



**PROQUALIS**

# **Eventos Adversos a Medicamentos – Parte I**



# Aspectos Históricos

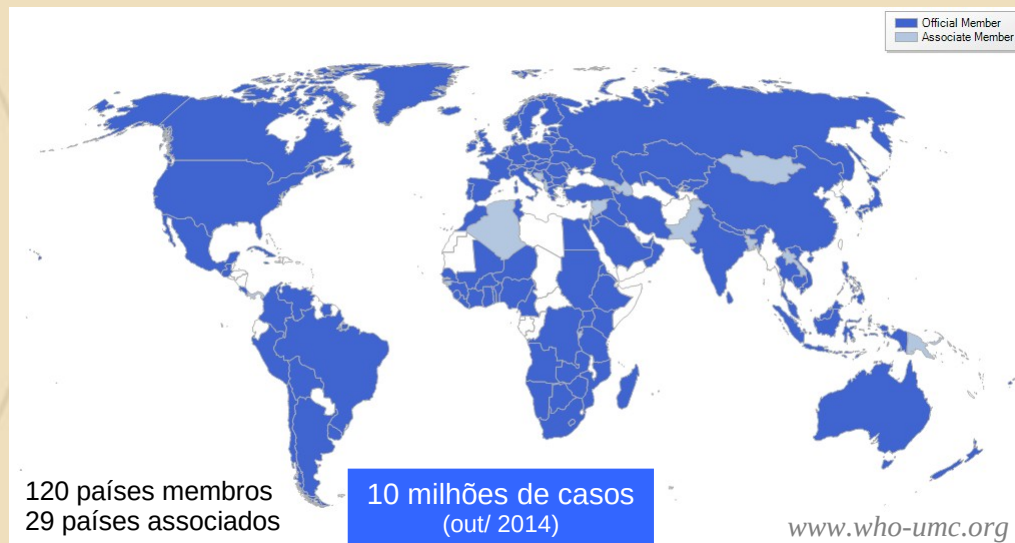
## Segurança no Uso de Medicamentos

- 1775 a 1778 – William Withering descreve os **eventos adversos aos digitálicos**
- 1890 – Mortes com **clorofórmio** (anestesia)
- 1937 – **Dietilenoglicol**, nos EUA, usado como veículo da sulfanilamida, causa 105 mortes, 34 em crianças
- 1959 / 61– Epidemia de focomelia por **Talidomida** (4.000 casos com 15% de mortos)

# Aspectos Históricos

## Segurança do Uso de Medicamentos

- 1968 – Assembléia Mundial de Saúde - Projeto de Monitoramento Internacional (OMS)
- 1978 – OMS: Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos - *International Pharmacovigilance Programme*”





# Aspectos Históricos- Brasil

## Segurança do Uso de Medicamentos

### PROQUALIS

**(Portarias no 27 e 28/86 DIMED)**

Controle de psicotrópicos com possibilidade de induzirem efeitos colaterais indesejáveis e que determinem dependência física ou psíquica

O Brasil se torna o 62º país membro do **International Pharmacovigilance Programme (OMS)**

**Projeto Hospitais Sentinela- ANVISA**

Rede nacional de hospitais qualificada para notificação de eventos adversos e queixas técnicas.

**(Portaria no 529/2013)**

Programa Nacional de Segurança do Paciente

1986

1998

2001

2002

2004

2009

2013

**(Portaria nº 696 / MS)**

Criação do Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos - Unidade de Farmacovigilância - ANVISA

Projeto Farmácias Notificadoras - ANVISA

**RDC no 4/2009,**  
Normas de farmacovigilância para os detentores de registro

Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos

Criação da **Política Nacional de Medicamentos** com ações prioritárias à farmacovigilância e uso racional de medicamentos



PROQUALIS

# Definição de Evento Adverso a Medicamento

O que é um **Evento Adverso a Medicamento**?

É qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, reações adversas aos medicamentos e erros de medicação.



PROQUALIS

# Definição de Evento Adverso a Medicamento

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):

Evento Adverso a Medicamento refere-se aos casos em que existe uma suspeita de que o dano sofrido pelo paciente ou usuário tenha ocorrido após a utilização de um medicamento.



# Definição de Reação Adversa a Medicamento (RAM)

É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.



PROQUALIS

# Definição de Erro de medicação

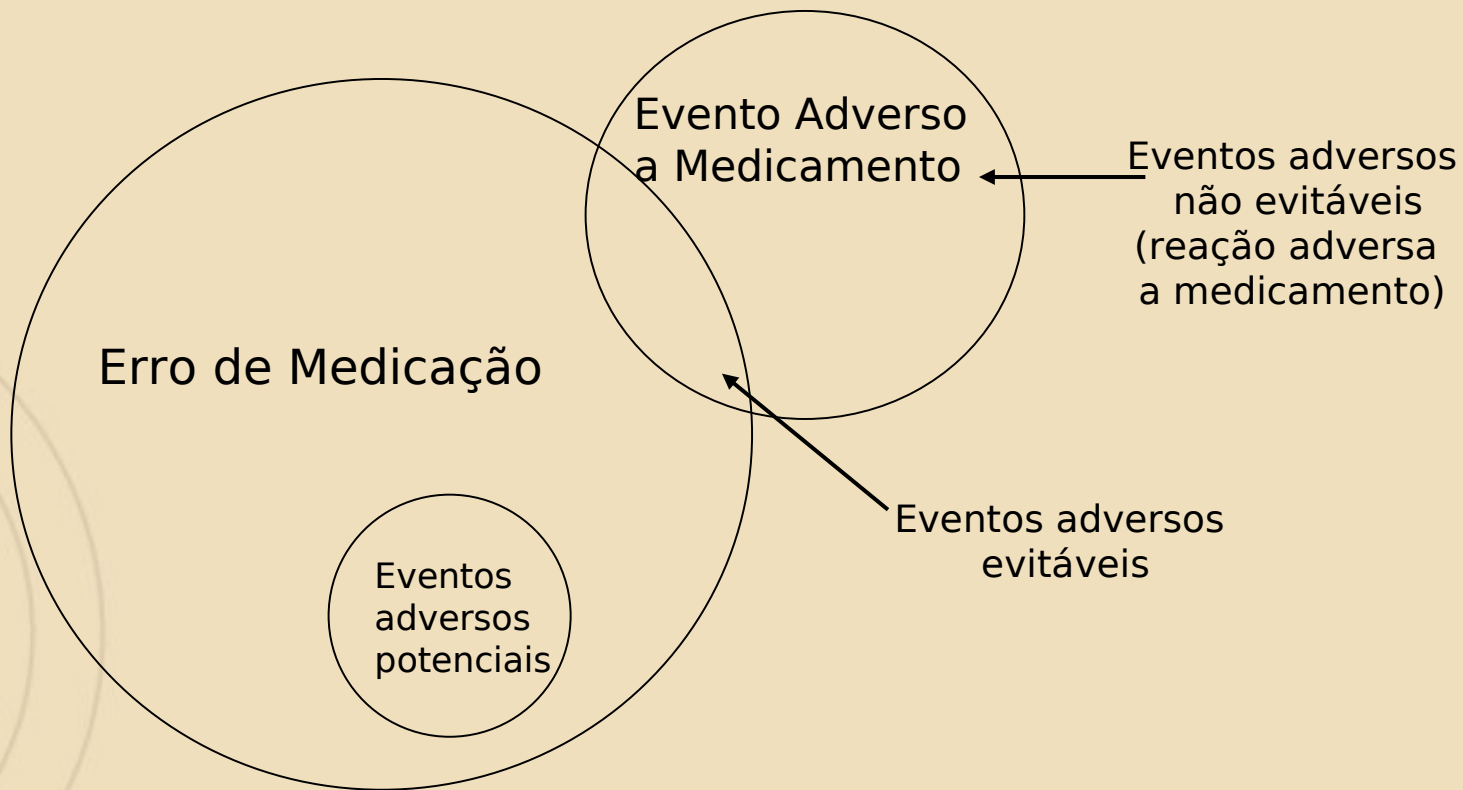
É qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores.



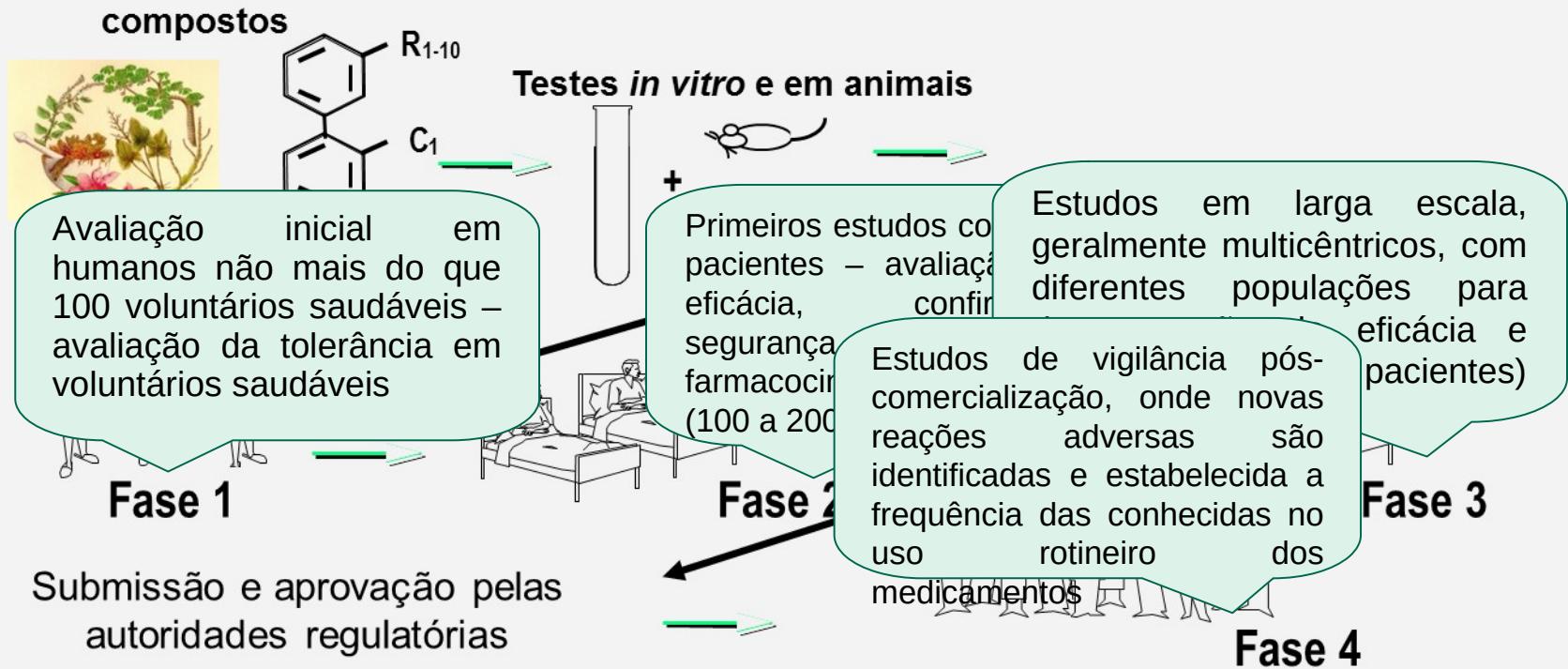


PROQUALIS

## Relação entre eventos adversos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação



# Mas... A segurança dos medicamentos não é avaliada antes da comercialização?





**PROQUALIS**

# Diferenças entre Ensaio Clínico e Uso de Fármacos na Prática Clínica

	<b>Ensaio Clínico</b>	<b>Prática Clínica</b>
<b>Nº de Pacientes</b>	Centenas, raramente alguns milhares	Dezenas de milhares a dezenas de milhões
<b>Duração</b>	Dias, semanas	Dias a anos
<b>População</b>	Excluem-se pacientes com contra-indicações potenciais, gestantes, crianças, idosos	Toda a população
<b>Outros tratamentos</b>	Evitam-se frequentemente	É provável que se use um ou mais fármacos simultaneamente
<b>Dose</b>	Geralmente fixa	Geralmente variável
<b>Condições</b>	Seguimento rigoroso. Maior informação.	Seguimento menos rigoroso. Paciente geralmente menos informado.



## *O que é Farmacovigilância?*

É a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas associados a medicamentos.



PROQUALIS

# Identificação de EAM

## Vigilância passiva

Sistemas de Notificação Espontânea a centros designados para efetuar recolhimento e análise de informação.



Profissionais de saúde  
Pacientes/Usuários

## Vigilância ativa

Técnicas específicas: monitorização de pacientes hospitalizados, sistemas de monitorização de medicamentos pós-comercialização.

Estudos epidemiológicos:

- *Revisão de prontuários médicos*
- *PEM (Prescription Event Monitoring):* monitorização de eventos relacionados à prescrição.
- *Record Linkage:* Análise de registros de pacientes com mesmas características/exposição medicamentos



PROQUALIS

Retomando....

**Reação adversa a medicamento** é *qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.*



PROQUALIS

As RAM podem ser classificadas quanto

- Mecanismo
- Expectativa
- Gravidade
- Causalidade



**PROQUALIS**

# Mecanismo (*Rawlins e Thompson*)

	<b>Tipo A</b>	<b>Tipo B</b>
<b>Resposta ao Medicamento</b>	Efeito Exagerado	Efeito Bizarro
<b>Mecanismo de Produção</b>	Superdosagem relativa, efeito colateral, efeito secundário, tolerância	Hiperssensibilidade, idiossincrasia
<b>Reação farmacologicamente previsível</b>	Sim	Não
<b>Reação dependente de dose</b>	Sim (em geral)	Não (em geral)
<b>Incidência</b>	Alta	Baixa
<b>Morbidade</b>	Alta	Baixa
<b>Mortalidade</b>	Baixa	Alta
<b>Manejo</b>	Ajuste de dose Substituição do fármaco	Suspensão do fármaco

*RawlinsMD, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies, DM, Ferner, RE, Glaville, H. editors. Davies's Textbook of adverse drug reactions. Philadelphia: Lippincott-Raven.1998; p.40-64.*





PROQUALIS

# Mecanismo (*Wills & Brown*)

- A-** Comuns, relacionadas às ações do fármaco, dependentes de dose, previsíveis farmacologicamente, baixa mortalidade, desaparecimento com retirada do fármaco.
- B-** Interação microorganismo/hospedeiro, dependentes de dose, previsíveis farmacologicamente, desaparecimento com a retirada do fármaco.
- C-** Relacionadas a características químicas e de concentração peculiares ao fármaco.
- D-** Relacionadas a métodos de administração do fármaco ou natureza física da preparação.
- E-** Manifestações de retirada, farmacologicamente previsíveis, tratamento envolve reintrodução e retirada gradual.
- F-** Ocorrência em indivíduos suscetíveis, geneticamente determinadas, desaparecimento com retirada do fármaco.
- G-** Genotóxicas, danos irreversíveis.
- H-** Ativação do sistema imune, farmacologicamente imprevisíveis, independentes de dose, desaparecimento com retirada do fármaco.



PROQUALIS

# Quanto à expectativa

- **Esperada (ou descrita ou conhecida):** é aquela cuja descrição consta nos documentos de registro do medicamento.
- **Inesperada (não descrita ou desconhecida):** é aquela cuja descrição NÃO consta dos documentos de registro do medicamento. Pode ser rara ou desconhecida.



PROQUALIS

## Quanto à frequência

- Muito frequentes  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ )
- Frequentes  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  ( $< 10-1\%$ )
- Não frequentes (incomuns)  $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$  ( $< 1$  e  $0,1\%$ )
- Raras  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$  ( $< 0,1- 0,01\%$ )
- Muito raras  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )



**PROQUALIS**

# Quanto à gravidade (OMS)

## ➤ GRAVE

- Óbito.
- Ameaça à vida: há risco de morte
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente
- Incapacidade significativa ou persistente
- Anomalia congênita.
- Evento clinicamente significativo: necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

## ➤ NÃO GRAVE

- Qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios acima.



**PROQUALIS**

# Quanto à gravidade DAIDS

<b>LEVE</b> (Grau 1)	É normalmente passageira, sem necessidade de nenhum tratamento especial e não interfere nas atividades diárias normais do paciente
<b>MODERADA</b> (Grau 2)	Causa inconveniência e/ou preocupação ao paciente. Pode interferir nas atividades diárias, mas normalmente é melhorada com tratamentos simples, podendo requerer terapia sistêmica ou outros tratamentos importantes
<b>GRAVE</b> (Grau 3)	Limitação marcante da atividade, alguma assistência pode ser necessária, possível necessidade de tratamento, hospitalização ou cuidado hospitalar
<b>AMEAÇADORA À VIDA</b> (Grau 4)	É aquela potencialmente ameaçadora à vida ou fatal, que resulte em incapacidade permanente, em anomalia congênita, neoplasia ou que necessite de hospitalização prolongada



**PROQUALIS**

# Causalidade

É a conexão entre o medicamento suspeito e o efeito clínico

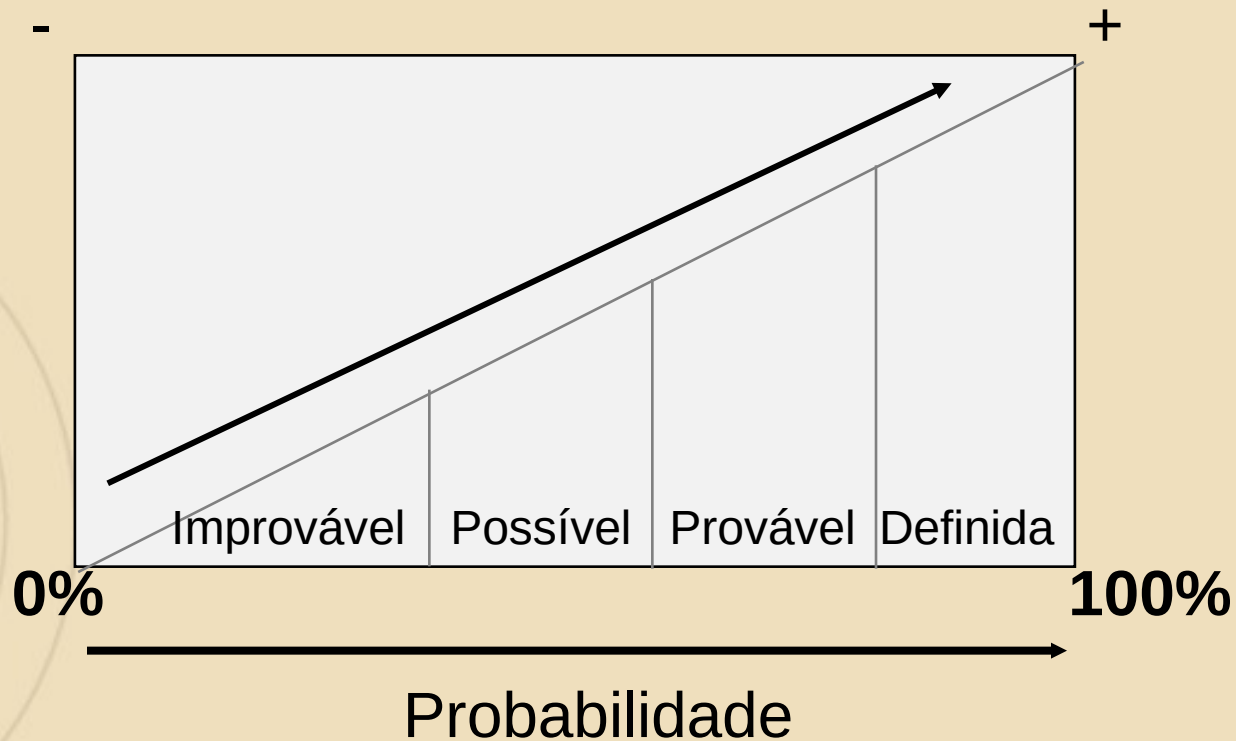
<b>Critério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Sequência temporal entre o uso do fármaco e o efeito suspeito</b>	plausível
<b>Conhecimento previamente descrito do efeito</b>	similar a um fármaco ou classe semelhante
<b>Efeito da retirada do medicamento suspeito</b>	melhora do efeito nocivo
<b>Efeito de re-exposição do medicamento suspeito</b>	reaparecimento do efeito nocivo
<b>Causas alternativas</b>	outras explicações etiológicas (doenças e outros medicamentos)



PROQUALIS

# Classificação das RAM

Quanto à causalidade



# Algoritmo de Naranjo



PROQUALIS

Perguntas	Sim	Não	Não sabe
1. Existem estudos prévios sobre essa reação?	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após administração do medicamento?	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	0
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a outro similar?	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada Por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Tipo de Reação	Pontuação
Definida (provada)	maior ou igual a 9
Provável	entre 5 e 8
Passível	entre 1 e 4
Duvidosa (condicional)	menor ou igual a 0





PROQUALIS

# Causalidade (OMS)

## DEFINIDA (100 %)

Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de re-introdução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário.

## PROVÁVEL (75 %)

Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição.

## POSSÍVEL (50 %)

Evento clínico, incluindo-se 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 concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem estar ausentes ou obscuras.

## IMPROVÁVEL (25 %)

Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes explicam explicações plausíveis.

## CONDICIONAL/NÃO CLASSIFICADA

Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.

## NÃO ACESSÍVEL/NÃO CLASSIFICÁVEL

Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada



# Algoritmo de Karch e Lasagna

Questionário	Seleção									
Intervalo de tempo apropriado entre o agente – evento	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Reação conhecida provocado pelo agente	-	N	N	S	S	S	S	S	S	S
Evento razoavelmente explicado pelo estado clínico do pac.	-	S	N	S	S	N	N	N	N	N
Promovido a suspensão do agente	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Reação melhorou com a suspensão do agente	-	-	-	-	-	-	N	S	S	S
Re-administração do agente realizada	-	-	-	-	-	-	-	N	S	S
Re-aparecimento da mesma reação com a re-administração	-	-	-	S	N	-	-	-	N	S
<b>Definida</b>										X
<b>Provável</b>				X		X		X		
<b>Possível</b>					X				X	
<b>Condicional</b>			X							
<b>Não relacionada (não é uma RAM)</b>	X	X					X			



**PROQUALIS**

# Fatores de risco para RAM

- número de medicamentos e interações medicamentosas
- número de diagnósticos
- duração da internação
- história prévia de RAM
- sexo feminino
- insuficiência renal e hepática
- uso de álcool
- farmacogenética



PROQUALIS

# Consequência das Ram

**A ocorrência de eventos adversos tem impacto em diferentes níveis:**

- **Econômico** - aumento dos custos, variando na razão direta dos “danos” e da quantidade dos mesmos
- **Clínico** - os resultados (*Outcomes*) em saúde afastam-se do esperado, com consequências diretas na qualidade dos cuidados prestados
- **Social** - tema muito valorizado pela sociedade e tratado com sensacionalismo pela comunicação social. Podem contribuir para a perda de confiança dos pacientes nos profissionais e nas organizações de saúde



**PROQUALIS**

# Caso

JBS, 62 anos, foi hospitalizado em 15/09/2015 em uma unidade de terapia intensiva após intensa rigidez e dor muscular com incapacidade de locomoção.

Na triagem hematológica e bioquímica de rotina apresentou:

- Hemograma normal
- Creatinina de 1,7 mg/ dl (normal < 1,3)
- Aspartato aminotransferase 45 U/L (normal < 38)
- Alanina aminotransferase 55 U/L (normal < 41)
- Soro creatinaquinase (CK) 1991 U/L (normal < 190)
- Proteinúria

Ao analisar o prontuário deste paciente o médico encontrou que o mesmo tinha hipertensão arterial, tratada por mais de 10 anos com os medicamentos:

- **Losartana** 100 mg/dia
- **Hidroclorotiazida** 25 mg/dia.

Há cerca de 10 dias teve o diagnóstico de hiperlipidemia, sendo prescrito **rosuvastatina** 40 mg/dia por via oral.

Após internação foi suspensa a estatina e o quadro clínico do paciente resultou em melhora.



# Resolução sugerida - Caso

**PROQUALIS**

## **Classificação do Evento**

Temos 3 reações adversas: dano renal, dano hepático e rabdomiólise. Todos relatados em literatura para a rosuvastatina. A idade do paciente (idoso) aumenta o risco para a ocorrência destas reações.

O dano renal é sugerido pela creatinina aumentada.

A rabdomiólise, pode ser vista pelos sinais/sintomas clínicos e pela CK aumentada em dez vezes. A rabdomiólise grave e persistente pode induzir uma lesão renal, em razão da precipitação da mioglobina ao nível dos túbulos renais.

Os exames de creatinina aumentada e proteinúria indicam dano renal, que é também fator de risco para a rabdomiólise.

A aspartato aminotransferase e a alanina aminotransferase indicam dano hepático.



PROQUALIS

# Resolução sugerida - Caso

Informação descritas na bula do medicamento referência rosuvastatina

**Efeitos músculo-esqueléticos:** Raros casos de rabdomiólise, os quais foram ocasionalmente associados com dano da função renal, foram relatados com rosuvastatina e com outras estatinas

**Efeitos laboratoriais:** como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, foi observado um aumento relacionado à dose das transaminases hepáticas e da CK em um pequeno número de pacientes em tratamento com rosuvastatina. Foi observado aumento da HbA1c em pacientes tratados com rosuvastatina cálcica. Foram observados testes de análise de urina anormais (teste de fita reagente positivo para proteinúria) em um pequeno número de pacientes tomando rosuvastatina cálcica e outros inibidores da HMG-CoA redutase. A proteína detectada foi principalmente de origem tubular. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com a continuação do tratamento e ela não é um indicativo de doença renal aguda ou progressiva.

**Advertências e precauções:** deve ser prescrita com precaução em pacientes com fatores de pré-disposição para miopatia, tais como, insuficiência renal, idade avançada e hipotireoidismo, ou situações em que pode ocorrer um aumento nos níveis plasmáticos.

O uso de Rosuvastatina deve ser temporariamente interrompido em qualquer paciente com uma condição aguda grave sugestiva de miopatia ou que predispõe ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (por exemplo: sépsis; hipotensão; cirurgia de grande porte; trauma; alterações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves; ou convulsões não-controladas).



**PROQUALIS**

# Resolução sugerida - Caso

## **Avaliação de gravidade**

**OMS:** grave pois houve hospitalização

**DAIDS:** grave (grau 3) pois houve necessidade de hospitalização ou cuidado hospitalar





# Resolução sugerida - Caso

PROQUALIS

## Avaliação de causalidade por Algoritmo de Naranjo Rabdomiólise

Perguntas			
1. Existem estudos prévios sobre essa reação?			
2. A reação adversa ocorreu após administração do medicamento?			
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1		
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2		
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	
6. A reação reaparece ao se administrar placebo?	-1	+1	
7. O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?			
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a outro similar?			
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Dados de  
Reação em

Melhora do quadro clínico com a suspensão do medicamento

Não há registro de causas alternativas

Não há uso de placebo

Não há informação

Não há informação sobre uso anterior de estatinas

Avaliação clínica do paciente e laboratorial com proteinúria e CK elevados

**Total = 7  
Provável**



# Resolução sugerida - Caso

PROQUALIS

## Avaliação de causalidade por Algoritmo de Naranjo Dano renal e dano hepático

Perguntas			
1. Existem estudos prévios sobre essa reação?			
2. A reação adversa ocorreu após administração do medicamento?	<b>+2</b>	-1	
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1		
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	<b>+2</b>	
6. A reação reaparece ao se administrar placebo?	-1	+1	
7. O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1		
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a outro similar?			
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	<b>+1</b>	0	0

Dados de  
Triagem bioquímica e hematológica e uso de rosuvastatina dias antes

Não há informação dos dados

Não há registro de alteração de exames

Não há uso de placebo

Não há informação sobre comorbidades

Não há informação sobre uso anterior de statinas

Avaliação laboratorial

**Total = 6  
Provável**



PROQUALIS

# Resolução sugerida - Caso

## Avaliação de causalidade por Critérios da OMS

### Rabdomiólise, dano renal e dano hepático

#### PROVÁVEL (75 %)

evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição.



**PROQUALIS**

# Produção

*Ana Cristina Martins - ana.martins@ans.gov.br*

*Fabíola Giordani – fabiolagiordani@id.uff.br*

*Lusiele Guaraldo – lusiele.guaraldo@ini.fiocruz.br*

*Suely Rozenfeld- rozenfel@ensp.fiocruz.br*

# Realização

**PROQUALIS**

[proqualis@icict.fiocruz.br](mailto:proqualis@icict.fiocruz.br)



**PROQUALIS**



Instituto de Comunicação e Informação  
Científica e Tecnológica em Saúde



**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



Sistema  
Único  
de Saúde

**Ministério  
da Saúde**

