

Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil

Adverse reaction caused by drugs acting in nervous system:
records analysis of a pharmacovigilance center in Brazil

MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES^{1,2}, EUDIANA VALE FRANCELINO², LUCIANA KELLY XIMENES DOS SANTOS¹, KARLA MARQUES SILVA², RODRIGO SIQUEIRA¹, GLAUCE SOCORRO DE BARROS VIANA¹, SILVÂNIA MARIA MENDES DE VASCONCELOS¹, FRANCISCA CLÉA FLORENÇO DE SOUSA¹, MIRIAN PARENTE MONTEIRO²

¹ Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE.

² Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, UFC, Fortaleza, CE.

Recebido: 4/11/2008 – Aceito: 6/3/2009

Resumo

Contexto: A morbimortalidade por uso de medicamentos é um grande problema de saúde. As reações adversas a medicamentos podem resultar em óbito, aumento de internações hospitalares e dos custos com a saúde. **Objetivos:** Descrever e analisar as notificações de suspeitas de reações adversas causadas por medicamentos que atuam no sistema nervoso (RAM-SN), registradas no Centro de Farmacovigilância do Ceará, de janeiro de 1997 a março de 2008. **Métodos:** As RAM-SN foram classificadas segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde. Uma relação de causalidade entre o fármaco administrado e a reação adversa identificada foi realizada, bem como a análise da reação quanto à gravidade. **Resultados:** Foram registradas 176 notificações de RAM-SN. A maioria (n = 145; 82,4%) ocorreu no ambiente hospitalar. O principal notificador foi o farmacêutico. As RAM-SN foram classificadas como: possíveis (n = 110), prováveis (n = 37) e definidas (n = 17). Quanto à gravidade, foram consideradas: leves (n = 21), moderadas (n = 127), graves (n = 15) e fatais (n = 1). O caso fatal foi notificado por médico e envolveu medicamentos anestésicos. Geralmente, as reações adversas observadas foram causadas predominantemente por analgésicos, anestésicos e antiepilépticos. **Discussão:** Os dados demonstram o valor potencial de se ter acesso a sistemas de farmacovigilância local para registrar possíveis riscos com o uso de fármacos.

Fonteles MMF, et al. / *Rev Psiquiatr Clin*. 2009;36(4):137-44

Palavras-chave: Reação adversa, fármacos, sistema nervoso, farmacovigilância.

Abstract

Background: The morbi-mortality by the use of medicines is a major health problem. The drug adverse reactions may result in death, increased hospitalizations and healthcare costs. **Objectives:** Describe and analyze reports of suspected adverse reactions caused by drugs that act on the nervous system (SN-ADR), registered in the database of the Pharmacovigilance Centre of Ceará, from January 1997 to March 2008. **Methods:** All the NS-ADRs were classified according to criteria of the World Health Organization. The causality between the drug administered and the adverse reaction was established, as well as the analysis regarding to the severity of the reaction. **Results:** The Centre recorded 176 notifications of RAM-SN. The most of the reactions occurred in the hospital. The main reporter was the pharmacist. All the RAM-SN were classified as possible (n = 110), probable (n = 37) and definite (n = 17). With regard to severity, the NS-ADRs were considered: light (n = 21), moderate (n = 127), serious (n = 15) and fatal (n = 1).

The fatal case was reported by physician, and involved anesthetic drugs. In general the adverse reactions observed were caused predominantly by analgesics, anesthetics and antiepileptics. **Discussion:** The data demonstrate the potential values of accessing to a local system of pharmacovigilance to report possible risks with the use of nervous system drugs.

Fonteles MMF, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(4):137-44

Keywords: Adverse reaction, medicines, nervous system, pharmacovigilance.

Introdução

Os conceitos de reações adversas relacionadas aos medicamentos (RAM) são tão antigos quanto a Medicina. Desde a época de Hipócrates (460-370 a.C.) já se dizia que um medicamento tanto podia curar como causar dano à saúde. Galeno (131-201 d.C.) também fez advertências quanto aos potenciais efeitos tóxicos dos medicamentos^{1,2}. A reação adversa reflete uma resposta de um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica².

Com a tragédia da talidomida, em 1961, que originou o nascimento de aproximadamente 4 mil crianças com focomelia e micromelia em todo o mundo, confirmou-se a necessidade de ações precoces para a promoção do uso seguro dos medicamentos na população, disseminando informações sobre reações adversas a medicamentos. Em virtude da grande repercussão pública desse fato, surgiu, na Europa, uma legislação para a garantia da segurança dos medicamentos³. Desde então, as agências reguladoras passaram a preocupar-se com a vigilância dos medicamentos. O termo “farmacovigilância” pode ser definido como a ciência relativa a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer problemas relacionados a medicamentos e educar os profissionais de saúde para uma avaliação de equilíbrio entre o benefício e o risco dos fármacos comercializados⁴.

No Brasil, a Farmacovigilância deu um grande passo nos anos 1990 com a criação, em São Paulo, da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime), que foi de extrema importância para o incentivo de estudos e investigações científicas sobre diferentes aspectos dos medicamentos. Simultaneamente à criação da Sobravime, surgiu também o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), atuando na área de medicamentos em atividades de pesquisa e extensão voltadas para o uso racional de medicamentos. Nesse ínterim, foram estruturados no Brasil vários centros notificadores de reações adversas a medicamentos como, por exemplo, o Centro de Farmacovigilância do Ceará (Ceface), que, desde 1996, constitui um dos centros que formam o GPUIM⁵⁻⁷.

Como estratégia para ampliar a rede de farmacovigilância no Brasil, surge em 1999 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, em 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), localizado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa. Atualmente esse Centro funciona com dois grandes aliados, os “hospitais sentinela”, que têm por objetivo principal constituir uma rede de hospitais terciários motivados e qualificados para a notificação de eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, e, mais recentemente, as “Farmácias Notificadoras”. Além disso, uma integração efetiva e regulamentada de centros notificadores de vários locais do Brasil tem sido viabilizada pela Vigilância Sanitária em nível local e nacional, no sentido de implementar a prática da farmacovigilância. Atualmente, o Ceface participa do sistema de notificações por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa).

Quanto à classificação das reações adversas, a mais aceita é a proposta por Rawlins e Thomas⁸, que classifica as reações adversas em dois tipos: a) reações do tipo A (de “*augmented*”, aumentado), consideradas de efeito farmacológico aumentado, mas que é considerado, qualitativamente, como normal; quanto às características, essas reações são previsíveis, mais comuns, normalmente reversíveis e podem ser reproduzidas experimentalmente; e b) as reações do tipo B (de “*byzarre*”, bizarro), que são as reações totalmente inesperadas e imprevisíveis, em desacordo com o mecanismo de ação do fármaco. São de ocorrência rara; podem ser graves e irreversíveis, sendo difícil ou impossível sua reprodução experimental. Intolerância, idiosincrasia e reações de hipersensibilidade são reações do tipo B⁹⁻¹¹.

Segundo o Programa de Monitorização Internacional, as suspeitas de reações adversas são analisadas e classificadas quanto à causalidade e à gravidade, utilizando o método da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹². De acordo com a OMS, quanto à causalidade, deve ser feita uma análise para estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação ocorrida no indivíduo. Para tanto, a força de associação causal, consistência das informações, aspectos de temporalidade, especificidade, plausibilidade, coerência e evidência experimental são critérios fundamentais para a análise das reações nesse contexto. Já em relação à gravidade,

as reações adversas são avaliadas de acordo com o risco e dano que podem acarretar para o indivíduo⁴.

Os medicamentos que atuam no sistema nervoso (SN) representam uma grande parte daqueles utilizados pela população brasileira e estão envolvidos na ocorrência de várias reações adversas^{13,14}. Segundo relatado por Carlini e Nappo¹³, das 552,6 milhões de prescrições feitas, 74,9 milhões (13,6%) dos fármacos prescritos correspondiam aos medicamentos psicoativos. Esses autores demonstraram no artigo *The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil* que os fármacos antidepressivos, neurolépticos e antiepilépticos estavam envolvidos nos principais registros de suspeitas de reações adversas, causando, na sua maioria, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, risco de vida, invalidez temporária dos pacientes e mortes.

Nesse sentido, considerando a expressiva utilização desses medicamentos no País, e com a visão de que os centros notificadores/colaboradores podem exercer papel importante na notificação e análise das suspeitas de reações adversas no contexto regional e específico, contribuindo com o sistema nacional de farmacovigilância, o presente trabalho objetivou descrever e analisar as suspeitas de casos de reações adversas envolvendo medicamentos que atuam no sistema nervoso e que foram registradas pelo Ceface.

Métodos

Descrição do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e exploratório na área de Farmacoepidemiologia, em que foram analisadas as suspeitas de casos de reações adversas a medicamentos que atuam no sistema nervoso (RAM-SN), registradas pelo Ceface, no período de janeiro de 1997 a março de 2008. O banco de dados de RAM-SN foi feito a partir das notificações espontâneas, provenientes de profissionais da área de saúde e até mesmo dos próprios pacientes que sofreram a reação adversa, bem como da busca ativa de reações, realizada por acadêmicos e pós-graduandos do curso de Farmácia, treinados pelo Ceface.

Os métodos para a análise e classificação das suspeitas de reações adversas notificadas foram adaptados de Coelho *et al.*⁷ e seguiram as diretrizes do Uppsala Monitoring Centre/World Health Monitoring, 2000¹².

Instrumentos e fontes de dados

As notificações de RAM-SN foram feitas por meio do preenchimento do formulário de notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos (ficha amarela). O Ceface analisou as notificações recebidas, observando se havia algum erro no preenchimento ou falta de informações complementares. As fichas foram numeradas,

codificadas e inseridas no banco de dados usando o programa EPI Info, versão 6.04.

Análise dos dados

A classificação das reações adversas utilizada pelo Ceface, descrita pela OMS^{12,15}, categoriza as reações de acordo com a: 1) causalidade (definida, provável, possível, condicional e não relacionada) e 2) gravidade (leve, moderada, grave e fatal) (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação e descrição resumida das reações adversas a medicamentos, adaptada de UMC/WHO, 2000¹², e WHO, 2002¹⁵

Classificação	Descrição
1. Causalidade	
Definida	Um evento clínico que ocorre durante a infusão e/ou reexposição
Provável	Um evento clínico que ocorre onde somente um medicamento pode ser envolvido
Possível	Um evento clínico que ocorre onde dois ou mais medicamentos podem ser envolvidos, ou ainda se pode inferir relação com a doença
Condicional	Um evento clínico em que os dados são parcialmente incompletos ou insuficientes
Não relacionada	Um evento clínico em que não existe uma ligação direta entre a reação adversa e o medicamento
2. Gravidade	
Leve	Reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente
Moderada	Reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas. Necessita de intervenção
Grave	Reação que ameaça diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e pode causar sequelas permanentes
Fatal	Reação que resulta em óbito

Para codificar o(s) medicamento(s) e a(s) reação(ões) adversa(s), foram utilizadas, respectivamente, a metodologia WHO-ATC (World Health Organization – Anatomical Therapeutic Chemical)¹⁶ e a WHO-ART (World Health Organization – Adverse Drug Reaction Terminology)¹⁷. Os medicamentos envolvidos nas suspeitas de reações adversas foram considerados como pertencentes ao sistema nervoso, conforme a categorização observada no código ATC, com seus níveis e

subclasses. Para as doenças, utilizou-se a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10¹⁸.

Após a análise de dados e a classificação das suspeitas de reações, os casos de RAM-SN enviados ao Ceface foram armazenados, ficando registrados o número da notificação, os dados do paciente como sexo e idade, a origem da notificação, o tipo de notificador, o(s) medicamento(s) suspeito(s), o código ATC, a reação adversa, o código ART e outros. A cada notificador foi enviada uma carta de agradecimento pela notificação feita, com uma breve descrição das principais informações obtidas a partir da análise do caso e a classificação das suspeitas de reações feita pelos técnicos e professores do Ceface nas reuniões semanais.

Resultados e discussão

Existem vários registros de reações adversas causadas pelos medicamentos que agem no sistema nervoso^{19,21}, incluindo reações graves envolvendo fármacos que atuam em nível central como os antidepressivos^{20,22}, antiparkinsonianos²³, neurolépticos^{24,25}, anticonvulsivantes^{26,27} e benzodiazepínicos²⁸. Numa análise da contribuição da América Latina para a farmacovigilância, os fármacos que atuam no sistema nervoso ocuparam o segundo lugar no *ranking* de medicamentos envolvidos em estudos de farmacovigilância²⁹. No Brasil, apesar dos poucos dados publicados nesse contexto, alguns trabalhos também inferiram, de maneira expressiva, o envolvimento de fármacos de atuação central na ocorrência de reações adversas^{13,30,31}. Particularmente, o estudo realizado por Carlini e Nappo¹³ demonstrou o registro de 219 notificações de RAM relacionadas a psicofármacos, no período de 1995 a 2001, sendo os medicamentos antidepressivos e neurolépticos os mais implicados em ocasionar reações adversas.

No presente trabalho, um total de 176 notificações de RAM-SN foi registrado no banco de dados do Ceface no período estudado. Esse número de registros foi considerado representativo dado à qualidade das notificações e da prática, ainda incipiente, de se registrar e notificar reações adversas no País. De fato, as notificações de suspeitas de reações adversas foram cuidadosamente analisadas, seguindo um método reconhecido mundialmente, obedecendo a todo um processo de codificação e análise. No sentido de valorizar nossa análise, as reações e os medicamentos envolvidos foram codificados usando o WHO-ART e ATC, uniformizando a linguagem e promovendo segurança e qualidade, uma vez que uma padronização de nomenclatura foi utilizada durante a quantificação dos dados. Por sua vez, em relação à falta de registros, infelizmente é sabido que a subnotificação é uma característica comum da farmacovigilância em todo o mundo^{32,34}. Referindo-se ao Brasil, muito ainda tem que ser feito, mas diferentes estratégias têm sido viabilizadas para promover a notificação³⁵.

A maioria das notificações foi de origem hospitalar (n = 145) e o restante, proveniente de ambiente extra-hospitalar (n = 30). Um caso não constou origem. O profissional farmacêutico foi o principal notificador pelo método da notificação espontânea, mas o método de busca ativa das reações (75%) foi preponderante neste estudo, sendo realizado por acadêmicos de farmácia nas unidades clínicas de alguns hospitais públicos e privados do estado do Ceará.

O desempenho do Ceface no processo de sensibilização e de educação permanente da classe farmacêutica quanto ao ato de notificar, tanto em nível de graduação como na pós-graduação, pode ter influenciado nos achados acima citados e também ter contribuído para a preponderância dos registros a partir da busca ativa, em virtude das atividades de pesquisa que realiza em instituições hospitalares. Contudo, deve-se ressaltar que, de fato, se esperava que os médicos notificassem mais, uma vez que as notificações espontâneas foram, em sua maioria, provenientes de hospitais e eles são responsáveis pela prescrição da farmacoterapia, tendo, assim, o poder de suspender ou trocar os fármacos. Certamente uma maior sensibilização dos profissionais de saúde, principalmente de médicos e enfermeiros, deve ser feita para intensificar a notificação voluntária³⁶.

Quanto à razão de as notificações serem, principalmente, de origem hospitalar, além do que foi expresso acima quanto à influência das atividades do Ceface, pode-se dizer que o ambiente hospitalar, por si só, favorece a um maior número de registros de suspeitas de reações. Nesse ambiente, os pacientes estão internados, o que facilita a monitorização, e estão expostos a maior quantidade e frequência de medicamentos, tornando-os, em geral, potencialmente suscetíveis a problemas relacionados a medicamentos, como os de segurança, que é o caso das reações adversas. Além disso, a presença de vários profissionais de saúde no hospital pode facilitar o reconhecimento e a notificação dos eventos adversos.

Alguns autores relatam maior ocorrência de reações adversas nas mulheres^{37,38}. Neste trabalho foi encontrado também esse perfil, sendo, então, as mulheres mais acometidas em reações adversas envolvendo fármacos que atuam no sistema nervoso. Fatores como diferenças no peso corporal, níveis hormonais ou consumo de medicamentos, maior frequência às consultas médicas e maior cumprimento/adesão às prescrições médicas podem explicar esse fato³⁸.

Nishiyama *et al.*³⁹ chamam a atenção para o fato de que a relação de causalidade é um fator muito importante durante a análise dos casos suspeitos de reações clínicas adversas aos medicamentos. Salientam que, independentemente do ambiente, do profissional e da gravidade envolvidos nas notificações, é importante incentivar a criação de uma cultura de notificação entre os profissionais de saúde. No presente estudo, acrescentou-se às informações desses autores que também se deve estimular a prática do encaminhamento dessas

notificações de suspeitas de reações para centros envolvidos com a farmacovigilância, no sentido de promover o estudo e a análise dessas suspeitas, favorecendo a formação de dados epidemiológicos e estratégias de prevenção. Nesse sentido, os centros notificadores e colaboradores, próximos aos locais de origem das notificações, podem ser úteis e estratégicos.

A tabela 1 apresenta a classificação, quanto à causalidade e a gravidade, das RAM envolvendo os medicamentos que atuam no sistema nervoso no período estudado. Os registros apontaram para um maior número de notificações classificadas como *possíveis* e que podem ser implicadas em virtude dos registros advindos, na sua maioria, dos hospitais onde a prescrição envolve muitos medicamentos e todo um processo de aprazamento pelos profissionais da enfermagem, dificultando o estabelecimento de uma relação de causalidade mais precisa. Nas reações adversas classificadas como *possíveis*, o evento adverso pode ter sido produzido pelo medicamento, mas também pelo próprio estado clínico do paciente ou até mesmo por outras terapêuticas⁴. Também um número de 17 suspeitas de reações adversas foram consideradas como *definidas*, ou seja, ocorreram em seguida a uma resposta-padrão conhecida para o fármaco suspeito, sendo o evento adverso confirmado pela melhora do paciente em questão, ao ser feita a retirada do medicamento.

Quanto à gravidade, as notificações de RAM foram, em sua grande parte, classificadas como *moderada* (n = 127), ou seja, foi exigida uma modificação na

terapêutica medicamentosa, podendo essa medida ter sido causa do prolongamento da hospitalização de alguns pacientes. Neste caso, estudos farmacoeconômicos seriam de grande valia para demonstrar aumento nos custos que as reações adversas podem acarretar, mas esse aspecto não foi contemplado no presente estudo.

Como visto acima, as reações adversas ocasionadas por medicamentos de atuação no sistema nervoso podem levar à necessidade de uma mudança na farmacoterapia e envolver a retirada ou substituição do medicamento ou, ainda, o uso de outros medicamentos para tratar as reações adversas. Como exemplo, frequentemente é observada no âmbito hospitalar a adição de anti-histamínicos e fármacos corticosteroides à prescrição para minimizar ou mascarar tais reações de caráter moderado, na tentativa de evitar a exacerbação das reações e melhorar a condição do paciente⁴⁰.

A tabela 2 apresenta as reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso mais frequentemente identificadas, além do seu código WHO-ART. As reações dermatológicas, provavelmente por serem fáceis de visualizar, foram predominantes: prurido (n = 84), *rash* (n = 12), urticária (n = 6). Outras reações envolveram o sistema gastrointestinal: náuseas (n = 8), vômitos (n = 13); e o sistema nervoso central: cefaleia (n = 6). Reações como dispneia, amenorreia, insônia, tontura, febre e outras dermatites foram relatadas em menor frequência.

Tabela 1. Classificação das RAM-SN* registradas no banco de dados do Ceface quanto à causalidade e à gravidade no período de janeiro de 1997 a março de 2008

Causalidade	Número de notificações
Possível	110
Provável	37
Definida	17
Condicional	2
Não relacionada	10
Total	176
Gravidade	Número de notificações
Leve	21
Moderada	127
Grave	15
Fatal	1
Total**	164

* Os medicamentos envolvidos nas suspeitas de reações adversas foram considerados pertencentes ao sistema nervoso (2º nível ATC), conforme WHO-ATC¹⁶.

** Dos 176 casos, 2 foram do tipo condicional e 10 casos foram considerados como não relacionados, não tendo, assim, desfecho para gravidade.

Tabela 2. Distribuição das reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso (RAM-SN) mais frequentemente registradas pelo Ceface no período de janeiro de 1997 a março de 2008

Reações adversas (código WHO-ART)	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Vômitos (04200228)	13	6,4
Urticária (01000044)	6	3,0
<i>Rash</i> (01000028)	12	6,0
Prurido (01000024)	84	41,0
Náuseas (06000308)	8	4,0
Edema (18100398)	14	10,0
Cefaleia (04100109)	6	4,2
Síndrome de Stevens-Johnson (01000042)	7	7,0
Necrólise epidérmica tóxica (01000013)	1	0,5
Farmacodermia generalizada (01001249)	1	0,5
Outros	52	17,4
Total *	204	100

* O número de reações adversas é maior do que o total de notificações de casos de RAM-SN (n = 176), porque num mesmo registro de caso pode ser descrita mais de uma reação adversa.

Os dados deste estudo concordam com o estudo de Carlini e Nappo¹³, que encontraram reações relacionadas aos psicofármacos envolvendo o sistema gastrointestinal e nervoso, além de pele e mucosas, segundo a classificação da WHO-ART em relação aos sistemas¹⁷. Esses autores classificaram as reações adversas causadas por psicoativos como severa e não severa. Entre as várias reações severas relatadas, destacaram-se: síndrome neuroléptica maligna, impulso e tentativas de suicídio, crise psicótica e ataques de pânico, síndrome de Stevens-Johnson, sintomas extrapiramidais e parkinsonismo, crise hipertensiva etc., e até mesmo morte em dois casos fatais com clozapina e um com levomepromazina.

No presente estudo, foram registrados 15 casos de suspeitas de reações adversas consideradas como *graves* (Tabela 3). O caso fatal foi proveniente de notificação espontânea feita pelo médico e classificada como “possível”, pois mais de um medicamento foi implicado como agente causal da reação, a saber, midazolam/propofol/fentanil/cisatracúrio/rocurônio. As suspeitas de reações foram: edema de glote, que foi controlado, extremidades edemaciadas e taquicardia persistente. O paciente hospitalizado para realização de procedimento cirúrgico (colescistectomia videolaparoscópica e correção de hérnia umbilical) apresentou, depois da administração dos anestésicos, parada cardiorrespiratória após episódio de hipóxia por encefalopatia seguido de morte encefálica, insuficiência renal aguda não oligúrica e choque séptico. Exames laboratoriais indicaram dano hepático extenso. As reações persistiram até o óbito.

Os principais grupos farmacológicos de atuação no sistema nervoso envolvidos nas suspeitas de reações adversas foram os analgésicos, anestésicos, antiepilépticos e hipnóticos/sedativos. A análise das notificações de RAM no grupo terapêutico dos anestésicos gerais,

2º nível ATC, demonstrou o maior envolvimento da sufentanila, com 17 notificações, seguido do fentanil (Figura 1). Por sua vez, reações adversas como prurido, vômitos, náuseas, edema de glote, extremidades edemaciadas e taquicardia foram relacionadas com o uso de fentanil. A sufentanila, assim como o fentanil, um analgésico opioide pertencente à família das fenilpiperidinas, parece ser cinco a sete vezes mais potente que o fentanil, podendo seus efeitos adversos ser decorrentes de uma exacerbação da sua ação⁴¹. Roujeau e Stern⁴² evidenciaram que reações epidérmicas graves (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) podem ocorrer com o uso de anestésicos. Recentemente, trabalhos têm sido publicados relatando os problemas relacionados à efetividade e à segurança do uso dos fármacos anestésicos e à maior exposição dos médicos anestesistas a processos judiciais⁴³⁻⁴⁶. É importante ressaltar que, neste estudo, o fato de os anestésicos terem sido implicados como um dos principais grupos farmacológicos causadores de reações pode se dever, em parte, à realização de trabalhos de sensibilização para notificação e monitorização de RAM pelo Ceface, nessa área, em uma maternidade-escola e em unidades clínicas específicas.

Com relação aos medicamentos antiepilépticos, as notificações de suspeitas de casos de reações adversas envolveram, principalmente, a fenitoína, com 23 casos registrados, seguida do fenobarbital, da carbamazepina e do clonazepam (Figura 2). As reações adversas mais comuns e relacionadas a esses fármacos registradas na literatura são: vertigem, ataxia, cefaleia, sonolência e até mesmo sedação⁴¹. Nos dados observados deste estudo, a fenitoína foi o antiepiléptico com maior número de notificações, ocasionando síndrome de Stevens-Johnson, eritema, *rash*, incoordenação motora, diminuição da visão, nistagmo e hipotensão severa.

Tabela 3. Suspeitas de reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso, consideradas como graves, registradas pelo Ceface no período de janeiro de 1997 a março de 2008

Reação adversa grave*	Medicamento envolvido (código WHO-ATC)	n**
Síndrome de Stevens-Johnson	- fenitoína (N03AB02)	1
	- fenobarbital (N03AA02)	3
	- fenobarbital (N03AA02)/penicilina (J01CE01)	1
	- carbamazepina (N03AF01)	1
	- dipirona (N02BB02)/penicilina benzatina (J01CE08)	1
Necrólise epidérmica tóxica	- fenobarbital (N03AA02)/dipirona (N02BB02)/penicilina benzatina (J01CE08)/lincomicina (J01FF)	1
Farmacodermia generalizada	- fenobarbital (N03AA02)/penicilina cristalina (J01C)/oxacilina (J01CF04)/vancomicina (J01XA01)	1
Convulsão/broncoespasmo	- diazepam (N05BA01)	1
Lesões eritematosas	- ácido acetilsalicílico (A01AD05)	1
Edema de glote/prurido	- dipirona (N02BB02)	1
Convulsão	- lorazepam (N05BA06)/paroxetina (N06AB05)/insulina (A10AB01)/xarope de ipeca (R05CA04)	1
<i>Rash</i>	- carbamazepina (N03AF01)	1
Eritema	- fenitoína (N03AB02)	1
Total		15

* Classificação segundo UMC/WHO, 2000², e WHO, 2002¹⁵, com adaptações.

n**: número de casos de suspeitas de reações adversas registrados.

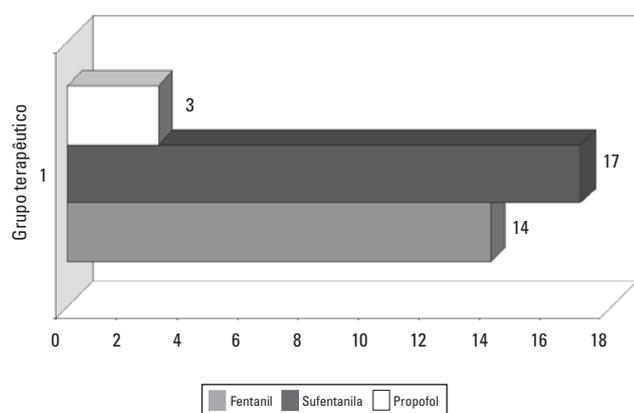


Figura 1. Distribuição das notificações de reações adversas a medicamentos envolvendo os anestésicos gerais – 2º nível ATC.

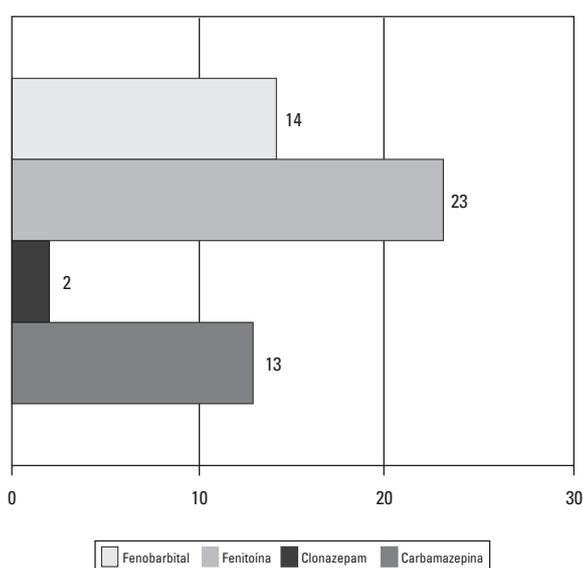


Figura 2. Distribuição das notificações de reações adversas a medicamentos envolvendo medicamentos antiepilépticos, 2º nível ATC.

Por sua vez, nas notificações de reações envolvendo analgésicos opioides, foi observada a predominância de registros relacionados à morfina. Quanto aos medicamentos ansiolíticos e antidepressivos, o bromazepam e o diazepam foram os fármacos ansiolíticos implicados nas reações adversas notificadas. Em se tratando dos antidepressivos, reações causadas por nortriptilina e venlafaxina foram registradas, mas somente uma suspeita de caso de reação adversa foi evidenciada para cada antidepressivo, a partir do banco de dados analisado. Os fármacos antidepressivos ficaram em primeiro lugar no *ranking* de psicofármacos que causam reações adversas, segundo o estudo brasileiro de Carlini e Nappo¹³.

Outros grupos terapêuticos do 2º nível ATC que também foram envolvidos na suspeita de causar reações adversas foram, por exemplo, os hipnóticos e sedativos (midazolam, N05C; com 23 notificações), fármacos antidemência (rivastigmina, N06D; n = 5 notificações),

medicamentos antivertiginosos (flunarizina, N07C; n = 2) e antipsicóticos (risperidona, N05A; n = 2).

Vale salientar que o perfil das notificações encontrado e, particularmente, os fármacos implicados nas reações adversas podem ter influência, em parte, das características das instituições em que o Ceface realiza estudos de monitorização e busca ativa. Carlini e Nappo¹³ usaram a estratégia de enviar a cada três meses fichas de notificação de reações adversas para os médicos psiquiatras filiados à Associação Brasileira de Psiquiatria, procedendo-se, *a posteriori*, à análise de causalidade. Assim, a estratégia de sensibilização empregada, a qualidade de preenchimento das fichas e o local de monitoramento, por exemplo, podem contribuir para o delineamento final do perfil das notificações. Talvez por isso, como mencionado ao longo de alguns trechos dessa discussão, pode-se observar diferenças com os achados de Carlini e Nappo¹³. Portanto, um estímulo à publicação de dados pelos centros notificadores de reações adversas do País deve ser promovido para propiciar discussões e comparações adequadamente.

Este trabalho apresenta algumas limitações por se basear, principalmente, nos registros de reações advindos de hospitais, por busca ativa, na sua maioria, e a partir de informações obtidas de prontuários dos pacientes, muitas vezes com dados incompletos, dificultando a análise de causalidade das reações. Também, como dito anteriormente, a abrangência de cobertura/sensibilização das instituições pelo Ceface pode proporcionar perfis de acordo com as características dos hospitais assistidos pelo Centro, sem expressar, até certo ponto, validade externa de fato.

Mesmo assim, em conclusão, acredita-se que esses achados, relatados a partir de uma análise feita de um centro de farmacovigilância local, como é o Ceface, foram capazes de apontar para a necessidade de vigilância quanto ao uso dos medicamentos que atuam no sistema nervoso, em razão dos riscos que eles podem acarretar para a saúde das pessoas. Ressalta-se que centros de farmacovigilância como esse podem dar suporte a registros nacionais, analisando, apropriadamente, as suspeitas de casos de reações adversas notificadas, realizando, inclusive, uma relação de causalidade e gravidade, dada a proximidade e viabilização de informações para o processo de avaliação e análise, promovendo, dessa forma, o registro e a documentação de informações, o incremento de banco de dados e a possibilidade de intervenções. Esses centros podem ser importantes estratégias para intensificar o exercício da vigilância dos fármacos entre os profissionais de saúde e na comunidade.

Referências

1. Rozenfeld S, Rangel ITM. A farmacovigilância. Cad Saúde Pública. 1988;4(03):336-41.

2. Davies DM, Ferner RE, Glanville H. Davies's textbook of adverse drug reactions. 5th ed. Londres: Chapman & Hall Medical; 1998.
3. Ström BL. What is pharmacoepidemiology? In: Strom BL (org.). Pharmacoepidemiology. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2000. p. 3-15.
4. World Health Organization (WHO). The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products A Short History of Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO. 2002;2:7.
5. Arrais PSD. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil. Saúde em Debate. 1996;49/50:80-2.
6. Arrais PSD, Coelho HLL. Sistema de farmacovigilância no Ceará. Saúde em Debate. 2000;24:67-73.
7. Coelho HLL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. Cad Saúde Pública. 1999;15(3):631-40.
8. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, De Glanville H, editors. Davies's textbook of adverse drug reactions. Londres: Chapman & Hall Medical; 1998. p. 40-64.
9. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala). New to the system-documentation grading Report Type, 1996.
10. Arrais PSD. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 2002;18(5):478-9.
11. Marin N, Luiza VL, Osório-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003. p. 373.
12. World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre/(WHO/UMC), Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre; 2000.
13. Carlini ELA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. Rev Bras Psiquiatr. 2003;25:4.
14. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:143-9.
15. World Health Organization (WHO) The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2002.
16. World Health Organization (WHO). Anatomical Therapeutic Chemical Classification. Uppsala: Nordic Council on Medicines; 1997.
17. WHO (World Health Organization). Adverse Reaction Terminology. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 1997.
18. Organização Mundial de Saúde (OMS). CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 1996). Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português/Edusp: São Paulo; 1996.
19. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. Int J Qual Health Care. 2003; 15(1):i49-i59.
20. Galatti L, Giustini SE, Sessa A, Polimeni G, Salvo F, Spina E, et al. Neuropsychiatric reactions to drugs: an analysis of spontaneous reports from general practitioners in Italy. Pharmacol Res. 2005;51:211-6.
21. Durrieu G, Lacroix I, Sommet A, Sénard JM, Montastruc JL. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs). Drug-related neuropathies: analysis of the French Adverse Reaction Database 1995-2005. Presse Med. 2008;37:935-42.
22. Committee on Safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors. Curr Probl Pharmacovigil. 2000;26:9-10.
23. World Health Organization (WHO). Pramipexole – sudden onset of sleep. Information Exchange System. 1999;87.
24. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casie M, Bollini P. Extrapiramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors and association with tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 1999;19:203-8.
25. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21(11): 911-36.
26. Ferrie CD, Robinson RO, Panayiotopoulos CP. Psychotic and severe behavioral reactions with vigabatrin: a review. Acta Neurol Scand. 1996;93:1-8.
27. Iorio ML, Moretti U, Colcera S, Magro L, Meneghelli I, Motola D, et al. Use and safety profile of antiepileptic drugs in Italy. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(4):409-15.
28. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. Br J Addict. 1991; 86:823-8.
29. González JC, Arango VE, Einarson TR. Contribution of Latin America to Pharmacovigilance. Ann Pharmacother. 2006;40:1394-8.
30. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:143-9.
31. Mei PF, Montenegro MA, Guerreiro MM, Guerreiro CAM. Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(2A):198-201.
32. Meyboom RHB. Detecting adverse drug reactions. Pharmacovigilance in the Netherlands. The Netherlands Pharmacovigilance Foundation – LAREB, Nijmegen; 1998.
33. Hazell L, Shakir AS. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29:385-96.
34. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:743-52.
35. Dainesi S. Como colaborar na implantação da farmacovigilância em nosso país? Rev Assoc Med Bras. 2005;51(4).
36. Francelino EV. Centro de Farmacovigilância do Ceará: Análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica [dissertação]. Fortaleza (CE): Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2007.
37. Pfaffenbach G, Carvalho M, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Med Bras. 2002;48(3):237-41.
38. Drici DD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. Drug Saf. 2001;24:575-85.
39. Nishiyama P, Bonetti MFS, Böhm ACF, Margonato FB. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. 2002;24(3):749-55.
40. Arrais PSD, Fonteles MMF, Coelho HLL. Farmacovigilância hospitalar. In: Neto JM. Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde. São Paulo: Rx Editora & Publicidade Ltda.; 2005. p. 273-300.
41. Dipiro JT. Pharmacist's drug handbook. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), USA; 2001.
42. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. N Engl J Med. 1994;10:1272-85.
43. Fenwick D. The history of anaesthetic mortality reporting. Anaesth Intensive Care. 2007;35(1):21-5.
44. Charuluxananan S, Suraseranivongse S, Jantorn P, Sriraj W, Chanchayanon T, Tanudsintum S, et al. Multicentered study of model of anesthesia related adverse events in Thailand by incident report (The Thai Anesthesia Incidents Monitoring Study): results. J Med Assoc Thai. 2008; 91(7):1011-9.
45. Rajda C, Dereczyk D, Kunkel P. Propofol infusion syndrome. J Trauma Nurs. 2008;15(3):118-22.
46. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. Anesth Analg. 2009;108(2):527-35.