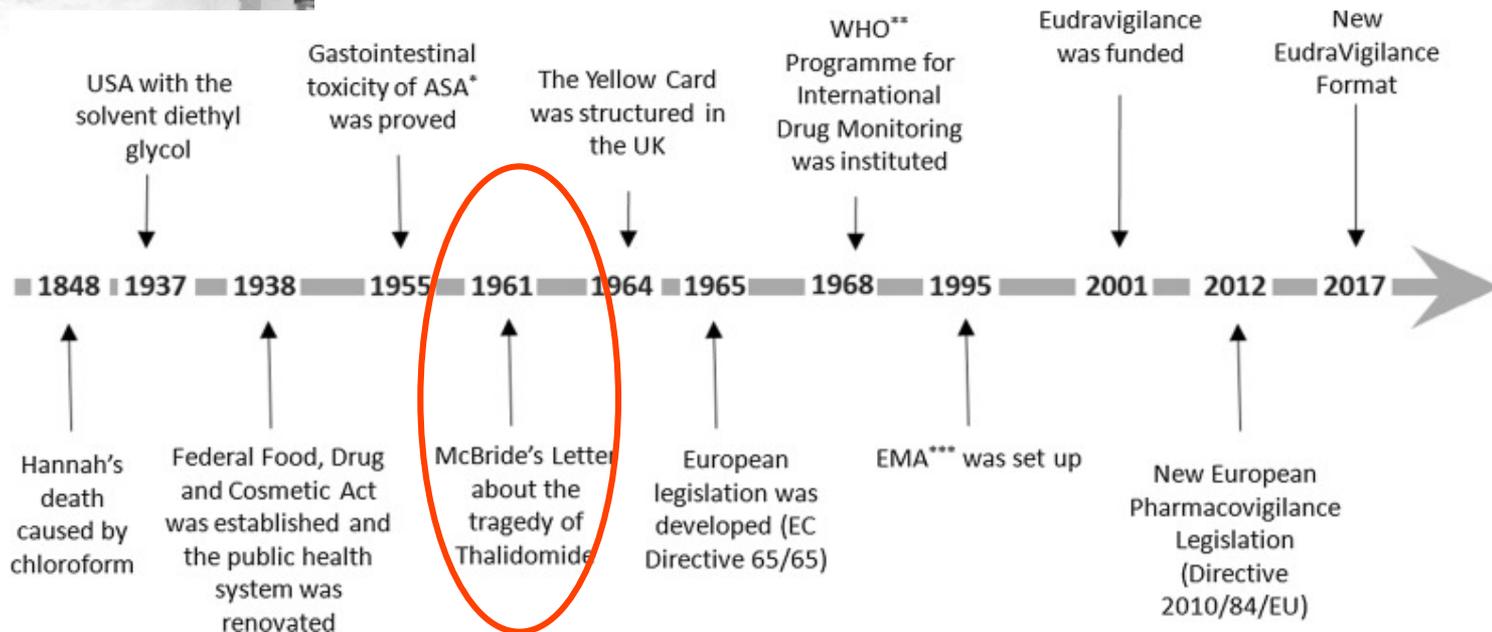
These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Increased frequency

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

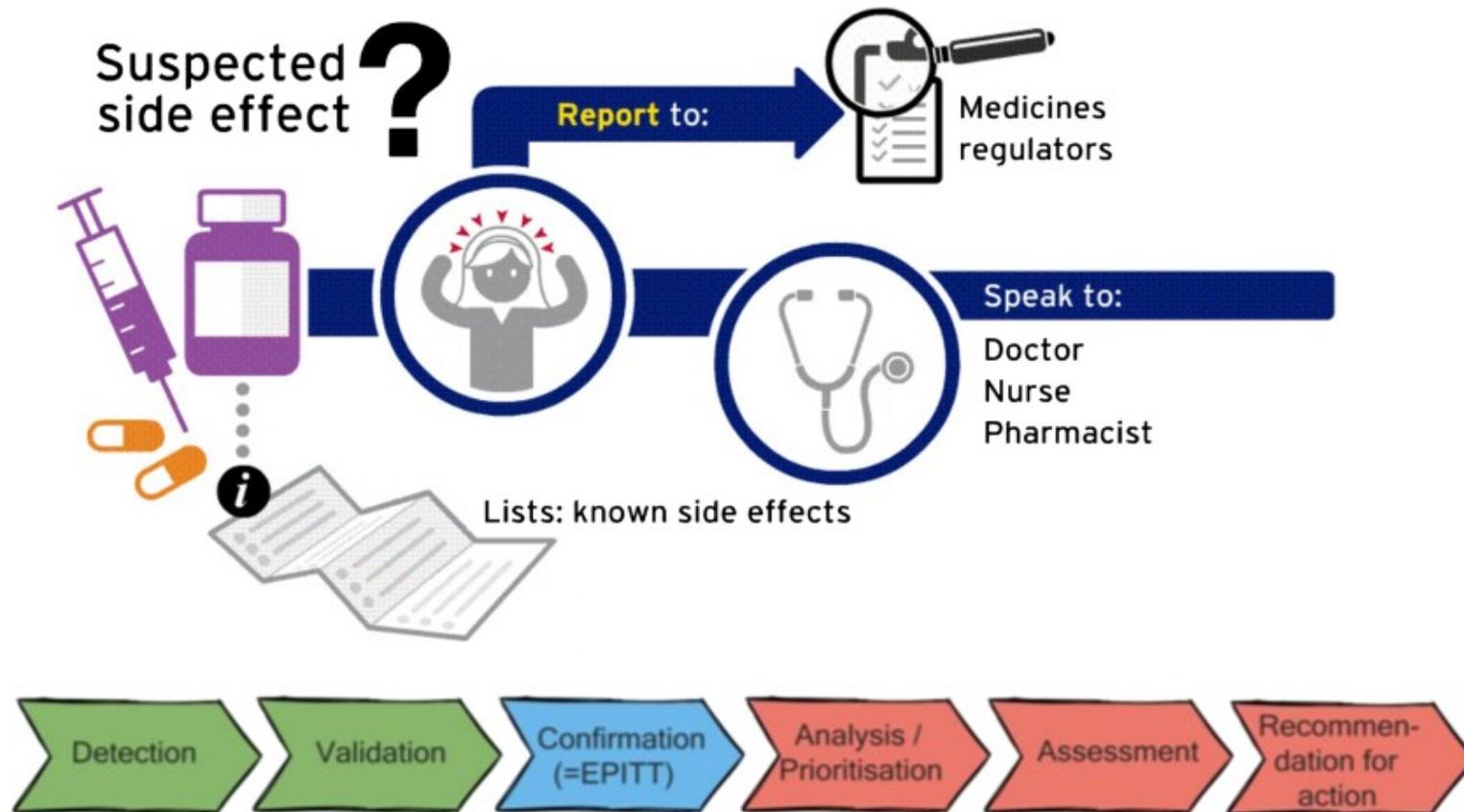
Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.



Farmacovigilância

“Ciência e atividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado aos medicamentos” (WHO)



RAMs e estatinas

Inibidores da 3 hidróxi-3-metilglutaril- co-enzima A redutase - **enzima limitante na biossíntese do colesterol**

Pravastatina- estudos 5 anos
pós-comercialização- efeitos
adversos do medicamento e placebo iguais-
estudo com 9000 pacientes-
Lancet, 359: 1379-87, 2002

RAMs e estatinas

Cerivastatina: rabdomiólise
em 52 pacientes- casos fatais
na Europa e USA

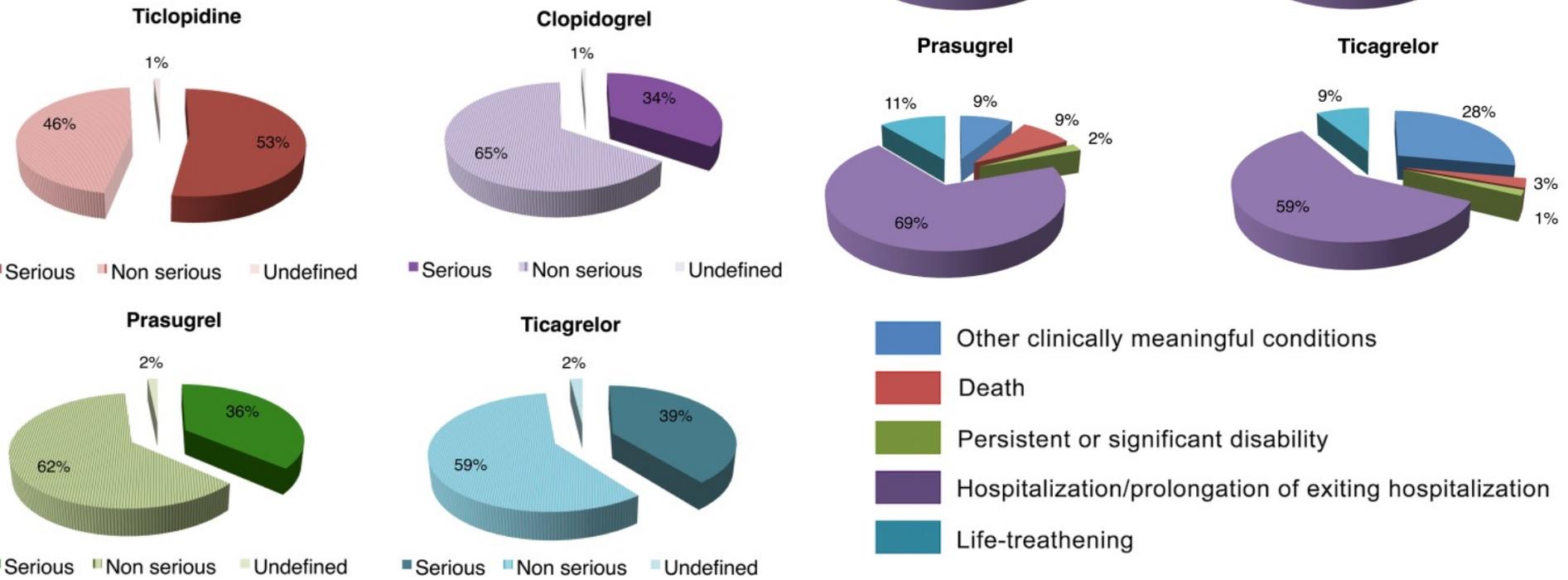
retirado do mercado em agosto de 2001

Lancet 358:1383-5, 2001

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Safety of Antiplatelet Agents: Analysis of ‘Real-World’ Data from the Italian National Pharmacovigilance Network

Lucia Gozzo^{1,2} · Andrea Navarra¹ · Giuseppe Benfatto³ · Laura Longo³ · Silvana Mansueto³ · Laura Sottosanti⁴ · Luca Pani⁴ · Salvatore Salomone¹ · Filippo Drago^{1,3} 

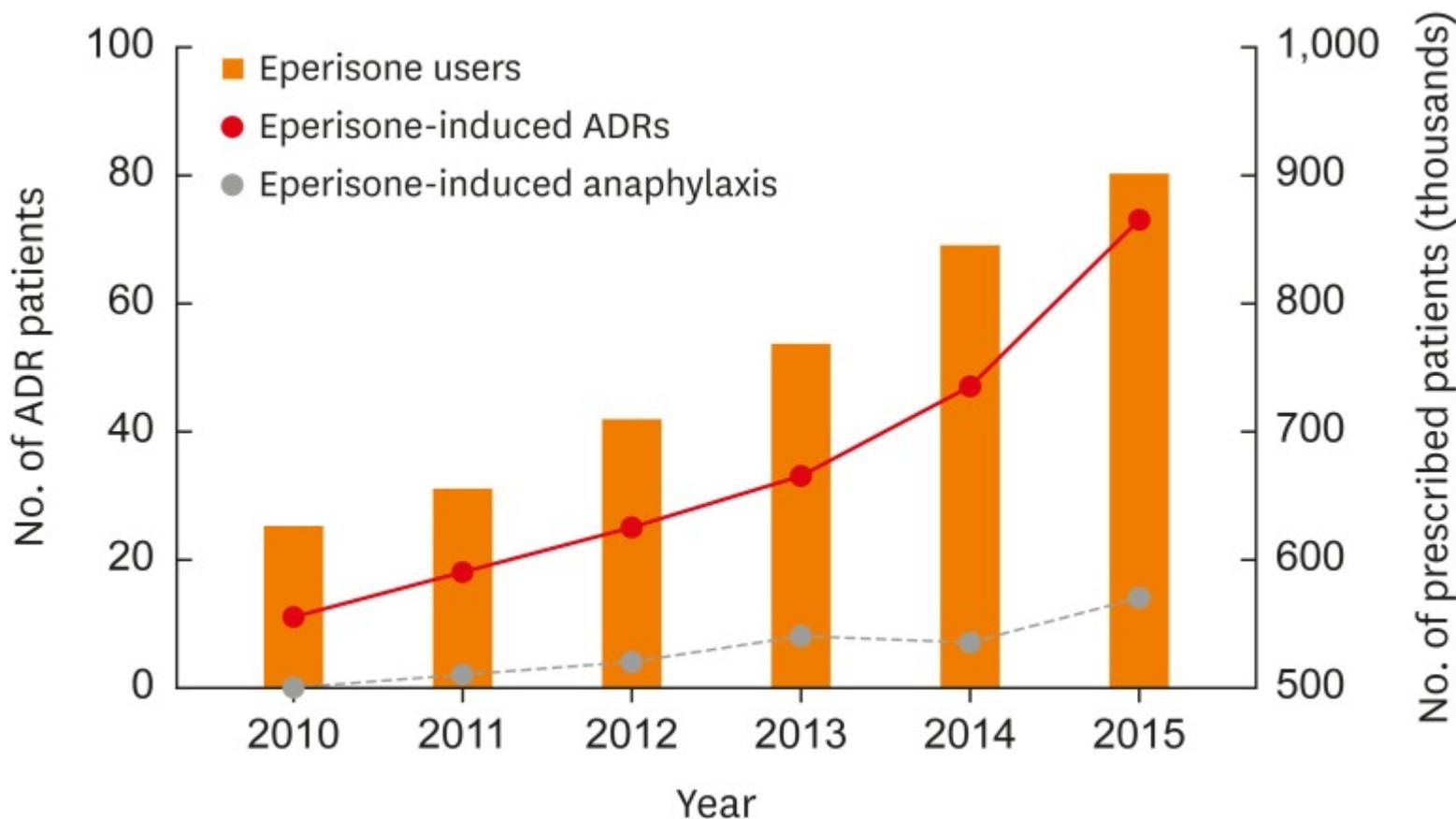


Original Article



Eperisone-Induced Anaphylaxis: Pharmacovigilance Data and Results of Allergy Testing

Kyung Hee Park,^{1,2} Sang Chul Lee,^{1,2} Ji Eun Yuk,² Sung-Ryeol Kim,^{1,2} Jae-Hyun Lee,^{1,2} Jung-Won Park^{1,2*}



FARMACOVIGILÂNCIA

<https://www.youtube.com/watch?v=OsW-T19d8XM>

PARTE 2

Reações adversas aos medicamentos - RAMs

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

❖ **Efeito adverso:** efeito não desejado de um fármaco – **efeitos tóxicos ou efeitos colaterais**

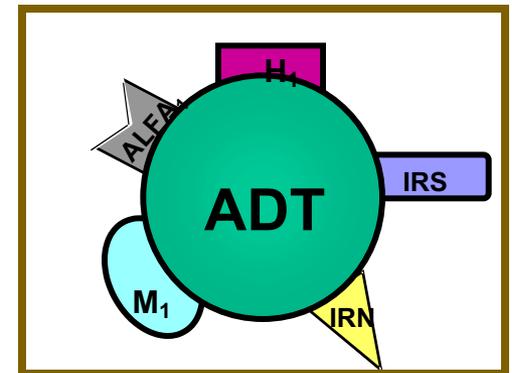
➤ **Efeito tóxico:** efeito adverso pela intensificação do efeito farmacológico responsável pelo efeito terapêutico - **efeito relacionado à dose**

Ex. hipopotassemia no tratamento com diuréticos

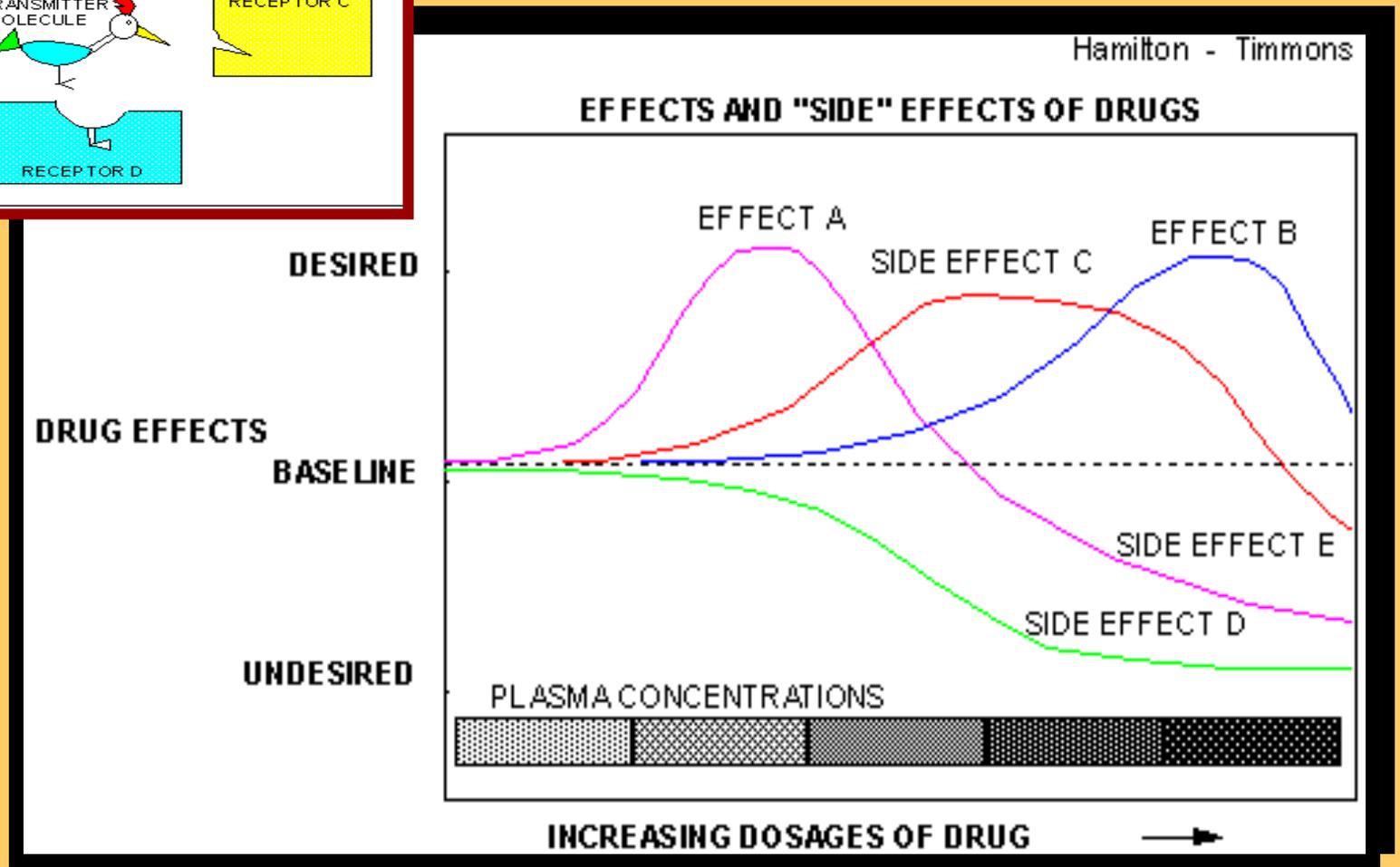
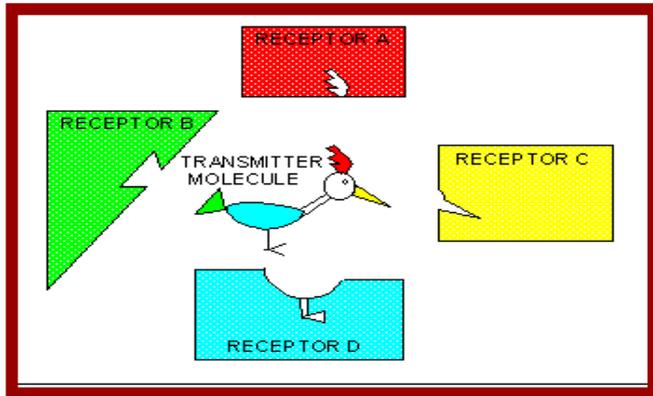
Reações Adversas aos Medicamentos

➤ **Efeito colateral:** efeito adverso pela ação farmacológica distinta da que produz o efeito terapêutico

» efeitos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos



Multiplicidade dos Efeitos



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Definição

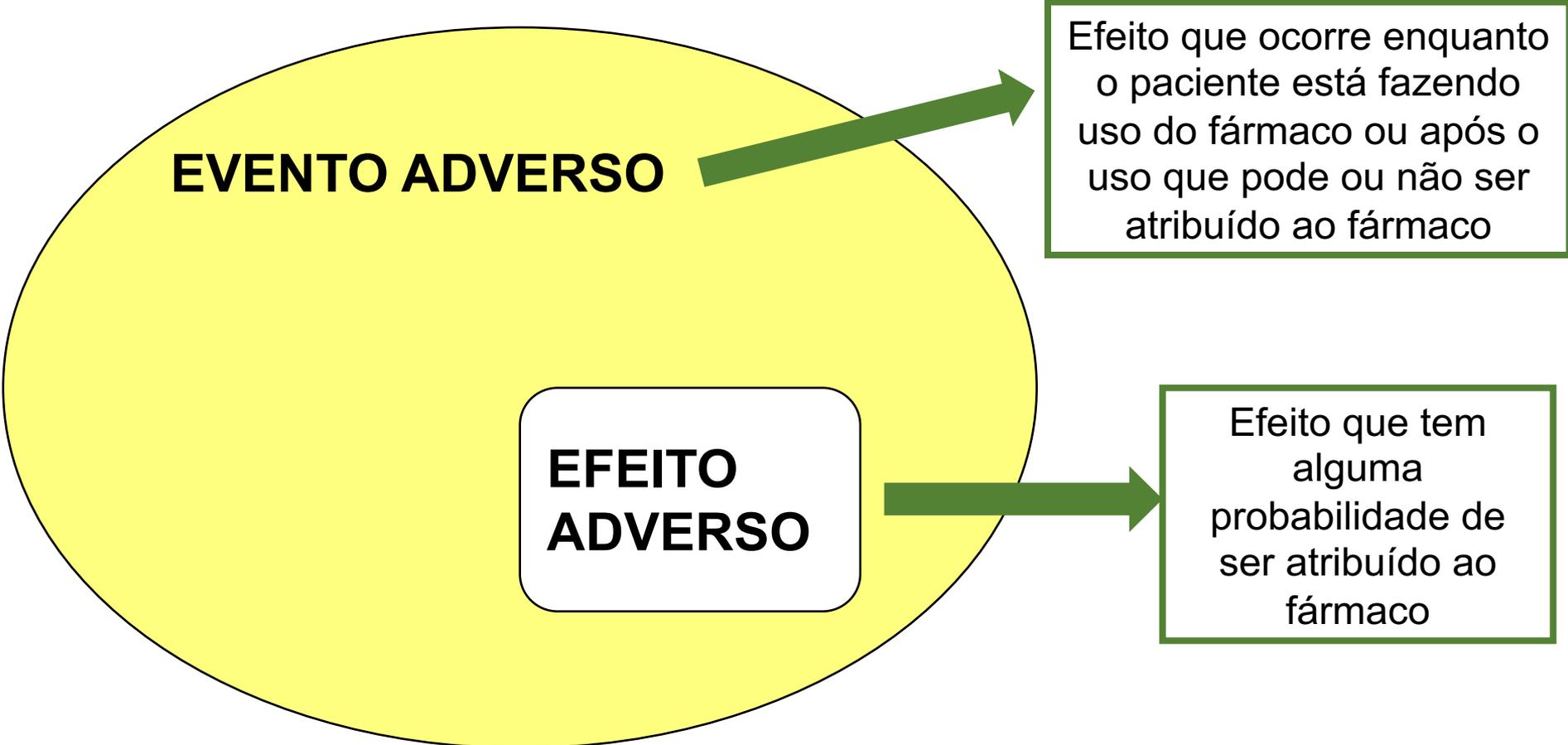
Qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional que aparece após a administração de um medicamento em **doses normalmente utilizadas no homem** para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade

Superdosagem (acidental ou intencional) não é reação adversa

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

EVENTO ADVERSO

EVENTO ADVERSO



Efeito que ocorre enquanto o paciente está fazendo uso do fármaco ou após o uso que pode ou não ser atribuído ao fármaco

EFEITO ADVERSO

Efeito que tem alguma probabilidade de ser atribuído ao fármaco

Lancet 2000; 356

Drug Safety 2005; 28 (10): 851-870

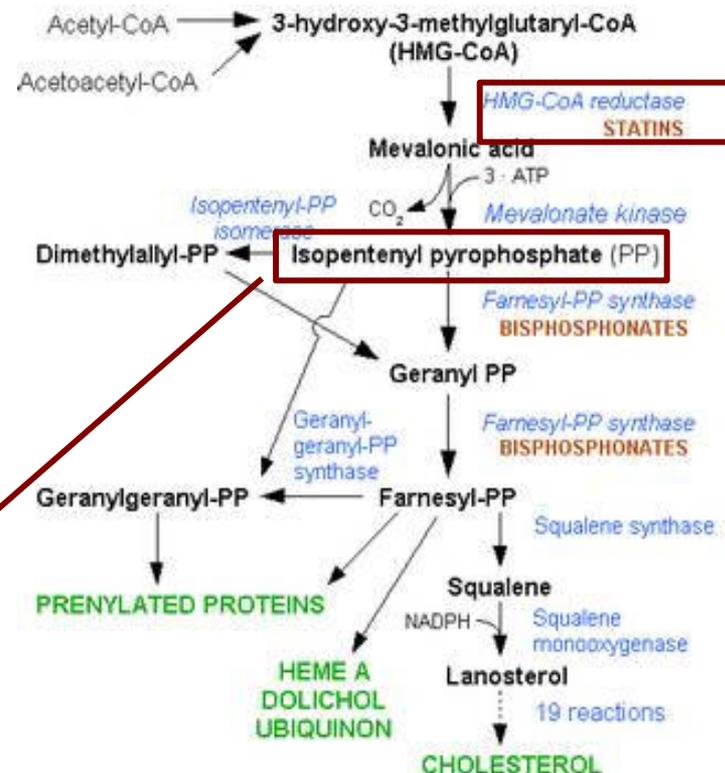
Caso clínico

(Buttletti Groc, 13(1):4, 2000)

Uma mulher de 64 anos iniciou uso de atorvastatina, 10 mg ao dia para o tratamento de uma dislipidemia. Três dias após iniciar seu uso, apresentou insônia. Não fazia uso de outro fármaco.

A insônia persistiu até que se suspendeu o tratamento, uma semana depois de seu início

Manutenção do sono



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

CLASSIFICAÇÃO GERAL

De acordo com:

- 1) GRAVIDADE
- 2) CAUSALIDADE
- 3) FREQUÊNCIA
- 4) DoTS

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

1) CLASSIFICAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE

RAM LETAL: causa morte do paciente

RAM GRAVE: risco de morte ou invalidez permanente ou de duração maior que 1 dia - interrupção da administração e tratamento específico para RAM

RAM MODERADA: invalidez transitória (menos que 1 dia) e requer tratamento para conter a evolução. Não é necessário interromper a administração do medicamento

RAM LEVE: não produz invalidez, nem requer tratamento, nem interrupção do tratamento

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

2) CLASSIFICAÇÃO QUANTO À CAUSALIDADE

RAM COMPROVADA OU DEFINIDA: aparece após a administração do medicamento, desaparece após sua suspensão e volta a aparecer quando o medicamento é reiniciado

RAM PROVÁVEL: aparece após a administração do medicamento e desaparece após a suspensão; não se efetua a re-administração

RAM POSSÍVEL: existem outras variáveis que podem explicar o aparecimento do efeito adverso; condições do paciente e de outro medicamento

RAM DUVIDOSA: outra circunstância mais provável é responsável pelo efeito adverso

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

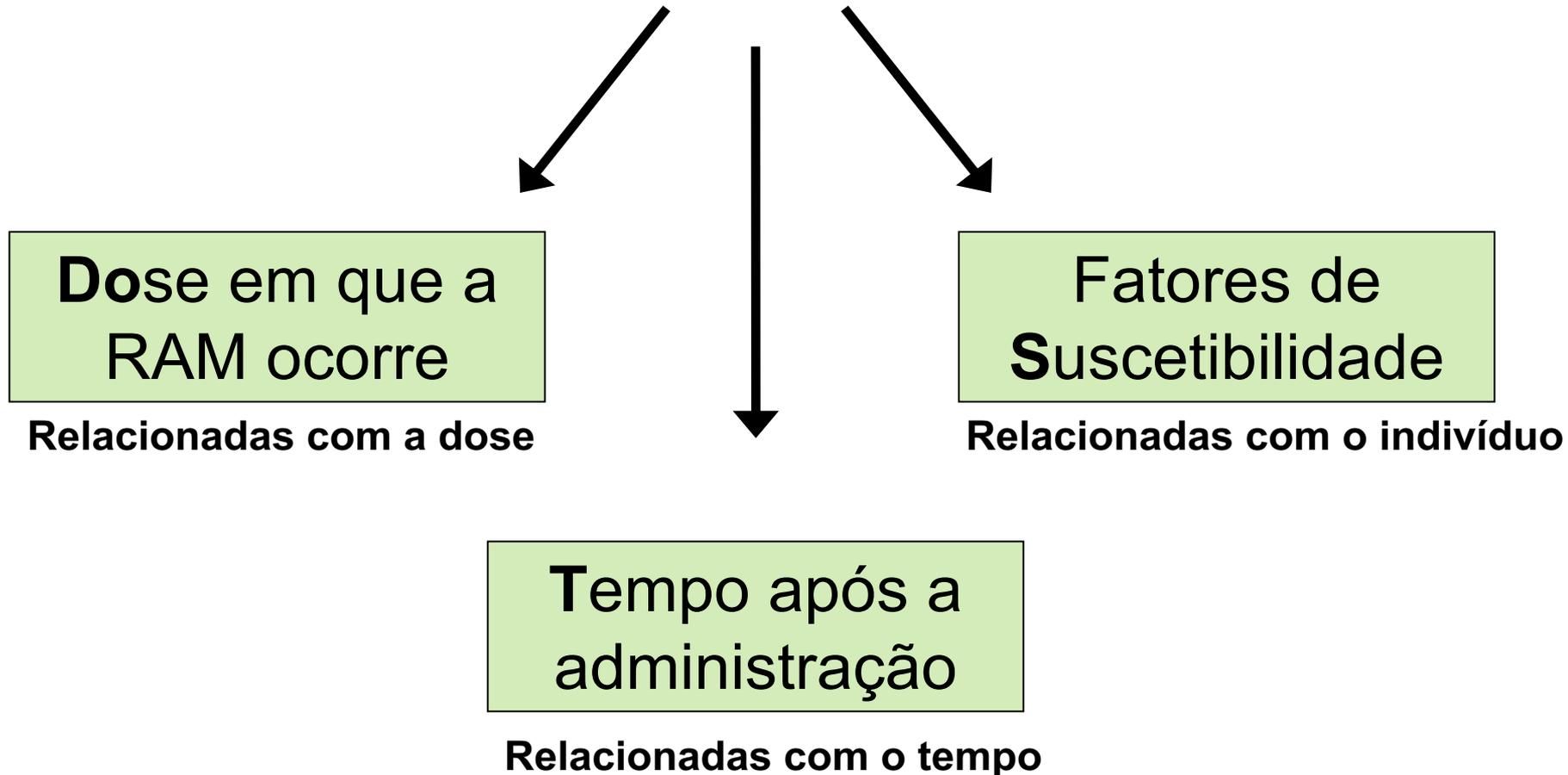
3) CLASSIFICAÇÃO QUANTO À FREQUÊNCIA

- **MUITO COMUM: >10%**
- **COMUM: 1-10%**
- **MODERADAMENTE COMUM: 0,1-1%**
- **RARA: 0,01-0,1%**
- **MUITO RARA: 0,001-0,01%**

- **Subnotificação de suspeita de RAM**
- **Incerteza em estimar número de pacientes que utilizam o medicamento**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

4) CLASSIFICAÇÃO “DoTS”



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

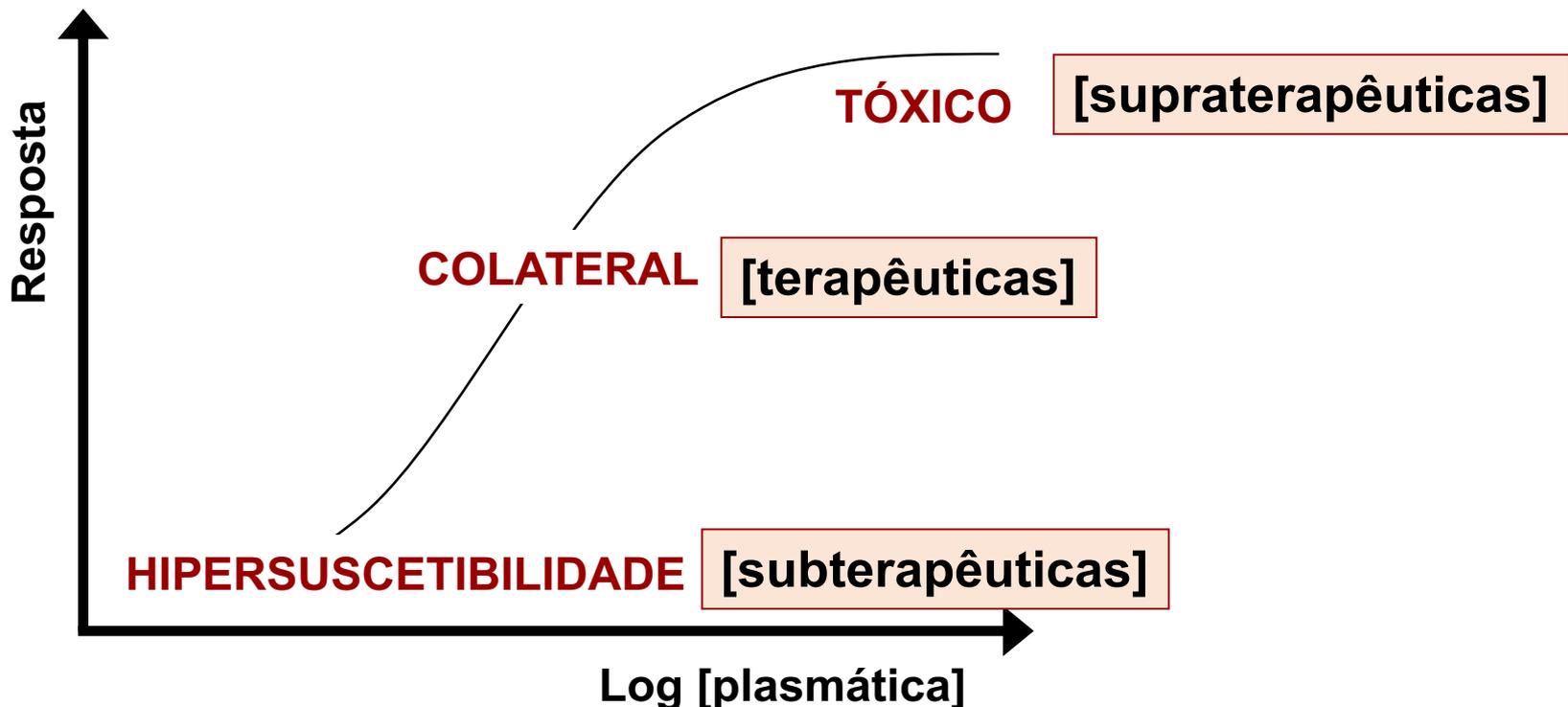
4 – A: RELACIONADAS COM A DOSE

- **Efeito de um fármaco: interação com uma molécula-alvo**
- **TODOS os efeitos (terapêutico e adverso) são relacionados à dose, incluindo REAÇÕES IMUNOLÓGICAS:**
 - **Rinite alérgica (febre de feno): resposta a diferentes quantidades de pólen**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

- Efeitos **TÓXICOS**
- Efeitos **COLATERAIS**
- Efeitos de **HIPERSUSCETIBILIDADE**

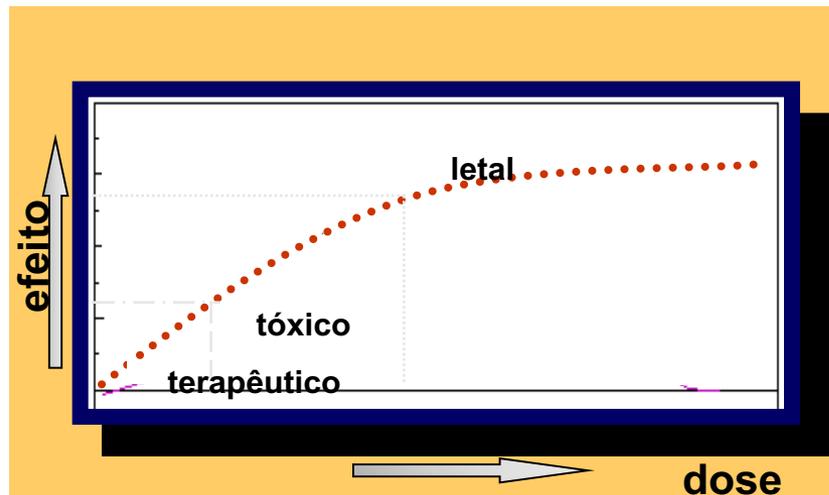


REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

- **Previsíveis:** até 80% de todas as RAM
- **Variações farmacêuticas ou farmacocinéticas:** **excesso de efeito farmacológico** – levam à uma superdosagem relativa

INTERVENÇÕES: reduzir dose ou descontinuar tratamento



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos tóxicos

FÁRMACOS COM IT BAIXO

Pequeno aumento da dose acima da terapêutica → toxicidade

- Anticoagulantes: varfarina, heparina
- Hipoglicemiantes: insulina, sulfonilureia
- Glicosídeos cardíacos: digoxina, digitoxina
- Citotóxicos e imunossupressores: ciclosporina
- Antibióticos aminoglicosídicos: gentamicina

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

- Ocorre em concentração subterapêutica
- ↑ suscetibilidade à RAM, independente do mecanismo
- Normalmente IMPREVISÍVEIS

IDIOSSINCRASIA

INTOLERÂNCIA

REAÇÕES ALÉRGICAS

**INTERVENÇÕES: evitar (se conhecida):
descontinuar tratamento**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Idiosincrasia:

▪ Hipertermia maligna

Mutação no receptor de rianodina *RyR* → liberação excessiva de Ca^{2+} do RE → contratura muscular exacerbada → ↑ temperatura

Ex.: anestésico inalatório (halotano)

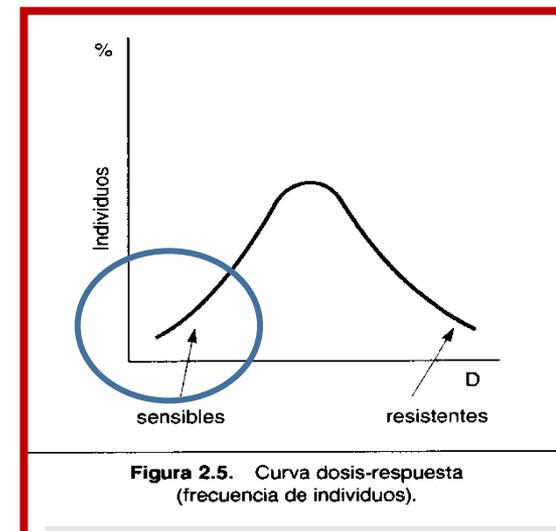
REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Intolerância:

- Efeito farmacológico ocorre com doses inferiores às utilizadas normalmente: **resposta quantitativamente aumentada**
- Doses habituais produzem RAM
- Não requer sensibilização prévia



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Reações alérgicas:

- Sem relação com os efeitos farmacológicos do fármaco
- Latência entre a 1ª exposição e a reação alérgica
- Sem curva dose-resposta formal: pequenas doses desencadeiam a ação - a reação desaparece com a suspensão do fármaco
- Reconhecida como reação imunológica: **exantema, asma, urticária, anafilaxia**



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Reações alérgicas:

- **Fatores envolvidos**

- **Paciente: fatores genéticos**

- **História de alergias: doença atópica (eczemas, asma, febre do feno)**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Reações alérgicas:

- **Fatores envolvidos**

- **Fármaco**

- macromoléculas: proteínas (vacinas), polipeptídeos (insulina) são imunogênicas
- Moléculas menores atuam como haptenos que se ligam às proteínas corporais formando antígenos

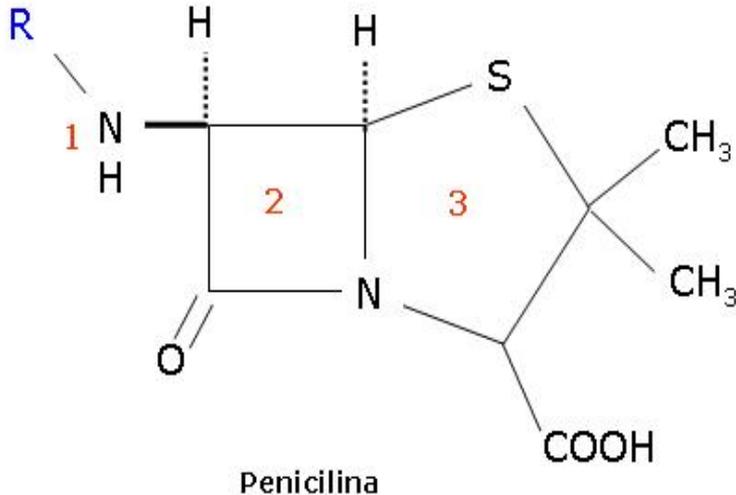
REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS COM A DOSE

Efeitos de hipersuscetibilidade

Penicilina:

clivagem do anel β -lactâmico forma o grupo peniciloil \Rightarrow **determinante antigênico**



1. Grupo amino livre
 2. Anillo β -lactâmico
 3. Anillo de tiazolina
- R. Radical que determina las propiedades farmacológicas

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

RELACIONADAS AO TEMPO

Reações **NÃO** dependentes do tempo: ocorrem a qualquer momento da terapia; independe da duração

- Variação FARMACÊUTICA
 - Variação FARMACOCINÉTICA
 - Variação FARMACODINÂMICA
- } Há alteração na [fármaco]
- Não há alteração na [fármaco]

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Reações **DEPENDENTES** do tempo:

- **RÁPIDA** (efeitos tóxicos): administração muito rápida: **hipertensão com digitálico**
- **PRIMEIRA DOSE** (reações hipersuscetibilidade): após a 1ª administração; não observada depois: **hipotensão após 1ª dose de iECA; alergias tipo I**
- **IMEDIATAS** (efeitos colaterais): início do tratamento e diminuem conforme o curso da terapia: **desenvolvimento de tolerância (ex.: dor de cabeça com uso de nitratos)**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Reações **DEPENDENTES** do tempo:

➤ **INTERMEDIÁRIA** (efeitos colaterais ou de **hipersuscetibilidade**): depois de um tempo após o início do tratamento; risco ↓ com uso contínuo: **tromboembolismo venoso com uso de antipsicóticos; hipersensibilidade tipo II, III e IV**

➤ **TARDIA** (efeitos colaterais): não ocorre no início do tratamento; risco ↑ com a exposição contínua; inclui sintomas de retirada: **discinesia tardia com antipsicóticos; síndrome de abstinência**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Reações **DEPENDENTES** do tempo:

➤ **RETARDADA (efeitos colaterais):** ocorrem após um período de exposição, mesmo após descontinuação:

➤ **Carcinogênese:** ↑ da incidência de adenocarcinoma vaginal nas filhas de mulheres que fizeram uso de dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez para tratamento de ameaça de aborto

➤ **Comprometimento da fertilidade**

- Reversível: iMAOs e agentes antimaláricos
- Irreversível: agentes citotóxicos

➤ **Teratogênese:** talidomida, ácido valproico, ácido retinoico

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade

FATORES PREVISÍVEIS:

- Fatores genéticos (ex.: metabolizadores lentos/rápidos)
- Idade
- Sexo
- Fatores fisiológicos (gravidez)
- Polifarmácia
- Doença associada



Se conhecido, caso contrário, IMPREVISÍVEL

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade

IDADE

➤ Diferenças anatômicas e fisiológicas

➤ Pacientes **pediátricos** e **idosos** apresentam um maior risco de desenvolver RAM



IDOSOS

- > distribuição dos fármacos lipofílicos e menor dos fármacos hidrofílicos
- ↓ da quantidade de albumina: ↑ da fração livre dos fármacos
- ↓ da capacidade funcional do fígado e rins: > tempo de ação

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade

NEONATOS E CRIANÇAS

- Desenvolvimento incompleto de algumas enzimas metabólicas (hidroxilação, desaminação, glicuronidação): > **concentração plasmática**
- Função renal (30% do adulto) e BHE imaturas (< 8 semanas)
- Hipoalbuminemia fisiológica



REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade

SEXO

- Diferenças fisiológicas e anatômicas entre homens e mulheres provocam **diferenças metabólicas** e podem **alterar a ação/resposta a um medicamento**
- Prevalência de **50 a 70%** no **desenvolvimento de RAM em mulheres em comparação com os homens**

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade



> % gordura corporal

- > distribuição de fármacos lipofílicos: < [plasmática] e > tempo de ação
 - Benzodiazepínicos: sedação/coma
- Geralmente mais intolerantes ao EtOH: < água corporal → > concentração plasmática e efeitos mais pronunciados

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade



BIOTRANSFORMAÇÃO

- **CYP3A4 - 40% mais ativa em mulheres**
- **Biotransformação mais rápida de alguns fármacos**
 - **↓ tempo de ação e efeito**
 - **Bioativação!**
 - **< atividade da álcool desidrogenase gástrica → ↑ da concentração plasmática de EtOH**

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade



EXCREÇÃO

- < taxa de filtração glomerular: < depuração renal
- Fármacos excretados na forma inalterada: > tempo de ação (digoxina: desorientação e visão turva)

REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS

Relacionadas com a suscetibilidade



ALTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

➤ **OPIOIDES:** > sedação e depressão respiratória em mulheres

Dimorfismo na ação opioide a nível celular(?)

➤ **ISRS:** efeito mais pronunciado

> **Produção de triptofano**

< **de cortisol**

Leitura recomendada

- Aronson JK and Fener RF. Clarification of terminology in drug safety, *Drug Safety*, 28(10): 851-870, 2005.
- Aronson JK and Fener RF. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*, 327:1222-1225, 2003.
- Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, 14(2):237-250, 1998.
- www.cvs.saude.sp.gov.br
- www.anvisa.gov.br