

Efeitos Indesejáveis de Farmacos: Um Estudo da Incidência Em Nosso Meio*

Flávio Danni Fuchs*
Citânia Tedoldi**
Augusto Alt Bandeira de Mello**
Amilcar Cordeiro Soares**

RESUMO

Os autores protocolaram 330 internações na área de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, detectando aquelas ocasionadas por efeitos indesejáveis de farmacos. Efeitos adversos causaram ou fortemente influenciaram 19 (5,7%) dessas internações, caracterizando a importância da «patologia farmacológica» em nosso meio.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da Farmacologia, ao lado de seus inequívocos benefícios, criou um novo problema médico, a «patologia farmacológica». Nenhum farmaco é isento de produzir efeitos indesejáveis. A importância do assunto tem sido demonstrada por vários autores (1, 2, 5). Um estudo cooperativo (6) entre sete hospitais nos Estados Unidos, Canadá e Israel, observou que 260 (3,7%) das 7017 internações computadas tinham sido causadas ou fortemente influenciadas por efeitos adversos de farmacos.

Propusemo-nos analisar a incidência destas reações em nosso meio.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram protocoladas 330 admissões hospitalares feitas pelos autores, na área de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Do protocolo constava a identificação do doente, o diagnóstico da patologia básica, os medicamentos em uso, com dose e tempo de tratamento e os prováveis efeitos indesejáveis a eles atribuídos, no momento da baixa hospitalar. Os doentes foram reavaliados nas unidades de internação para confirmação, ou não, das reações atribuídas a farmacos. Os critérios diagnósticos para cada caso são comentados na descrição dos resultados.

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

** Médicos residentes do Hospital.

Endereço para separatas: Jerônimo de Ornellas 187, apt.º 31.
(Flávio Danni Fuchs).

RESULTADOS

Na tabela I são apresentados os 19 casos (5,7%) comprovados de hospitalização devido a efeito adverso de farmacos.

Intoxicação digitalica, a mais freqüente causa (1,8%), teve diagnóstico estabelecido através da coincidência temporal do uso de altas doses (ou doses usuais em presença de deficiente função renal) com o surgimento de arritmias e/ou outros sintomas característicos, que desapareceram com a suspensão do farmaco. Em alguns casos foi necessária a correção de hipopotassemia. Afastou-se também a evolução desfavorável da própria cardiopatia como fator de descompensação. Os casos duvidosos quanto a dose usada e com outros possíveis fatores causais não foram considerados.

O sangramento nos anticoagulados teve diagnóstico causal estabelecido pelo tempo de protrombina baixo. O hematoma descrito no caso 7 era de grande extensão, desproporcional ao traumatismo associado.

Um dos casos de hipoglicemia tinha quadro clínico típico, sendo tratado antes da determinação da glicemia, com melhora da sintomatologia. O outro confirmou-se laboratorialmente.

A crise hipertensiva após suspensão de clonidina e hipotensão postural severa com alfa-metil-dopa foi corrigida com a reinstituição do tratamento e diminuição da dose, respectivamente.

As duas hospitalizações influenciadas por quimioterapia ocorreram devido a leucopenia e infecção respiratória.

O caso número 15 hospitalizou com hemorragia de mucosa, púrpuras e petéquias, após o uso de oxifenilbutazona e cloranfenicol, com trombocitopenia atribuível a ambos.

A associação sulfametoxazol e trimetropim levou a internação do caso 16 por náuseas, vômitos e dor abdominal.

A icterícia atribuída a isoniazida corrigiu-se após a suspensão do farmaco, afastando-se outros fatores causais.

Sangramento digestivo devido ao uso de ácido acetil salicílico teve diagnóstico confirmado por endoscopia digestiva (gastrite erosiva).

TABELA I — EFEITOS INDESEJÁVEIS DE FÁRMACOS

Nº CASO	IDADE	SEXO	FÁRMACO	DOSE DIÁRIA	TEMPO USO	EFEITO ADVERSO
1	65	F	DIGITOXINA	0,2 mg	14 dias	EXTRASSÍSTOLES ATRIAIS PR LONGO
2	58	M	DIGOXINA	0,5 mg	10 dias	EXTRASSÍSTOLES JUNCIONAIS
3	60	F	DIGOXINA	0,375mg	20 dias	NÁUSEAS E VÔMITOS
4	59	F	DIGOXINA	0,25mg	30 dias	NÁUSEAS, VÔMITOS, TAQUICARDIA ATRIAL
5	43	F	DIGOXINA PROPRANOLOL	0,25 mg 60 mg	30 dias 30 dias	TONTURA, BRADICARDIA
6	70	M	DIGOXINA	0,25mg	60 dias	EXTRASSÍSTOLES BIGEMINADAS, BRADICARDIA
7	62	F	4-HIDROXICUMARINA	3 mg*		HEMATOMA NA FACE ANTERIOR DA PERNA E (PÓS-TRAUMÁTICO) TEMPO PROTROMBINA 8%
8	50	M	4-HIDROXICUMARINA	3 mg*		HEMATÚRIA TEMPO PROTROMBINA 1%
9	55	F	INSULINA NPH	40 U*		HIPOGLICEMIA
10	75	F	INSULINA NPH	40 U*		HIPOGLICEMIA (44 mg %)
11	47	F	ALFA-METIL DOPA	2 gr	10 dias	HIPOTENSÃO POSTURAL
12	30	F	CLONIDINA	1,5 mg	4 meses	CRISE HIPERTENSIVA APÓS A SUSPENSÃO
13	26	F	CICLOFOSFAMIDA CITARABINA METOTREXATE	160 mg** 100 mg 100 mg		PNEUMONIA ALVEOLAR, LEUCOPENIA
14	66	M	MELFALAN	200 mg	4 dias	BRONCOPNEUMONIA, LEUCOPENIA
15	49	M	CLORANFENICOL OXIFENILBUTAZONA	2 gr 300 mg	2 dias	TROMBOCITOPENIA
16	67	M	SULFAMETOXAZOL + TRIMETROPIM	200 mg 40 mg	120 dias	DOR ABDOMINAL, VÔMITOS, DIARRÉIA
17	63	M	ISONIAZIDA	400 mg	15 dias	ICTERÍCIA
18	19	M	ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO	1 gr	2 doses	HEMATÊMESE GASTRITE EROSIVA
19	47	M	SULFADIAZINA	6 gr	50 dias	UROLITÍASE

* HÁ TEMPO EM TRATAMENTO, COM AJUSTE PERIÓDICO DE DOSE

** SÉRIE ANTIBLÁSTICA

Ureterolítase seguiu-se ao uso de altas doses de sulfadiazina, sem terem sido tomadas as medidas preventivas indicadas.

Foram também observados efeitos indesejáveis no momento da internação, não determinantes dessa, em um total de 26 pacientes (7,8%). Entre esses, salienta-se xerostomia e sonolência com o uso de clonidina, manifestações de hipercorticismo exógeno secundário à terapêutica com corticosteróides, e náuseas, dor abdominal e diarreia devidas a diferentes farmacológicos, em especial antibióticos e quimioterápicos.

Clortrianisene, um esteróide e/ou clortalidona foram os prováveis determinantes de um caso de pancreatite aguda, visto estarem afastados outros possíveis fatores causais. Não está protocolado devido a raridade e discussão na literatura sobre relação-causa-efeito.

COMENTÁRIOS

Laporte (4) propõe uma classificação dos efeitos indesejáveis de farmacológicos que julgamos útil para comentar os dados colhidos e também para melhor definir esses efeitos dentro da Farmacologia. Sumariamente, a classificação é a que se segue: a) *Efeitos tóxicos*: os decorrentes de concentrações elevadas do farmacológico no órgão ou sistema lesado, por superdosagem absoluta ou relativa (deficiência de metabolização ou excreção). b) *Efeitos colaterais*: os que ocorrem paralelamente aos efeitos terapêuticos, mesmo em doses não tóxicas. c) *Efeitos secundários*: os decorrentes da ação primária do farmacológico. Exemplifica-se com as superinfecções após o uso de terapêutica antimicrobiana de amplo espectro, desequilibrando a flora bacteriana e favorecendo o desenvolvimento secundário de germes não sensíveis. Também podem ser caracterizadas como efeitos secundários, as reações de rebote após a suspensão de farmacológicos como propranolol e clonidina. d) *Efeitos idiossincrásicos*: os totalmente diferentes do esperado em um dado indivíduo. e) *Reações de hipersensibilidade*: aquelas intermediadas pelo sistema imunitário. Essa classificação, além de didática, permite caracterizar a previsibilidade de um efeito adverso.

Observamos que 14 dos casos listados na Tabela I são reações tóxicas, que são, por excelência, os efeitos evitáveis pelo correto uso dos farmacológicos. Isto é bem exemplificado pela intoxicação digitálica. O largo uso, às vezes sem correta indicação, a administração de doses mais altas que as preconizadas, especialmente sem a correção da dose de digoxina para o nível de função renal (3), são alguns dos fatores que levam a esta incidência.

O caso de trombocitopenia após o uso de clo-ranfenicol e oxifenilbutazona é uma reação de hipersensibilidade medicamentosa. Mesmo sendo esta dificilmente prevista, nesse caso, caracteriza-se por submeter-se o doente ao risco de dois farmacológicos potenciais, causadores de discrasia sangüínea, para tratamento de uma afecção dentária.

Há discussão na literatura se icterícia, decorrente de isoniazida, é um efeito tóxico ou de hipersensibilidade (7).

Os dois casos de leucopenia decorrentes de quimioterapia são caracterizados como efeitos colaterais. Esses são previsíveis, mas se os evita, ou não, de acordo com a importância da ação terapêutica proposta, que, nesses casos, está evidente.

A crise hipertensiva após a suspensão do uso de clonidina pode ser definida como efeito secundário. Os resultados documentam uma impressão prévia com relação à iatrogenia como causa de hospitalização em nosso meio. A frequência e os farmacológicos implicados são semelhantes ao observado em outros centros (2,6).

Não era objetivo deste trabalho a detecção dos fatores que levam a esta incidência, mas que, de qualquer forma, não devem ser diferentes dos citados por Melmon e Morrelli (5). Entre outros, o aumento do número e potência dos farmacológicos, o despreparo profissional (formação deficiente, propaganda ostensiva, etc) e a automedicação. Evitar ou detectar precocemente uma reação adversa a farmacológicos, requer o mesmo conhecimento necessário para permitir uma correta indicação e aproveitamento dos efeitos terapêuticos propostos.

Os dados citados e comentados caracterizam a existência e importância da «patologia farmacológica» em nosso meio.

BIBLIOGRAFIA

1. BARR, D.P.: *Hazards of Modern Diagnosis and Therapy - The Price We Pay*, J.A.M.A. 159: 1452-1456, 1955.
2. BURNUM, J.F.: *Preventability of Adverse Drug Reactions*, *Annals Intern. Med.*, 85: 80-81, 1976.
3. CARVALHO, U.: *Digoxina, Conceitos Atuais Sobre o seu Modo de Emprego*, R. AMRIGS, 16 (4): 353-8, 1972.
4. LAPORTE, J.: *Efectos Indeseables de los Medicamentos, em «Bases Farmacológicas de la Terapeutica Medicamentosa»*, editado por S.G. Valdecasa e col., Salva Editoras S.A., Barcelona, pp. 177-191, 1969.
5. MELMON, K.L. and Morrelli, H.F.: *Drug Reactions*, in «*Clinical Pharmacology*», edited by Melmon, K.L. and Morrelli, H.F., The Macmillan Co., pp. 568-584, 1972.
6. MILLER, R.R.: *Hospital Admissions Due to Adverse Drug Reactions*. *Arch. Internal Med.*, 134: 219-223, 1974.
7. WEINSTEIN, L.: *Drug used in Chemotherapy of Tuberculosis and Leprosis*. In «*The Pharmacological Basis of Therapeutics*». Edited by L.S. Goodman and A. Gilman. The Macmillan Co., New York, pp. 1207, 1975.

