

Segurança dos Medicamentos

Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos

Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**



Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Brasília, 2005

Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde

SEN, Lote 19.

CEP: 70800-400. Brasília, DF

Tel: 61 426-9595 Fax: 61 426-9591

postmaster@bra.ops-oms.org

www.opas.org.br

© Organização Mundial da Saúde

© Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde 2005

Tiragem: 15.000 exemplares

Impresso no Brasil

Ficha catalográfica elaborada pelo Centro de Documentação
da Organização Pan-Americana da Saúde – Representação do Brasil.

Organização Mundial da Saúde

Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos.
Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília:
OPAS/OMS, 2004.

18 p.

Tradução de: Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why
health professionals need to take action.

ISBN 85-87943-33-2

1. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. 2. Diretrizes. 3. Medicamentos. I.
Título. II. Título: Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. III. Título: Por que os
profissionais de saúde precisam entrar em ação. IV. Organização Pan-Americana da Saúde.

NLM: QV 55

Segurança dos Medicamentos

Um guia para detectar e notificar reações
adversas a medicamentos

Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação



Brasília, 2005

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser obtidas no Departamento de Marketing e Divulgação da OMS, no endereço 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Solicitações para reprodução ou tradução das publicações da OMS – tanto para venda como para distribuição não-comercial – devem ser feitas ao Departamento de Publicações, no endereço permissions@who.int ou pelo fax +41 22 791 4806.

As designações empregadas e a apresentação de material nesta publicação não implica nenhuma opinião, seja ela qual for, por parte da Organização Mundial de Saúde, referente à situação legal de qualquer país, território, cidade ou área ou de suas autoridades ou referente à delimitação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas em mapas representam fronteiras aproximadas sobre as quais é possível não haver ainda acordo final.

A menção de empresas específicas ou de produtos de determinados fabricantes não significa que sejam endossados ou recomendados pela Organização Mundial de Saúde em detrimento de outros de natureza similar, que porventura não tenham sido mencionados. Exceto em caso de erros e omissões, o nome de produtos patenteados se distingue por letras iniciais maiúsculas.

A Organização Mundial de Saúde não garante que as informações contidas nesta publicação estejam completas ou corretas e não poderá ser responsabilizada por nenhum dano decorrente de seu uso.

Introdução

O propósito deste Guia é auxiliar os profissionais de saúde a participar do importantíssimo processo da vigilância contínua da segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos usados em sua prática clínica. A avaliação contínua de seus benefícios e danos ajudará a alcançar o objetivo principal, que é disponibilizar tratamentos mais seguros e mais efetivos aos pacientes.

Os objetivos do Guia são aumentar a consciência da magnitude do problema de segurança de medicamentos e convencer os profissionais de saúde de que notificar as reações adversas é sua obrigação moral e profissional.

O objetivo precípuo do Guia é reduzir as taxas de morbidade e mortalidade por uso de medicamentos por meio da detecção precoce de problemas de segurança de medicamentos nos pacientes e melhorar a seleção e uso racional de medicamentos pelos profissionais de saúde.

Este Guia modelo pode ser traduzido para outras línguas e modificado conforme as necessidades locais.

A OMS gostaria de receber quaisquer comentários sobre a experiência adquirida no uso prático do Guia, que possam auxiliar, posteriormente, seu aperfeiçoamento. Por gentileza, encaminhar os comentários ao Departamento de Medicamentos Essenciais e Políticas de Medicamentos (EDM):

Dra. Mary Couper

Department of Essential Drugs and Medicines Policy (EDM)

World Health Organization

1211 Geneva 27, Switzerland

e-mail: couperm@who.int fax : + 41 22 791 4761

Glossário

Os termos foram extraídos da publicação *Safety Monitoring of Medicinal Products*¹ (Monitorização da Segurança de Medicamentos).

1. **Reação adversa a medicamento (RAM)** é “uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos”.

Na definição de RAM, é importante frisar que se refere à resposta de cada paciente, cujos fatores individuais podem ter papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma resposta terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa).

2. **Reação adversa inesperada** é “uma reação adversa cuja natureza ou severidade não são coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento”.
3. **Medicamento** é “um produto farmacêutico, de uso interno ou externo, para prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica”.
4. **Efeito colateral** é “qualquer efeito não-intencional de um produto farmacêutico, que ocorre em doses normalmente utilizadas por um paciente, relacionadas às propriedades farmacológicas do medicamento”.

Os elementos essenciais nessa definição são a natureza farmacológica do efeito, que é um fenômeno não-intencional, e a não-intencionalidade da superdosagem.

5. **Evento adverso** ou **experiência adversa** são definidos como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento

com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento”.

O ponto básico, nesse caso, é a coincidência no tempo, sem suspeita de relação causal.

6. **Evento adverso grave** é qualquer evento que:

- seja fatal;
- ameace a vida;
- seja incapacitante permanente ou significativamente;
- requeira ou prolongue a hospitalização;
- cause anomalia congênita;
- requeira intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente.

7. **Sinal** refere-se a “notificação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que a relação é desconhecida ou foi documentada previamente, de maneira incompleta”.

Geralmente, é necessária mais de uma notificação para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade das informações.

A magnitude do problema

Durante as últimas décadas, vários estudos demonstraram que a morbidade e a mortalidade por uso de medicamentos são grandes problemas de saúde e começam a ser reconhecidos pelos profissionais de saúde e pelo público. Estima-se que tais reações adversas a medicamentos (RAMs) estão entre a 4ª e a 6ª maiores causas de mortalidade nos EUA². Resultam na morte de dezenas de milhares de pacientes todos os anos, e muitos outros sofrem em consequência dessas reações. O percentual de internações hospitalares devido às reações adversas a medicamentos em alguns países é em torno ou acima de 10%^{3, 4, 5}.

Noruega	11,5%
França	13,0%
Reino Unido	16,0%

Além do mais, os serviços adequados para tratar RAMs sobrecarregam os gastos com saúde devido ao tratamento hospitalar de pacientes com problemas relacionados a medicamentos. Alguns países gastam de 15 a 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos⁶.

Além de RAMs, os problemas relacionados a medicamentos incluem abuso, mau uso, intoxicação, falha terapêutica e erros de medicação.

Há muita limitação quanto à disponibilidade de informações sobre RAMs nos países em desenvolvimento e países em transição, e é possível que a situação piore. Esse problema, em alguns países, também é causado pela falta de legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos, incluindo-se notificações de RAM, pela existência de grande número de medicamentos com desvios de qualidade e produtos falsificados que circulam no mercado, pela falta de informações independentes e pelo uso irracional de medicamentos.

Por que os estudos pós-comercialização e a notificação de RAM são necessários

As informações coletadas durante a fase pré-comercialização do desenvolvimento do medicamento são, inevitavelmente, incompletas em relação a possíveis RAMs. Isso ocorre, principalmente, porque:

- testes em animais são insuficientes para prever a segurança em pacientes humanos;
- pacientes submetidos a ensaios clínicos são selecionados e limitados em número, as condições do teste diferem daquelas da prática clínica, e a duração dos ensaios é limitada;
- até o registro do medicamento, a exposição de menos de 5.000 seres humanos a um medicamento permite apenas a detecção das RAMs mais comuns;
- pelo menos 30.000 pessoas precisam ser tratadas com o medicamento para se ter certeza de se identificar RAM cuja incidência seja de 1 em 10.000 indivíduos expostos⁷;
- informações sobre reações adversas raras, porém graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos ou mulheres grávidas) ou interações medicamentosas são, freqüentemente, incompletas ou não estão disponíveis.

Esses dados demonstram que os estudos pós-comercialização são importantes para permitir a detecção de várias RAMs menos comuns, mas, algumas vezes, bastante graves.

Sendo assim, os profissionais de saúde de todo o mundo devem notificar RAMs, porque essa atitude pode salvar a vida de seus pacientes e de muitos outros.

Por que a farmacovigilância é necessária em todos os países

Existem diferenças na ocorrência de RAMs e outros problemas relacionados a medicamentos entre os diversos países (e até entre regiões de um mesmo país). Podem representar essas diferenças os seguintes exemplos:

- doenças e práticas de prescrição;
- genética, dieta, tradições do povo;
- processos usados na fabricação do medicamento que influenciam a qualidade farmacêutica e composição;
- distribuição, dispensação e uso do medicamento, incluindo-se indicações, dose e disponibilidade;
- uso de remédios de tradição popular e terapias complementares (e.g., remédios à base de plantas medicinais), que podem gerar problemas toxicológicos específicos quando usados sozinhos ou combinados com outros medicamentos.

Dados provenientes do próprio país ou região são dotados de maior relevância e valor educacional e podem motivar decisões no setor regulatório nacional. As informações obtidas num país (o país de origem do medicamento) podem não ser significativas para outras partes do mundo, em que as circunstâncias sejam distintas.

Portanto a monitorização do uso de medicamentos é de excepcional valor como ferramenta para detectar RAMs, especialmente quando se trata de produtos falsificados e com desvio de qualidade. A monitorização de RAM ajuda a garantir aos pacientes produtos seguros e eficazes.

Os resultados da monitorização de RAM também apresentam considerável valor educacativo.

Como a notificação voluntária de RAMs pode prevenir novas tragédias causadas por medicamentos

Levaram-se décadas para que os efeitos nocivos do ácido acetilsalicílico sobre o trato gastrointestinal fossem conhecidos, e um período quase tão longo foi necessário para se reconhecer que o uso prolongado de fenacetina poderia causar necrose papilar renal; trinta e cinco anos passaram-se antes de ficar claro que a amidopirina poderia causar agranulocitose, e, muitos anos antes, a associação da focomelia com a talidomida tornou-se óbvia⁸.

Retirada do mercado como resultado de notificações voluntárias

Denominação Comum Internacional (nome comercial)	Motivo da retirada	Ano de início da comercialização	Ano de retirada
Bromfenac (Duract®)	Efeito hepatotóxico grave	1997	1998
Encainide (Enkaid®)	Mortalidade excessiva	1987	1991
Flosequinan (Manoplax®)	Mortalidade excessiva	1992	1993
Temafloxicina (Omniflox®)	Anemia hemolítica	1992	1992
Benoxaprofeno (Oralflex®)	Necrose hepática	1982	1982
Mibefradil (Posicor®)	Interação medicamentosa múltipla	1997	1998
Terfenadina (Teldane®)	Arritmia cardíaca fatal	1985	1998 ⁱ

ⁱNota do revisor. Os medicamentos que contém terfenadina foram retirados do mercado brasileiro em junho de 2000.

Após a “tragédia da talidomida”, muitos países estabeleceram sistemas de monitorização de medicamentos para detecção precoce e prevenção da possibilidade da ocorrência de morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos. O sucesso desse trabalho depende da cooperação dos profissionais de saúde, principalmente dos médicos, em relatar suspeitas de RAMs, em especial as relacionadas a medicamentos novos.

Alguns exemplos demonstram como médicos astutos, atentos e observadores têm ajudado a prevenir o aumento da morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos ao relatar suspeitas de RAMs que resultaram na retirada de medicamentos perigosos do mercado ou na restrição de seu uso.

Como a notificação voluntária de RAMs pode influenciar a bula

Existem vários exemplos da importância da notificação de RAMs na melhoria das informações nas bulas de inúmeros produtos farmacêuticos efetivos (novas possíveis RAMs, contra-indicações, dosagem etc.).

A Ciclofosfamida tem sido comercializada por vários anos, em muitos países. Em janeiro de 2001, houve algumas reações adversas novas incluídas nas bulas: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Porém não foram incluídas no *Physician Desk Reference (PDR)*ⁱⁱ 1995.

São exemplos:

NECRÓLISE EPIDÉRMICA;

ERITEMA MULTIFORME;

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

O Losartan era comercializado nos Estados Unidos desde 1995. Algumas das reações novas, que foram descobertas após o lançamento desse medicamento e incluídas no PDR, são:

VASCULITE;

PÚRPURA ALÉRGICA;

(incluindo-se PÚRPURA DE HENOCH-SCHOENLEIN);

CHOQUE ANAFILÁTICO;

REAÇÃO ANAFILACTÓIDE.

ⁱⁱ Nota do revisor. Publicação anual. Compêndio de bulas, que fornece informações essenciais sobre produtos farmacêuticos e de diagnóstico do mercado norte-americano.

A levofloxacina foi lançada nos EUA em 1997. Em fevereiro de 2000, o item “torsade de pointes” foi incluído na bula.

Por que os profissionais de saúde estão na melhor posição para detectar e notificar RAMs

A efetividade de um programa nacional de vigilância pós-comercialização depende diretamente da participação ativa dos profissionais de saúde. Esses profissionais estão na melhor posição para notificar suspeitas de RAMs, observadas na relação diária com os pacientes.

Todos os prestadores de serviços de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, dentistas) deveriam notificar RAMs como parte de sua responsabilidade profissional, mesmo quando houvesse dúvida quanto à sua relação com determinado medicamento.

Você pode reduzir o sofrimento e salvar a vida de milhares de pacientes com uma atitude: notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos.

Como reconhecer as RAMs

Como as RAMs podem se manifestar pelos mesmos mecanismos fisiológicos e patológicos de diferentes doenças, torna-se difícil e, às vezes, impossível, distingui-las. No entanto, a abordagem seguinte pode ser útil ao se avaliarem possíveis RAMs:

1. assegurar-se de que o medicamento solicitado corresponde exatamente ao medicamento recebido e utilizado pelo paciente, na dose recomendada;

2. verificar se o início da RAM suspeita ocorreu após o medicamento ter sido administrado, não antes, e discutir cuidadosamente a observação feita pelo paciente;

3. determinar o intervalo de tempo entre o início do tratamento com o medicamento e o início do evento;

4. avaliar a suspeita de RAM após a descontinuidade do uso do medicamento ou da redução da dose e acompanhar o estado do paciente. Se for apropriado, reiniciar o tratamento com o medicamento e monitorar a recorrência de quaisquer eventos adversos;

5. analisar as causas alternativas (outras que não o medicamento suspeito) que poderiam, por si só, causar a reação;

6. usar literatura relevante e atualizada, juntamente com a experiência de profissional da saúde que lida com medicamentos e verificar se existem notificações prévias conclusivas sobre essa reação. O centro nacional de farmacovigilânciaⁱⁱⁱ e os centros de informações sobre medicamentos são fontes muito importantes para se obterem informações sobre RAM. O fabricante do medicamento também pode ser fonte de consulta;

7. notificar suspeita de RAM ao profissional designado para esse fim na sua instituição ou, diretamente, ao centro nacional de farmacovigilância.

ⁱⁱⁱ Nota do revisor. No Brasil, trata-se do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

O que deve ser notificado?

- Em se tratando de medicamentos novos, notifique todas as reações suspeitas, incluindo-se as não-graves. (Em muitos países, os medicamentos ainda são considerados novos até cinco anos após seu registro no Ministério da Saúde).
- Em se tratando de medicamentos estabelecidos ou bem conhecidos, notifique todas as suspeitas de RAMs graves e as inesperadas (incomuns).
- Notifique, caso seja observado aumento da frequência de determinada reação.
- Notifique todas as suspeitas de RAMs associadas a interações – medicamento e medicamento, medicamento e alimento, medicamento e suplementos alimentares (incluindo-se produtos fitoterápicos e de medicina alternativa).
- Notifique RAM em campos específicos de interesse, tais como abuso de drogas e uso de medicamentos na gravidez e durante a lactação.
- Notifique quando a suspeita de RAM estiver associada à retirada de medicamentos do mercado.
- Notifique RAMs decorrentes de superdosagem ou de erro de medicação.
- Notifique quando houver perda de eficácia ou quando forem observados desvios da qualidade do medicamento.

**Então, notifique, o quanto antes,
todas as suspeitas de reações
adversas que considerar de
importância clínica!**

Como notificar suspeitas de RAMs?

Formulários de notificação de RAM devem ser fornecidos pela autoridade regulatória nacional^{iv}. Alguns países incluem esse tipo de formulário nos compêndios nacionais (British National Formulary, compêndio da África do Sul, Zimbábue etc.).

Existem diferentes formulários de notificação de reações adversas nos diversos países. Mas todos eles têm, ao menos, quatro seções que devem ser preenchidas.

1. Informações do paciente: <ul style="list-style-type: none">— identificador do paciente;— idade no momento do evento ou data de nascimento;— sexo;— peso.	3. Medicamento(s) suspeito(s): <ul style="list-style-type: none">— nome (denominação genérica e nome comercial);— dose, frequência e via de administração usadas;— data da terapia (início e fim do uso);— diagnóstico para uso;— se o evento cessou após interrupção do uso ou a redução da dose;— número do lote;— data de validade;— se o evento reapareceu após a reintrodução do tratamento;— datas de uso de produtos médicos e terapias concomitantes.
2. Evento adverso ou problema com produto: <ul style="list-style-type: none">— descrição do evento ou do problema;— data do evento;— data deste relatório;— testes relevantes e dados de laboratório (se disponíveis);— outras informações relevantes ou histórico do paciente;— desfecho do evento adverso.	4. Notificador: <ul style="list-style-type: none">— nome, endereço e número de telefone;— especialidade e ocupação.

^{iv} No Brasil, o Formulário de Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos pode ser obtido por meio da página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - www.anvisa.gov.br.

O formulário de notificação deve ser encaminhado a um centro nacional ou regional de farmacovigilância ou ao fabricante do produto suspeito.

Os endereços das autoridades regulatórias nacionais de medicamentos de outros países e outras informações úteis podem ser encontradas na página do Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos (www.who-umc.org) ou ser solicitadas ao mesmo Centro pelo endereço eletrônico info@who-umc.org, fax : +46 18 65 60 80 ou telefone +46 18 65 60 60.

Referências bibliográficas

- ¹Safety Monitoring of Medicinal Products. **Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre**. Uppsala Monitoring Centre - WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, EQUUS, London, 2000.
- ²Lazarou J. et al. 1998. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, 1998, 279 (15), 1000-5.
- ³Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol**, 1998, 45 (3), 301-308.
- ⁴Imbs JL et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. **Thérapie**, 1999, 54 (1) 21-27.
- ⁵Griffith GP. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. **Ad Drug React Toxicol Rev.**, 1998, 17 (1), 19-50.
- ⁶White T et al. Counting the cost of drug-notified adverse events. **Pharmacoeconomics**, 1999, 15(5). 445-458.
- ⁷Strom BL. **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1994.
- ⁸Venulet J. The Drug Monitoring Programme. In: **Drug Surveillance**, Geneva 1994, 13-21.

Websites úteis

Organização Mundial da Saúde (OMS)

www.who.int/medicines/

Seção: Quality Assurance and Safety Medicines

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre)

www.who-umc.org

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

www.anvisa.gov.br

Portal de Assistência Farmacêutica

www.opas.org.br/medicamentos

Agradecimentos

O documento foi preparado pelo Dr. V. K. Lepakhin, Conselheiro Clínico Sênior, Política de Medicamentos e Medicamentos Essenciais, OMS. A gentil assistência e contribuições são creditadas a: Dra. M. Couper, Dr. M. Everard e Dr. L. Rãgo, OMS, Genebra, Suíça; Professor R. H. Karim Al-Saudi, Universidade de Ciência & Tecnologia da Jordânia, Jordânia; Ms Niamh Arthur, Conselho de Medicamentos Irlandês, Dublin, Irlanda; Dr. A. Astakhova, Centro Federal de RAM, Moscou, Rússia; Dr. I. R. Edwards e Dr. S. Olsson, Centro Colaborador da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos, Uppsala, Suécia; Dr. Kenneth Hartigan-Go, Agência de Alimentos e Medicamentos, Departamento de Saúde, Manila, Filipinas; Dr. P. Honig, Centro para Avaliação e Pesquisa de Medicamentos, FDA, EUA; Dra. N. A. Kshirsagar, Hospital Memorial King Edward VII, Bombai, Índia; Professor Dr. R. Meyboom, Fundação LAREB, Holanda; Professor Sang Guo-Wei, Administração de Medicamentos do Estado, Pequim, China; Dr. R. Santos, Agência Européia para Avaliação de Produtos Médicos, Reino Unido; Dra. Rachida Soulaymani-Bencheikh, Instituto Nacional de Higiene, Rabat, Marrocos.

Documento original:

Coordenação do documento: Caroline Mullen, QSM/OMS

Design: Marilyn Langfeld

Direitos autorais da foto: PhotoDisc

A versão em português deste documento é uma publicação conjunta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), Representação do Brasil.

Coordenação editorial: Adriana Mitsue Ivama (OPAS/OMS)

Tradução: Diepresse

Revisão técnica: Murilo Freitas Dias; Márcia Santos Nogueira (ANVISA); e Adriana Mitsue Ivama (OPAS/OMS)



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**



Escritório Regional para as Américas
Organização Mundial da Saúde

ISBN 858794332-4



9 788587 943323