

SUBNOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: UMA BARREIRA NA FARMACOVIGILÂNCIA

UNDERREPORTING OF ADVERSE DRUG REACTIONS: A BARRIER IN PHARMACOVIGILANCE

Elián Dantas de Almeida¹
Geovana dos Santos Nascimento²
Luise Meline Lessa Antunes³
Wesley Luis Santana Kwong⁴
Cristiane Metzker Santana de Oliveira⁵

RESUMO: **Objetivo:** Analisar o impacto da subnotificação de reações adversas a medicamentos (RAMs) para a farmacovigilância. **Revisão Bibliográfica:** As notificações de RAMs foram impulsionadas a partir de diversos acontecimentos ao redor do mundo que impactaram negativamente na farmacoterapia dos pacientes. Portanto, quando realizada de maneira coerente, implica de forma positiva na qualidade de vida dos usuários de medicamentos e na farmacovigilância. Para realizar esse processo, a equipe multidisciplinar é de suma importância. No entanto, o farmacêutico tem ganhado cada vez mais destaque nas notificações, uma vez que, é o profissional mais capacitado para realizar essas intervenções. Paralelo a isso, é necessário considerar a importância da comunicação dos profissionais de saúde com os usuários de medicamentos, pois é de suma importância para o monitoramento e notificação das RAMs. **Considerações finais:** É necessário compreender a respeito dos riscos que as RAMs podem causar aos usuários de medicamentos, pois quando evitadas e devidamente notificadas, melhoram a qualidade de vida do paciente e a sua farmacoterapia.

Palavras-chave: Reações adversas a medicamentos. Subnotificação. Farmacovigilância.

ABSTRACT: **Objective:** To analyze the impact of underreporting of adverse drug reactions (ADRs) for pharmacovigilance. **Bibliographic Review:** The reports of ADRs were driven from various events around the world that negatively impacted the pharmacotherapy of patients. Therefore, when performed in a coherent manner, it positively implies the quality of life of drug users and pharmacovigilance. To carry out this process, the multidisciplinary team is of paramount importance. However, the pharmacist has gained more and more prominence in notifications, since he is the best qualified professional to perform these interventions. Parallel to this, it is necessary to consider the importance of health professionals' communication with drug users, as it is of paramount importance for the monitoring and notification of ADRs. **Final considerations:** It is necessary to understand about the risks that ADRs can cause to drug users, because when avoided and duly notified, they improve the quality of life of the patient and their pharmacotherapy.

Keywords: Adverse drug reactions. Underreporting. Pharmacovigilance.

¹Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

²Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

³Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

⁴Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - BA.

⁵Farmacêutica, Mestre em ciências farmacêuticas pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) – Docente do curso de farmácia da Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador – BA.

INTRODUÇÃO

No ano de 1848, na Inglaterra, uma paciente chamada Hannah Greener foi a óbito após a indução anestésica por clorofórmio antes da remoção de uma unha infectada. Desde então, a notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) ganhou destaque. Além disso, as notificações de RAMs foram impulsionadas na década de 1960 devido a diversos casos de focomelia em recém-nascido de mães que utilizaram talidomida durante o período gestacional (FORNASIER, et al., 2018). Ademais, diversos medicamentos foram identificados como causadores de reações adversas graves ao longo dos anos, tais como: Rofecoxibe, Cisaprida, Fenfluramina, Talidomida, entre outros (FERREIRA, et al., 2009).

Assim sendo, devido a pesquisas científicas e ações de farmacovigilância, esses medicamentos foram retirados do mercado, tiveram restrições de uso ou foram incluídos alerta de segurança em suas respectivas bulas. Os primeiros relatos noticiados a respeito da farmacovigilância se tratava basicamente de advertências ou cartas, destinados a editores de revistas científicas famosas, com o intuito de monitorar a relação risco/benefício dos medicamentos. Atualmente, o uso dos registros eletrônicos demonstra o quanto essa área evoluiu, promovendo deste modo, um aumento na segurança e na qualidade de vida dos pacientes (CAPUCHO, et al., 2014).

Em 1973 foi datado pela organização mundial da saúde (OMS) o conceito de RAM, o qual a define como “uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional, e que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação fisiológica” (WHO, 1972), contudo, o conceito de reação adversa a medicamentos tem sido complementado ao decorrer dos anos. No entanto, foi identificado que esse conceito de RAM era subjetivo, uma vez que a palavra nociva pode ter diversas interpretações.

Em função disso, no ano de 2000, Edwards e Aronson publicaram um estudo, o qual realizaram uma análise crítica do conceito de RAM proposta pela OMS. Em que, de acordo com esses autores, RAM é definida como: “uma reação sensivelmente nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada ao uso de um medicamento, que prevê risco de administração futura e garante prevenção ou tratamento específico, ou alteração do regime posológico, ou retirada do produto” (EDWARDS e ARONSON, 2000).

Para melhor entendimento das RAMs, faz-se necessário compreender alguns dos termos amplamente utilizados ao nível hospitalar e ambulatorial. Portanto, visando a garantia da segurança dos pacientes, termos como efeito colateral, tóxico e evento adverso devem ser diferenciados de reação adversa, uma vez que, o termo efeito tóxico relaciona-se a potencialização dos efeitos terapêuticos e, geralmente, está ligado com a dose empregada. Já o termo efeito colateral, no que lhe concerne, relaciona-se com as propriedades farmacológicas do medicamento, podendo ser ou não dose dependente. Conforme alguns estudos referentes à farmacovigilância, o efeito adverso e a reação adversa são, geralmente, usados como sinônimos.

No entanto, o termo efeito adverso é mais compreendido quando se refere ao produto, tendo como exemplo a hipersensibilidade, um possível efeito adverso de alguns beta-lactâmicos. Já o termo reação adversa, é mais compreendido da perspectiva do usuário dos medicamentos, por exemplo: o paciente apresentou a reação adversa de hipersensibilidade após uso de beta-lactâmico (EDWARDS e ARONSON 2000). Ademais, vale destacar a diferença desses termos em relação aos eventos adversos, os quais são considerados incidentes que resultam em danos não intencionais decorrentes da assistência e não relacionados à evolução natural da doença de base do paciente (Brasil, 2013).

As taxas de prevalência das RAMs ainda precisam ser mais estudadas, principalmente em países subdesenvolvidos, pois, esses eventos são causas importantes para morbidade e mortalidade (CAPUCHO, et al., 2014). Os pacientes com idade avançada, sexo feminino, polimedicados, com insuficiência renal ou cardíaca parecem ser mais vulneráveis a internações hospitalares decorrentes de RAMs. Além disso, um estudo de revisão realizado na Europa, mostrou que a porcentagem mediana de internações hospitalares devido à RAM foi de 3,5% e de pacientes que sofreram RAM durante a hospitalização foi de 10,1% (BOUVY, et al., 2007). Grande parte das RAMs são evitáveis, o que potencializa a importância do uso racional de medicamentos, principalmente em pacientes que apresentam algum fator de vulnerabilidade a esses eventos (ANGAMO, et al., 2016).

Apesar da relevância, muitos profissionais não têm conhecimento sobre o que são RAMs, seu impacto sobre a saúde dos pacientes e a importância da notificação destes eventos, ocasionando em subnotificação (PRIMO e CAPUCHO, 2011). Uma revisão sistemática aponta que o conhecimento de profissionais de saúde em relação às RAMs está

relacionado à prática da notificação (LOPEZ-GONZALES, et al., 2009). Um estudo realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) mostrou que os médicos são os profissionais mais contatados pelos pacientes. No entanto, de acordo com os resultados apresentados em relação à efetividade das intervenções deste estudo, os farmacêuticos demonstraram um melhor desempenho (NUNES, et al., 2008).

O objetivo desta revisão de literatura é analisar o impacto da subnotificação de RAMs à farmacovigilância. Visto que, a prática de notificação de RAMs deve ser realizada pela equipe multidisciplinar, principalmente pelo profissional farmacêutico, que devido a sua capacitação torna-se o agente central para o fortalecimento dessa ação, uma vez que consegue lidar diretamente com a avaliação e intervenção na farmacoterapia com maior segurança e proporcionando longitude na qualidade de vida dos pacientes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O impacto da subnotificação das RAMs na farmacoterapia dos pacientes

As principais causas apontadas para a subnotificação são a escassez de conhecimento sobre o que é uma RAM e seu impacto, a importância de notificar e como fazê-lo, a falta de tempo para preenchimento da documentação necessária, de percepção e de compreensão dos incidentes e o receio de punições (PRIMO, CAPUCHO, 2011).

Muito se discute a respeito da importância da notificação de uma RAM, pois, ainda há uma barreira entre os profissionais de saúde e as notificações delas. A notificação de reações adversas é um recurso que está diretamente ligado a segurança do paciente, pois, com ela pode-se gerar sinais de alerta a determinados fármacos e prevenir futuros incidentes, além de promover o desenvolvimento de estratégias para um melhor uso desses medicamentos (VARALLO, et al., 2017).

Um estudo realizado em um hospital de São Paulo com foco na farmacovigilância, concluiu que as avaliações de segurança dos fármacos contribuem para identificar novos problemas relevantes relacionados a medicamentos e melhorar a taxa de notificação de eventos adversos (VARALLO, et al., 2017). Notificar as reações adversas contribuem para a segurança dos pacientes e garante a eficácia e a qualidade dos medicamentos que estão no mercado. Contudo, a subnotificação é um empecilho, pois, diminui o impacto positivo que a notificação das RAMs tem no mercado farmacêutico e no tratamento dos pacientes.

Estima-se que apenas 6% de todas as RAMs sejam notificadas (HAZELL, SHAKIR, 2006). Esse dado afirma o quanto este recurso é menosprezado por uma parte significativa dos profissionais de saúde e, isto resulta numa cultura de pouco incentivo à prevenção de incidentes pois, não estimula a equipe multidisciplinar a aprender e refletir com os imprevistos, acarretando assim problemas relacionados à farmacoterapia dos pacientes, que em sua maioria utiliza mais de um medicamento, tornando o tratamento mais complexo e suscetível ao aparecimento de RAMs (MODESTO, et al., 2016).

O papel do profissional farmacêutico na notificação de RAMs

Um estudo realizado nos Estados Unidos relatou que cerca de 70% dos atendimentos exercidos no âmbito hospitalar estavam relacionados a situações evitáveis provenientes da farmacoterapia de um paciente (CORRER, et al., 2011). Considerando que, uma fração dessa porcentagem pode ter apresentado reações adversas ao medicamento, nota-se que a atuação de um farmacêutico na notificação de RAMs é de suma importância, visto que, é o profissional capacitado e habilitado para avaliar os efeitos colaterais adversos aos medicamentos. No entanto, vale ressaltar que, o paciente também exerce um papel importante na notificação de RAMs, observando e notificando o que está sentindo ao utilizar determinado fármaco, afinal, somente o usuário de determinado medicamento entende os reais danos dos fármacos utilizados.

Apesar disso, alguns dos pacientes fazem o uso de diversos medicamentos concomitantemente e que, em sua maioria, não conhecem a respeito do fármaco em questão, dificultando na identificação de um fármaco de maneira singular. Por conseguinte, no ano de 1999, foi desenvolvido o método Dáder por um grupo de investigação na Universidade de Granada, sendo este de uso único e exclusivo do profissional farmacêutico, de modo a ajudar na diminuição dos problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e no aumento da qualidade de vida dos pacientes, em qualquer que seja a sua patologia ou óbice no âmbito da saúde. (STURARO, et al., 2009). Esse método é organizado de forma ordenada e estruturada, para que as intervenções farmacêuticas sejam realizadas de maneira coerente, considerando toda análise do caso e da farmacoterapia.

A importância da notificação correta aos órgãos responsáveis

Em 1961, logo após a tragédia da Talidomida, ocorreu uma grande mudança nos sistemas de farmacovigilância da Europa. O Dr. William McBride, um obstetra

australiano, observou que a incidência de malformações congênitas em bebês aumentou em até 20% em mulheres que fizeram uso da Talidomida durante a gravidez. Por conseguinte, após uma série de estudos, foi observada a correlação entre a Talidomida e a malformação dos recém-nascidos. O relato do Dr. McBride continha as informações necessárias para gerar uma notificação espontânea e estabelecer uma relação causa-efeito entre o evento e o medicamento (MCBRIDE, 1961), tais como: o tipo de reação adversa, o aumento da frequência, o grupo de risco e a confluência dos dados (**Figura 1**).

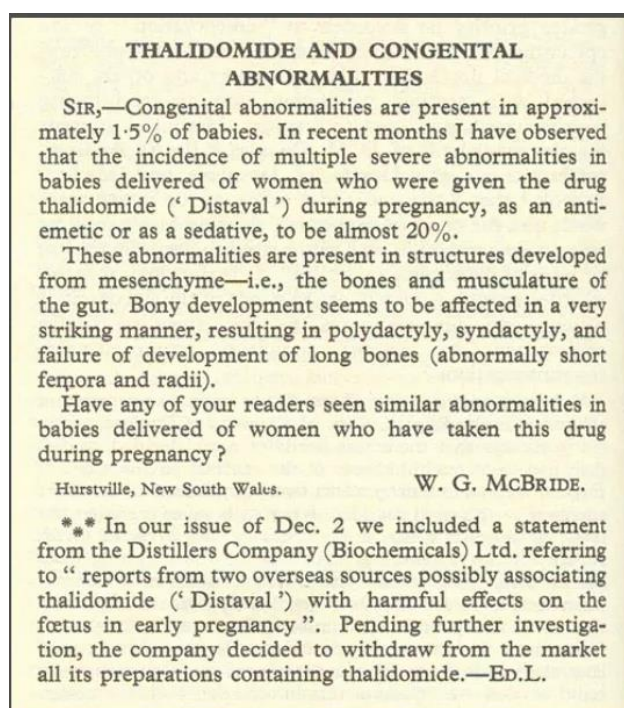


Figura 1: Carta de W. G. McBride sobre a relação da Talidomida e malformações congênitas em bebês.

Portanto, não basta apenas identificar a reação adversa proveniente de um medicamento, também é necessário notificar corretamente a RAM para os órgãos responsáveis, para que os dados extraídos estejam disponíveis aos profissionais e serviços de saúde, além dos usuários de medicamentos. O formulário de notificação espontânea de reações adversas a medicamentos é uma importante ferramenta para farmacovigilância de qualquer país. Esse formulário é uma ferramenta que coleta informações das RAMs e auxilia na relação causal entre a reação e o medicamento suspeito, assim a organização mundial da saúde (OMS) pode gerar sinais de alerta a partir dos dados coletados (BANDEKAR, et al., 2010). No Brasil, o Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária, que é um formulário de notificação de medicamentos que ocasionaram danos à

saúde (Notivisa-medicamento) criado em 2009, é a principal ferramenta de notificação espontânea das suspeitas de RAMs do país (BRASIL, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, no Brasil o sistema de notificação de RAMs ainda é deficiente. Por conta disto, a subnotificação de RAMs continua sendo uma barreira à farmacovigilância. Dessa forma, faz-se necessário compreender a respeito dos riscos que as RAMs podem causar aos usuários de medicamentos, pois, quando evitadas e devidamente notificadas, melhoram a qualidade de vida do paciente e a sua farmacoterapia. Ademais, o uso correto de conceitos importantes, o conhecimento dos fatores de risco e o incentivo da utilização racional de medicamentos agregam discernimento aos profissionais da equipe multidisciplinar para realizar notificações coerentes. Destarte, é necessário o trabalho em conjunto dos profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos, de modo a aumentar ao máximo a notificação de RAMs gerando uma maior segurança aos usuários de medicamentos, principalmente aqueles com fatores de riscos e polimedicados.

REFERÊNCIAS

1. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LR. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016 Sep;39(9):847-57.
2. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov;19(11):1181-5.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente.** Brasília, 2013. 40 p.
4. BRASIL. Portaria do Ministério da Saúde de no 1.660, de 22 de Julho de 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html
5. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015 May;38(5):437-53
6. CAPUCHO, Helaine *et al.* Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. In: FARMACOVIGILÂNCIA: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. 1. ed. [S. l.]: YENDIS, 2014. v. 1, cap. 5, p. 48-64.

7. CORRER, Cassyano Januário; OTUKI, Michel Fleith; SOLER, Orenzio. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , v. 2, n. 3, p. 41-49, set. 2011.
8. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
9. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. **Int J Clin Pharm**. 2018;40(4):744-747.
10. Ferreira, F. G.; Polli, M. C.; Franco, Y. O.; Fraceto, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 6, n. 1, 2009.
11. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. **Int J Clin Pharm**. 2018 Aug;40(4):744-747. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1. Epub 2018 Jun 15.
12. Hazell, L., Shakir, S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. **Drug-Safety** 29, 385-396 (2006).
13. Lopez-Gonzales E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Saf**. 2009;32(1):19-31.
14. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**. 1961; ii:1358.
15. Modesto, Ana Carolina Figueiredo et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Conduas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica** [online]. 2016, v. 40, n. 3 [Acessado 24 Outubro 2022] , pp. 401-410.
16. Nunes, Patrícia Helena Castro et al. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [online]. 2008, v. 44, n. 4 [Acessado 18 Outubro 2022] , pp. 691-699.
17. Primo LP, Capucho helaine C. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. **Rev Bras Farmácia Hosp e Serviços Saúde**. 2011;2(2):26-30.
18. Sturaro, Daniela A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** [online]. 2009, v. 31, n. 3 , pp. 124.
19. Varallo FR, Planeta CS, Mastroianni PC. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. **Clinics (São Paulo)**. 2017 Jan 1;72(1):51-57. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. **Tech Rep Ser WHO** 1972, no 498.