

DESTAQUES DAS “I JORNADAS SOBRE INTOXICAÇÕES – INTOXICAÇÕES, INTERACÇÕES E REACÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS”

Adriana Pimenta

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Branca Silva

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Márcia Carvalho

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Renata Souto

Professora Associada
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Rita Catarino

Professora Auxiliar
Faculdade de Ciências da Saúde – UFP
ritacat@ufp.pt

Resumo

As “I Jornadas sobre Intoxicações - Intoxicações, Interações e Reacções Adversas a Medicamentos” reuniram alguns profissionais do nosso país que partilharam experiências e conhecimentos com o objectivo de contribuir para minimizar a incidência e/ou gravidade das reacções adversas a fármacos.

Neste artigo pretende-se compilar a informação partilhada durante as jornadas e aprofundá-la, contribuindo para que os profissionais de saúde possam evitar e/ou reconhecer a ocorrência de reacções adversas e interacções decorrentes do uso de medicamentos.

Palavras-Chave

Intoxicações, reacções adversas, interacções medicamentosas, fármacos

Abstract

The “I Meeting About Intoxications - Intoxications, Interactions and Adverse Reactions to Drugs” was held to bring expertises from around the country together to find answers and share experience in order to minimize the incidence and severity of drug interactions, intoxications and side effects.

The information shared in the meeting and here analysed is intended to help health professionals in avoiding and recognizing drug interactions and adverse reactions.

Key-words

Intoxications, adverse reactions, drug-drug interactions, drugs

1. INTRODUÇÃO

As intoxicações medicamentosas e as reacções adversas aos fármacos representam cerca de 3 a 23 % das admissões hospitalares nos países desenvolvidos, obrigando, em alguns casos, ao prolongamento do internamento e aumentando a morbidade e a mortalidade (Einarson, 1993; Hohl *et al.*, 2001).

As crianças e os idosos são os grupos mais susceptíveis a sofrerem problemas de saúde como consequência da utilização de fármacos.

Os medicamentos, particularmente os que actuam ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), são os principais agentes responsáveis por intoxicações acidentais agudas em crianças, constituindo uma das mais frequentes emergências toxicológicas (Brissaud e Chevret, 2006).

O crescente envelhecimento da população faz com que aumente o número de pessoas com patologias crónicas, como a diabetes ou a hipertensão, que requerem medicação múltipla. A polimedicação aumenta não só o risco de reacções adversas a medicamentos, mas também o risco de ocorrência de interacções fármaco-fármaco (Karas, 1981). É sabido que a grande maioria dos xenobióticos, incluindo os medicamentos, são hidrofóbicos e consequentemente de difícil eliminação pelo organismo humano (Meskar *et al.*, 2001). Para facilitar esta eliminação, o organismo possui um sistema de defesa que assegura a biotransformação dos xenobióticos em compostos mais hidrofílicos, através de um processo que compreende duas fases (Vermeulen, 1995; Manzi e Shannon, 2005): uma primeira fase de activação ou funcionalização dos compostos, realizada principalmente pelo sistema citocromo P450 e uma segunda fase de conjugação (pelos sulfatos, gluconato, glutatião, etc.). Os compostos formados nesta última fase sofrem posterior eliminação. A maioria das interacções fármaco-fármaco resulta da partilha das principais vias metabólicas do processo de biotransformação e do facto de algumas substâncias serem indutoras ou inibidoras de enzimas do sistema citocromo P450. No entanto, as reacções adversas podem também surgir como resultado de interacções durante outras etapas da farmacocinética, designadamente durante a absorção (Manzi e Shannon, 2005). De facto, factores como a quantidade de ácido clorídrico produzida ao nível do estômago, o tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal e a secreção de ácidos biliares podem alterar o processo de absorção, pelo que qualquer fármaco com a capacidade de alterar um destes factores poderá influenciar a absorção de outros. A este nível, destaca-se, ainda, a acção da glicoproteína P, a qual se encontra localizada ao nível da mucosa intestinal, e cuja função principal é a expulsão de toxinas das células.

Nos idosos, para além da possibilidade de existência de polimedicação, há que ter em conta as mudanças fisiológicas decorrentes do envelhecimento, que se traduzem por um declínio do fluxo sanguíneo e da actividade enzimática a nível hepático e por uma diminuição da função renal. Estas alterações fisiológicas conduzem a uma maior toxicidade de determinados princípios activos (Blower *et al.*, 2005) e, por consequência, os idosos são 3 a 10 vezes mais susceptíveis de sofrer reacções adversas a medicamentos comparativamente aos jovens adultos (Muhlberg e Platt, 1999).

Adicionalmente, o aparecimento de doenças como a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e os avanços da medicina na área oncológica vieram também contribuir para o aumento de pessoas que necessitam de medicação crónica.

Assim sendo, é cada vez mais relevante que se conheçam devidamente os mecanismos de actuação dos fármacos e as suas possíveis interacções com outros compostos.

Neste enquadramento, surgiu a ideia de realizar umas jornadas nas quais fossem debatidas e esclarecidas algumas destas questões, por forma a contribuir para um melhor uso dos fármacos e uma melhor qualidade de vida dos seus utilizadores. As I Jornadas sobre Intoxicações – Intoxicações, Interacções e Reacções Adversas a Medicamentos realizaram-se a 28 de Fevereiro de 2007 na Universidade Fernando Pessoa (Porto) e, este artigo pretende realçar o que de mais importante foi transmitido nesse evento.

2. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS INTOXICAÇÕES, INTERACÇÕES E REACÇÕES ADVERSAS: A REALIDADE PORTUGUESA

2.1. FARMACOVIGILÂNCIA – SITUAÇÃO ACTUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

A Farmacovigilância ocupa-se da detecção e avaliação das reacções adversas a medicamentos na fase de comercialização, tendo como objectivo último a sua prevenção (Walker e Edwards, 2003). Qualquer medicamento comercializado tem que garantir previamente a sua qualidade, segurança e eficácia. Para garantir o cumprimento destes três critérios são realizados diversos estudos durante o desenvolvimento do medicamento, que permitem obter informação relativa às suas propriedades clínicas, farmacológicas e farmacêuticas. Os ensaios clínicos realizados durante esta fase conduzem a informações importantes sobre a segurança do medicamento. Contudo, esta informação é limitada pelas próprias características do ensaio clínico (participação de um número restrito de doentes seleccionados e duração limitada do ensaio), podendo não reflectir as condições normais de utilização do medicamento. Assim, é importante que durante todo o período de utilização do mesmo haja uma contínua monitorização da sua segurança.

Na sua intervenção, a Mestre Manuela Pinto Milne (Coordenadora do Sector Técnico-Científico da Unidade de Farmacovigilância do Norte) explicou como está organizado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal e como se relaciona com o dos outros estados membros da União Europeia. Em Portugal, o SNF foi criado em 1992 dele fazendo parte os profissionais de saúde (médicos, dentistas, farmacêuticos e enfermeiros), e os portadores da autorização de introdução no mercado (indústria farmacêutica) (Instituto da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), 2007). Os profissionais de saúde reportam suspeitas de reacções adversas medicamentosas (RAM) ao INFARMED ou às unidades regionais de farmacovigilância através do preenchimento de fichas de notificação espontânea. O Departamento de Farmacovigilância processa e avalia aquelas notificações, integra-as na base de dados de farmacovigilância e comunica-as aos titulares de autorização de introdução no mercado. Estes, por sua vez, têm a obrigação legal de registar e notificar imediatamente ao INFARMED todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas em Portugal que lhes sejam comunicadas por profissionais de saúde ou de que tenham conhecimento por qualquer outra via. Tal como Portugal, todas as autoridades competentes pertencentes ao Espaço Económico Europeu enviam para a base de dados da Agência Europeia do Medicamento todas as suspeitas de reacção adversa grave ocorridas no seu território, sendo da responsabilidade desta agência a coordenação da rede de informação de segurança.

A oradora destacou ainda o impacto clínico e económico das RAM. Segundo um estudo realizado nos EUA, as RAM estão entre a 4^a- 6^a causa de morte nesse país (Lazarou *et al.*, 1998). Outros estudos revelaram que as RAM podem ser responsáveis por mais de 3% dos internamentos hospitalares (Classen, 2003), motivar o recurso aos serviços de urgência em 2,5% dos casos (Budnitz, 2006) ou ocorrer em 6-20% dos doentes hospitalizados, sendo em muitos destes casos evitáveis (Classen, 2003). Relativamente ao panorama português, segundo a oradora, um estudo preliminar conduzido no hospital de S. João no Porto entre 2001 e 2005 revelou terem ocorrido reacções adversas aos medicamentos em 0,4 % dos doentes internados, resultando na morte de 9,0 % dos pacientes.

2.2. CONSIDERAÇÕES SOBRE A EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PORTUGAL

A intoxicação é o efeito nocivo provocado quando uma substância tóxica é ingerida, inspirada ou entra em contacto com a pele, com os olhos ou com as membranas mucosas (Grahame-Smith e Aronson, 2002). Por princípio, praticamente qualquer substância ingerida em grandes quantidades pode ser tóxica: “tudo é veneno, nada é veneno, só a dose faz o veneno” (Paracelso - Sec. XVI). As fontes mais comuns de tóxicos são: medicamentos, produtos de limpeza, produtos para a agricultura, plantas, produtos químicos industriais e substâncias alimentares (Watson *et al.*, 2005). As crianças, sobretudo as menores de 3 anos, os idosos (porque confundem os medicamentos), os doentes hospitalizados (devido a erros de medicação) e os trabalhadores industriais (devido à sua exposição a produtos químicos tóxicos) são particularmente vulneráveis à intoxicação accidental (Bateman, 2003; Litovitz *et al.*, 2005). Para que o tratamento seja eficaz, é fundamental identificar o tóxico e confirmar quais os perigos que implica. Por todo o mundo, existem centros de informação que proporcionam informação sobre o tratamento de qualquer intoxicação.

Em Portugal, o Centro de Informação Antivenenos (CIAV) é um centro médico de informação toxicológica (Centro de Informação Antivenenos, 2007). Presta informações referentes ao diagnóstico, toxicidade, terapêutica e prognóstico da exposição a tóxicos e de intoxicações agudas ou crónicas, quer em seres humanos, quer em animais. Fornece esclarecimentos sobre efeitos secundários dos medicamentos, substâncias cancerígenas, mutagénicas e teratogénicas.

A Dra. Arlinda Borges (fundadora do CIAV e médica responsável do mesmo entre 1981-2006) partilhou com os presentes nas jornadas toda uma vida dedicada à prevenção e tratamento de casos de intoxicações. Segundo a oradora, o CIAV efectua uma média de 35000 consultas telefónicas de urgência por ano. Cerca de 60% dos consultantes são profissionais de saúde (maioritariamente médicos) e os restantes são pessoas anónimas que acidentalmente sofrem intoxicações ou têm de lidar com a intoxicação de outra pessoa (frequentemente crianças). Equacionando as limitações e as mais valias inerentes às estatísticas dos Centros de Intoxicações, a Dra. Arlinda Borges abordou o panorama das exposições e das intoxicações em Portugal, com base nos dados das consultas do CIAV. Nesse estudo, a distribuição das consultas foi tratada por classe etária, pelas circunstâncias da exposição e pelos grandes grupos de agentes. O grupo etário mais susceptível a intoxicações é o das crianças com idade inferior a cinco anos e as circunstâncias de exposição são maioritariamente acidentais. De entre as intoxicações mais frequentes em todos os grupos etários destacam-se as provocadas por medicamentos, sendo mais comuns os fármacos que actuam ao nível do

SNC, com maior predomínio dos psicolépticos, psicoanalépticos e analgésicos. Os dados recolhidos pelo CIAV são de extrema importância na identificação de substâncias tóxicas e protecção do público, podendo conduzir a alterações do tipo, tamanho e apresentação de embalagens ou mesmo à criação de legislação que proíba a comercialização de determinadas substâncias.

2.3. INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PEDIATRIA

As crianças, no seu processo natural de crescimento e desenvolvimento, apresentam fases de descobertas e são atraídas por todos os objectos com que mantêm contacto manifestando, assim, desejo de satisfazerem a curiosidade. Desta forma, o potencial para a exposição à intoxicação é maior.

Segundo vários estudos apresentados na literatura, a maioria das intoxicações em crianças ocorre nos domicílios e são consideradas acidentais (Meredith, 1993). De facto, nos domicílios os medicamentos são muitas vezes deixados em locais acessíveis, apresentando-se em embalagens coloridas com formatos diversos e sabores agradáveis, o que desperta a natural atenção da criança. Acresce que muitas destas embalagens são abertas com extrema facilidade, contribuindo, assim, para a efectivação dos acidentes tóxicos. Mais raramente, este tipo de intoxicação ocorre por enganos dos pais ou responsáveis durante a administração do medicamento.

As crianças com idades inferiores a 4 anos constituem cerca de metade de todas as exposições relatadas (Flanagan *et al.*, 2005; Jepsen e Ryan, 2005; Meredith, 1993). Em crianças com idades inferiores a 6 anos, as categorias de substâncias mais vezes implicadas em intoxicações incluem: cosméticos e produtos de higiene, produtos de limpeza, analgésicos, preparações tópicas, formulações de antigripais e antitússicos, plantas e pesticidas (Jepsen e Ryan, 2005; Meredith, 1993).

O Prof. Doutor Tojal Monteiro (médico pediatra e director do Serviço de Pediatria do Hospital Geral de Santo António entre 1998 e 2003) apresentou uma revisão de trabalhos casuísticos publicados em revistas científicas. Com os dados apresentados, concluiu que as principais categorias de fármacos envolvidas nas intoxicações são os que actuam ao nível do SNC (62,8%), os analgésicos (10,8%) e os agentes cardiovasculares (7,6%). Outro aspecto realçado foi a dificuldade associada ao diagnóstico de intoxicação em crianças. Como a ingestão acidental de medicamentos não se revela por odores ou lesões que rapidamente façam suspeitar de intoxicação e não sendo a ingestão presenciada pelo adulto, a suspeita só pode surgir aquando das manifestações clínicas que, no entanto, são comuns a outras etiologias. Há, contudo, alguns sintomas que podem conduzir à suspeita de intoxicação sendo estes maioritariamente de foro neurológico. Entre outros, destacam-se a sonolência súbita, prostração, perda de equilíbrio e/ou excitação. O enquadramento sindromático orienta depois para o medicamento responsável e permite a actuação com medidas específicas. Antes, ou a par destas medidas, há que proceder à descontaminação digestiva por indução do vómito, lavagem gástrica, adsorção, aceleração do trânsito intestinal ou da excreção (Litovitz *et al.*, 1999).

3. INTOXICAÇÕES

Dados estatísticos apontam para que mais de metade de todas as intoxicações medicamentosas, independentemente da faixa etária, se fiquem a dever a fármacos com actuação ao nível do SNC (CIAV, 2007). Destes, os antidepressivos são responsáveis pela grande maioria das intoxicações graves.

Como foi realçado na intervenção da Prof. Doutora Maria de Lourdes Bastos (Professora Cate-drática da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto) houve uma evolução positiva com a substituição progressiva dos antidepressivos tricíclicos (TCAs) por fármacos menos tóxicos e com um menor risco potencial de interacções, como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs). De facto, o Índice de Toxicidade Fatal, definido como a razão entre o número de mortes causadas por um antidepressivo e o número de prescrições do mesmo (em milhões) num dado intervalo de tempo, é significativamente mais alto para os TCAs do que para os SSRIs. A Prof. Doutora Maria de Lourdes Bastos salientou ainda que “os efeitos tóxicos provocados pelos antidepressivos tricíclicos são causados pela extensão de quatro propriedades farmacológicas principais: inibição da recaptção da noradrenalina nos terminais nervosos, bloqueio alfa-adrenérgico directo, estabilização da membrana do miocárdio e acção anticolinérgica”. Hoje em dia, tal como já foi referido, predomina a precrição de antidepressivos com um menor risco de reacções adversas; no entanto, as diferenças genéticas entre os indivíduos, que se reflectem nomeadamente ao nível do sistema do citocromo P450, fazem com que a posologia empírica da maioria dos antidepressivos não seja a mais adequada para uma percentagem considerável de indivíduos (tais como os designados metabolizadores pobres e ultra-rápidos) (Black, 2007).

Quanto às intoxicações provocadas por benzodiazepinas, e embora este grupo terapêutico apresente uma elevada margem de segurança, podem revelar-se igualmente fatais (Jonas-son e Saldeen, 2002). As benzodiazepinas são também os fármacos mais frequentemente detectados nos condutores envolvidos em acidentes graves e fatais nos países desenvolvidos (Drummer *et al.*, 2003); Appenzeller *et al.*, 2005).

4. INTERACÇÕES

4.1. INTERACÇÕES NO DOENTE CARDIOVASCULAR

A maioria das interacções fármaco-fármaco resultam da partilha das principais vias metabólicas do processo de biotransformação dos xenobióticos, nomeadamente as que se encontram relacionadas com o sistema citocromo P450. No ser humano, o sistema citocromo P450 (CYP) é constituído por mais de 50 enzimas, que se agrupam em famílias (indicadas por um algarismo árabe) e em sub-famílias (identificadas através de letras) em consonância com a sua homologia. As diferentes isoformas são distinguidas através de um outro algarismo (exemplo: CYP3A4) (Wilkinson, 2001; Davis e Homsí, 2001). Estima-se que mais de 90 % do metabolismo oxidativo dos fármacos seja conduzido por seis enzimas do sistema citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4), das quais se destacam, pela sua importância, a CYP1A2, a CYP2D6 e a CYP3A4 (Davis e Homsí, 2001).

Os doentes cardiovasculares, em particular os hipertensos, constituem um dos principais grupos de risco no que respeita à ocorrência de interacções medicamentosas, tal como foi

salientado pelo Prof. Doutor Jorge Polónia (médico cardiologista e Professor na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto). De facto, não só a terapêutica anti-hipertensiva é frequentemente baseada numa combinação de dois ou mais princípios activos, como muitos doentes hipertensos sofrem igualmente de outras patologias que requerem medicação (diabetes, artrites, doenças de foro neurológico, etc.). Em Portugal, segundo dados da Fundação Portuguesa de Cardiologia, existem perto de 2 milhões de indivíduos hipertensos (Carraçeta, 2007). A Hipertensão Arterial (HTA) é um factor de risco muito importante de doença cardiovascular e a principal causa de morte e incapacidade no nosso país. A HTA, quando não controlada e com o passar dos anos, conduz a lesões quer nos vasos sanguíneos, quer nos principais órgãos vitais do organismo (cérebro, coração e rins). Por tudo isto, quando as medidas não farmacológicas se revelam insuficientes, é necessário recorrer a fármacos para o controlo da HTA, sendo esta terapêutica mantida, normalmente, por toda a vida.

Na intervenção do Prof. Doutor Jorge Polónia foram abordadas algumas das interacções medicamentosas mais comuns no doente cardiovascular, como as que se verificam entre medicamentos ditos “naturais” e os fármacos com actuação ao nível do sistema cardiovascular. Por exemplo, a erva de São João, usada com fins terapêuticos em casos de ansiedade, perturbações de sono e depressão moderada, revela-se um potente indutor da CYP3A4, o que interfere com o metabolismo de vários princípios activos, como a digoxina e a varfarina (Izzo, 2004). Certos antibióticos, como a eritromicina e a claritromicina, apresentam propriedades inibitórias da CYP3A4, pelo que a sua administração conjunta com fármacos cuja metabolização seja assegurada por esta enzima terá que ser sempre acompanhada de perto.

Existem também interacções medicamentosas que ocorrem como consequência dos mecanismos de acção dos fármacos. O exemplo mais relevante nesta área é a interacção que se verifica entre vários fármacos anti-hipertensivos (inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), beta-bloqueadores, etc.) e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (Ruoff, 1998). Dados clínicos apontam para a possibilidade de doentes hipertensos controlados poderem ver os seus valores de tensão aumentados até perto de 6 mmHg quando submetidos a tratamento com AINEs (Ruoff, 1998). Este facto é justificado atendendo ao mecanismo de acção da grande maioria dos AINEs, os quais actuam por inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Esta enzima catalisa a formação de prostaglandinas G e H a partir do ácido araquidónico. As prostaglandinas sofrem posterior metabolização dando origem, entre outros, a prostaciclina (PGI), prostaglandina E (PGE) e tromboxano A. O bloqueio da síntese de PGI e PGE acarreta implicações em termos de pressão sanguínea, uma vez que tanto a PGI como a PGE são vasodilatadores importantes a nível renal (Dunn e Hood, 1977). Por outro lado, as prostaglandinas também estimulam a libertação de renina, a qual por sua vez estimula a produção de angiotensina II (potente vasoconstritor) e aldosterona (hormona que promove a retenção de água e sais).

4.2. INTERACÇÕES COM O ÁLCOOL

O álcool (etanol) é um xenobiótico que sofre metabolização maioritariamente ao nível do fígado. Como foi evidenciado na intervenção da Prof. Doutora Márcia Carvalho (Professora Auxiliar da Universidade Fernando Pessoa), a oxidação do etanol a acetaldéido pode ser processada por três vias enzimáticas diferentes: uma via principal com intervenção da álcool desidrogenase (ADH) e duas vias secundárias em que intervêm, ao nível dos peroxissomas e dos microssomas, respectivamente a catalase e o citocromo P450 (maioritariamente a isoen-

zima CYP2E1, mas também a CYP1A2 e a CYP3A4) (Meskar, 2001). Esta última via metabólica sofre indução como consequência da ingestão crónica de etanol (Meskar, 2001).

Dado que se estima que entre 5 a 10 % da população mundial consuma bebidas alcoólicas diariamente (World Drink Trends, 2007), é previsível que um grande número de indivíduos ingira simultaneamente álcool e um ou mais fármacos. Em relação ao nosso país, dados recentes da União Europeia apontam uma percentagem de abstémicos de 37 % e indicam que metade dos consumidores de álcool o fazem de forma continuada. As principais interacções entre o álcool e os fármacos foram focadas na intervenção da Prof. Márcia Carvalho. Alguns princípios activos, tais como a fenitoína, carbamazepina, varfarina e diazepam, vêem os seus tempos de semi-vida diminuídos como resultado de uma ingestão crónica de etanol (Lieber, 1987). Os consumidores crónicos de álcool devem igualmente ter cuidados acrescidos quando medicados com alguns AINEs. Com efeito, o etanol contribui para um risco acrescido de ocorrência de hemorragias gastrointestinais causadas, por exemplo, pelo ácido acetilsalicílico. Quanto à administração de paracetamol a consumidores crónicos de álcool, esta deve ser ponderada, uma vez que doses terapêuticas deste princípio activo podem conduzir a lesões hepáticas como resultado da formação de *N*-acetil-*p*-benzoquinonimina (Park, 1996).

5. REACÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reacções adversas medicamentosas (RAM) são importantes causas de morbidade e mortalidade. Têm sido publicados vários resultados relativos à estimativa de incidência de RAM, havendo alguma dificuldade em avaliar a sua frequência e gravidade devido aos diferentes métodos utilizados para as detectar (Walker e Edwards, 2003). Os números citados são, no entanto, representativos: 10-20 % dos doentes admitidos no hospital podem vir a sofrer uma reacção adversa; 0,24-2,9 % de mortes ocorridas nos doentes hospitalizados podem ser atribuídas a RAM; e entre 0,3-0,5 % das admissões hospitalares podem ser devidas a uma reacção adversa (Grahame-Smith e Aronson, 2002).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reacção adversa como uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, que ocorre com doses habitualmente usadas para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento. As reacções adversas podem ser classificadas em tipo A e tipo B. As reacções do tipo A são efeitos farmacológicos que são indesejáveis. São normalmente dose-dependentes e previsíveis, sendo uma importante causa de morbidade, mas raramente são fatais. As reacções do tipo B são efeitos que não se relacionam com a farmacologia conhecida do fármaco, sendo geralmente graves ou mesmo fatais. Os mecanismos das RAM podem ser farmacêuticos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos. As classes de medicamentos mais vezes envolvidas nas RAM são analgésicos, antibióticos, sedativos, citostáticos, cardiovasculares, antipsicóticos, antidiabéticos e electrólitos.

5.1. MECANISMOS DAS REACÇÕES ADVERSAS

Na intervenção do Prof. Doutor Jorge Gonçalves (Professor Catedrático da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto), foram examinados os mecanismos gerais de acção dos fármacos e a sua relação com as reacções adversas. O Prof. Jorge Gonçalves explicou que as reacções adversas são apenas o resultado de uma classificação relativa do conjunto de efei-

tos causados por um fármaco, estando os mecanismos de acção dos fármacos intimamente relacionados com as RAM. O orador salientou que nem sempre a ocorrência de reacções adversas pode ser encarada como um ponto negativo, dado que alguns medicamentos têm vindo a ser desenvolvidos a partir do estudo das mesmas. Por exemplo, o minoxidil começou por ser utilizado na terapêutica como um agente anti-hipertensivo pelas suas propriedades vasodilatadoras. No entanto, um dos efeitos adversos observados era o hirsutismo. Esse efeito foi utilizado mais tarde com finalidade de tratar a alopecia (Norwood, 1975). Outro exemplo citado foi o da história trágica da talidomida ocorrida nos finais dos anos de 1950 e início dos anos 1960, e que desencadeou o desenvolvimento de regulamentação de medicamentos. Este fármaco foi prescrito como um hipnótico “seguro” a milhares de mulheres grávidas, tendo sido responsável por uma série de anormalidades teratogénicas em muitos bebés. O fármaco foi retirado de comercialização mas após estudos aprofundados acerca do seu mecanismo de acção, foi novamente retomada a sua utilização para outros fins terapêuticos.

5.2. REACÇÕES ADVERSAS A ANTINEOPLÁSICOS

Segundo os dados disponibilizados pela OMS referentes ao ano de 2005, o cancro é a segunda causa de morte em Portugal (24,6 %), sendo responsável pela morte de aproximadamente 23,000 indivíduos, dos quais 10,000 com idade inferior a 70 anos (OMS, 2007).

A maioria dos citostáticos exerce a sua acção nas células em divisão, pelo que os tecidos normais com maior proliferação celular (caso das células sanguíneas, mucosa gastrointestinal e foliculos pilosos) são também afectados. Os efeitos adversos mais frequentes incluem: neutropenia, trombocitopenia, náuseas e vómitos, mucosite, anorexia e alopecia. A toxicidade relacionada com a quimioterapia é uma questão importante, uma vez que pode ser responsável por um prolongamento da hospitalização e por uma redução da qualidade de vida do doente.

O Prof. Doutor Lúcio Santos (médico cirurgião e investigador no Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto) veio debater os efeitos adversos dos antineoplásicos. Segundo o orador, existem agora novas drogas cuja acção decorre da existência de receptores específicos e, assim, os seus efeitos são mais selectivos (Huang e Harari, 1999). No entanto, na maior parte dos tratamentos as células normais são também atingidas, o que pode causar efeitos indesejados. O orador salientou a importância de medir a toxicidade da quimioterapia avaliando parâmetros como: leucócitos, plaquetas, náuseas, vómitos, diarreia, estomatite, bilirrubina e creatinina. A sua intervenção terminou com uma mensagem de optimismo. De acordo com o orador, a utilização de fármacos que evitam os referidos efeitos indesejados (caso dos antagonistas dos receptores da serotonina (5-HT₃) para emese aguda e da atropina e loperamida para as diarreias) contribui para que a quimioterapia seja, na sua generalidade, bem tolerada, mantendo os doentes qualidade de vida.

5.3. REACÇÕES ADVERSAS A ANTIBIÓTICOS

Actualmente existe um vasto armamento de antibióticos eficazes no combate de patógenos. Considerando o grande volume de utilização na terapêutica, os antibióticos são de uma forma geral compostos com bom perfil de segurança. Apresentam uma relação

risco-benefício positiva, sendo os seus efeitos adversos geralmente moderados e reversíveis após cessação do tratamento. No entanto, os antibióticos são uma causa comum de RAM em doentes hospitalizados (Rouveix, 2003; Gallellia e al., 2002; Burke e Cunha, 2001). As RAM associadas aos antibióticos são resultado de uma reacção exagerada ao seu efeito farmacológico conhecido, de uma reacção imunológica ao fármaco ou aos seus metabolitos, ou de um efeito idiossincrático único do fármaco ou dos seus metabolitos (Gleckman e Borrego, 1997). As RAM relacionadas com antibióticos são na sua grande maioria previsíveis e são precipitadas por uma extensão das acções farmacológicas do fármaco. Estes acontecimentos são geralmente dependentes da dose e podem ser prevenidos por ajustes apropriados. As reacções imprevisíveis ocorrem independentemente da dose e da via de administração, reflectindo outros mecanismos como a intolerância, alergia e outras respostas idiossincráticas. As reacções adversas atribuídas aos antibióticos mais frequentemente prescritos incluem reacções de hipersensibilidade, intolerância gastrointestinal, diarreia, colite, nefrotoxicidade, ototoxicidade e toxicidade neurológica. O Prof. Doutor João Carlos Sousa (Professor Catedrático da Universidade Fernando Pessoa) realçou o facto dos antibióticos serem medicamentos etiotrópicos sem acção farmacológica sobre as células eucarióticas do Homem, tendo como alvo locais específicos da célula bacteriana. No entanto, apesar desta especificidade de acção, as diferentes moléculas antibióticas exibem efeitos tóxicos sobre as células do Homem, sobretudo quando as doses terapêuticas são ultrapassadas ou quando as vias de eliminação estão afectadas. Por exemplo, quando a filtração glomerular se encontra alterada ocorre uma redução da eliminação dos fármacos excretados essencialmente por via renal. Assim, os indivíduos com filtração glomerular diminuída (doença renal intrínseca, idosos e neonatos) são susceptíveis de desenvolver reacções adversas do tipo A, mesmo em doses terapêuticas "normais". Os antibióticos aminoglicosídeos são exemplos de fármacos potencialmente tóxicos por este motivo. Esta ocorrência pode ser minimizada ajustando a dose administrada ao doente com base no estado da sua função renal. O Prof. destacou ainda que as RAM são muitas vezes previsíveis e, nestes casos, podem ser minoradas. O facto de alguns antibióticos exibirem fototoxicidade (caso das tetraciclina), pode conduzir ao aparecimento de queimaduras solares, no caso dos doentes não terem cuidados acrescidos com a exposição solar. Foram ainda discutidos outros aspectos que podem decorrer da interacção dos antibióticos com outros fármacos. As tetraciclina e as quinolonas podem complexar com o ferro e anti-ácidos que contêm cálcio, magnésio e alumínio formando compostos que não são absorvidos. Os antibióticos de largo espectro podem destruir as bactérias intestinais responsáveis pela hidrólise de fármacos conjugados secretados para a bilis e, por consequência, diminuir a reabsorção do fármaco activo. Desta forma, os antibióticos podem reduzir a circulação entero-hepática de etinilestradiol activo e conduzir a uma redução dos níveis de estrogénios, comprometendo a terapêutica anticoncepcional. A rifampicina é um antibiótico que também pode comprometer a terapêutica anticoncepcional oral por ser um indutor do citocromo P450, potenciando a metabolização dos contraceptivos orais (Weaver e Glasier, 1999).

6. FARMACOGENÓMICA E FARMACOGENÉTICA: OPORTUNIDADES E DESAFIOS

Uma das principais dificuldades que enfrenta a farmacologia clássica é a grande variabilidade que existe na resposta individual à utilização de fármacos. De facto, alguns pacientes, ao receberem doses equivalentes de uma mesma medicação, não têm qualquer resposta, outros apresentam efeitos colaterais graves e outros respondem com remissão completa do

quadro clínico. Esta variabilidade interindividual deve-se, em grande parte, a características genéticas do indivíduo que levam a que dentro de uma população haja sempre uma proporção de indivíduos que são geneticamente susceptíveis a sofrer reacções adversas derivadas do uso de determinados fármacos ou de não responder ao tratamento de maneira adequada (Shastry, 2005).

Até há bem pouco tempo, a única forma de tentar prever estas situações baseava-se na história clínica ou familiar dos pacientes. Hoje em dia, os avanços em grandes áreas científicas como a farmacogenética (estudo de como as alterações genéticas influenciam a resposta a fármacos) e a farmacogenómica (estudo da variabilidade genética de um conjunto de genes que determina a resposta de um indivíduo a um fármaco) permitem prever e explicar a influência de algumas alterações genéticas na resposta e metabolização de medicamentos pelo organismo e fazem antever novos horizontes no tratamento farmacológico. Esta visão de futuro foi debatida pela Mestre Daniela Pinto (investigadora no Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto).

A farmacogenómica é uma nova área da medicina, possuindo uma interface com a farmacologia clássica e a ciência genómica (que envolve a biologia molecular e a genética), em que a utilização informada do perfil farmacogenómico do paciente permite a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nos diferentes procedimentos terapêuticos conduzindo à optimização e aumento de eficácia do tratamento prescrito. Conforme salientado pela Mestre Daniela Pinto, o novo paradigma na terapêutica farmacológica e a grande promessa da farmacogenética/farmacogenómica é, pois, o de contribuir para a individualização da terapêutica, ou seja, a prescrição do fármaco adequado, na dose correcta para cada indivíduo, com base no conhecimento dos factores genéticos que modulam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos.

Outro aspecto importante da farmacogenómica é a possibilidade de usar técnicas genómicas para identificar genes que servirão como alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de drogas, com outros mecanismos de acção e com menos efeitos colaterais e maior tolerabilidade.

7. CONCLUSÕES

No final destas jornadas ficou a certeza de que as intoxicações, interacções e reacções adversas a medicamentos representam uma importante causa de morbidade e mortalidade. A prevenção é a melhor forma de actuar, mas o reconhecimento da sintomatologia relacionada com estes efeitos indesejados contribui para minorar as suas consequências.

Actualmente, a farmacogenómica perspectiva a possibilidade de individualizar o tratamento farmacológico e de descobrir novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de drogas. Tais avanços repercutir-se-ão certamente na prática e ensino na área da saúde e afectarão de maneira profunda os aspectos éticos, económicos e legais de todas as profissões que nela estejam incluídas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os oradores das “I Jornadas sobre Intoxicações – Intoxicações, Interacções e Reacções Adversas a Medicamentos” e ao Prof. Doutor João Carlos Sousa não só pela sua participação nas Jornadas, mas também por todo o apoio na organização das mesmas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APPENZELLER, B.M.R., Schneider, S., Yegles, M., Maul, A. e Wenning, R. (2005). Drugs and chronic alcohol abuse in drivers. *In: Forensic Sci. Int.*, 155(2-3), pp. 83-90.
- BATEMAN, D. (2003). Epidemiology of Poisoning. *In: Medicine*, 31, Issue 9, pp. 1-3.
- BLACK, J.L., O’Kane, D.J. e Mrazek, D.A. (2007). The impact of CYP allelic variation on antidepressant metabolism: a review. *In: Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 3(1) pp. 117-142.
- BLOWER, P., Wit, R., Goodin, S. e Aapro, M. (2005). Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *In: Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 55, pp. 117-142.
- BUDNITZ, D., Pollock, D., Weidenbach, K., Mendelsohn, A., Schroeder, T., Annest, J. (2006). National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *In: The Journal of the American Medical Association*, 296, pp. 1858-1866.
- BURKE, M., Cunha, A. (2001). Antibiotics side effects. *In: Medical Clinics of North America*, 85, 1, pp. 149-185.
- CARRAGETA, M. – Fundação Portuguesa Cardiologia [Em linha]. Disponível em <http://www.cardiologia.browser.pt/> [Consultado em 22/05/2007].
- CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS (CIAV) - Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM). [Em linha]. Disponível em <http://www.inem.min-saude.pt/> [Consultado em 22/05/2007].
- CLASSEN, D. (2003). Medication Safety: Moving From Illusion to Reality. *In: The Journal of the American Medical Association*, 289, pp. 1154-1156.
- DAVIS, M.P. e Homsj, J. (2001). The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *In: Support Care Cancer*, 9, pp. 442-451.
- DRUMMER, O.H., Gerostamoulos, J., Batziris, H., Chu, M., Caplehorn, J.R.M., Robertson, M.D. e Swann, P. (2003). The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *In: Forensic Sci. Int.*, 134, pp. 154-162.
- DUNN M.J, Hood V.L. (1977). Prostaglandins and the kidney. *In: Am J Physiol.*, 233, pp. 169-184.
- EINARSON, T.R. (1993). Drug-related hospital admissions. *In: Ann Pharmacother.*, 27, pp. 832-839.
- FLANAGAN, R., Rooney, C., Griffiths, C. (2005). Fatal poisoning in childhood, England & Wales 1968–2000. *In: Forensic Science International*, 148, 2-3, pp. 121-129.
- GALLELLIA, L., Ferreria, G., Colosimo, M., Pirritano, D., Guadagnino, L., Gelaib, G., Masellib, R., Sarro, G. (2002). Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *In: Pharmacological Research*, 46, 5, pp. 395-400.
- GLECKMAN, R., Borrego, F. (1997). Adverse reactions to antibiotics Clues for recognizing, understanding, and avoiding them. *In: Postgraduate Medicine*, 101, 4, pp. 97-111.
- GRAHAME-SMITH, D., Aronson, J. (2002). *Clinical Pharmacology and drug Therapy*. Third Edition, Oxford University Press.

- HOHL, C.M., Dankoff, J., Colacone, A. e Afilalo, M. (2001) Polypharmacy, Adverse Drug-Related Events, and Potencial Adverse Drug Interactions in Elderly Patients Presenting to an Emergency Department. *In: Ann Emerg Med*, 38, pp. 666-671.
- HUANG, S., Harari, M. (1999). Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Cancer Therapy: Biology, Rationale and Preliminary Clinical Results. *In: Investigational New Drugs*, 17, pp. 259-269.
- INSTITUTO DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO - INFARMED. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt>. [Consultado em 22/05/2007].
- IZZO AA. (2004). Drug interactions with St. John's wort: a review of the clinical evidence. *In: Int. J Clin Pharmacol Ther*, 42, pp. 139-148.
- JEPSEN, F., Ryan, M. (2005). Poisoning in children. *In: Current Paediatrics*, 15, 7, pp. 563-568.
- JONASSON, B. e Saldeen, T. (2002). Citalopram in fatal poisoning cases. *In: Forensic Sci. Int.*, 126, pp. 1-6.
- KARAS, Jr S. (1981) The potential for drug interactions. *In: Ann Emerg Med*, 10, pp. 627-630.
- KERR, G.W., McGuffie, A.C. e Wilkie, S. (2001). Tricyclic antidepressant overdose: a review. *In: Emerg Med J.*, 18, pp. 236-241.
- LAZAROU, J., Pomeranz, B., Corey, N. (1998). Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *In: The Journal of the American Medical Association*, 279, pp.1200-1205.
- LIEBER, C.S. (1987). Le métabolisme de l'éthanol: hépatotoxicité et interaction avec les médicaments, les carcinogènes et les vitamines. *In: Revue de l'alcoolisme*, 32, pp. 9-43.
- LITOVITZ, T., Klein-Schwartz, W., Caravati, E., Youniss, J., Crouch, B., Lee, S., (1999). 1998 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *In: The American Journal of Emergency Medicine*, 17, 5, pp. 435-487.
- LITOVITZ, T., White, N., Watson, W. (2005). Epidemiology of Pediatric Poison Exposures: An Analysis of 2003 Poison Control Center Data. *In: Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 6, 2, pp. 68-75.
- MANZI, S.F. e Shannon, M. (2005). Drug Interactions – A Review. *In: Clinical Pediatric Emergency Medicine*, Abril, pp. 93-102.
- MEREDITH, T. (1993). Epidemiology of poisoning. *In: Pharmacology & Therapeutics*, 59, 3, pp. 251-256.
- MESKAR, A., Plee-Gautier, E., Amet, Y., Berthou, F. e Lucas, D. (2001). Interactions alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1. *In: Pathol Biol*, 49, pp. 696-702.
- MUHLBERG, W. e Platt, D. (1999). Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *In: Gerontology*, 45, pp. 243-253.
- NORWOOD, T. (1975). Male Pattern Baldness: Classification and incidence. *In: Southern Medical Journal*, 68, 11, pp. 1359-1365.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - World Health Organization (WHO). [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/en/> [Consultado em 22/05/2007].
- PARK B.K. (1996). Induction of human drug-metabolizing enzymes. *In: Br J Clin Pharmacol*, 41, pp. 477-491.
- ROUVEIX, B. Antibiotic Safety Assessment. (2003). *In: International Journal of Antimicrobial Agents*, 21, 3, pp. 215-221.
- RUOFF, G.E. (1998). The Impact of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Hypertension: Alternative Analgesics for Patients at Risk. *In: Clinical Therapeutics*, 20(3), pp. 376-387.
- SHASTRY, B.S. (2005). Genetic diversity and new therapeutic concepts. *In: J Hum Genet*, 50, pp. 321-328.
- VERMEULEN, N.P.E. (1995) Role of metabolism in chemical toxicity. *In: Ioannides C, editor. CRC Cytochromes P450: metabolic and toxicological aspects*. Boca Raton: CRC Press, pp. 29-53.

WALKER, R., Edwards, C. (2003). *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Third Edition. London, Churchill Livingstone.

WATSON, W., Litovitz, T. Belson M., Wolkin, A., Patel, M., Schier, J., Reid N., Kilbourne E., Rubin C. (2005). The Toxic Exposure Surveillance System (2005): Risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *In: Toxicology and Applied Pharmacology*, 207, 2, pp. 604-610.

WEAVER, K., Glasier A. (1999). Interaction Between Broad-Spectrum Antibiotics and the Combined Oral Contraceptive Pill. *In: Contraception*, 59, pp. 71-78.

WILKINSON, G.R. (2001). Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. *In: Hardman J.G., Limbird L.E., editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, pp. 3-29.

WORLD DRINK TRENDS (2007) [Em linha]. Disponível em <http://www.mundopt.com> [Consultado em 22/05/2007].