



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

ÍTALO ASSIS BEZERRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DE
MEDICAMENTOS EM FONTES DE INFORMAÇÕES
OFICIAIS, NO BRASIL, EUROPA E ESTADOS UNIDOS**

JOÃO PESSOA – PB
MARÇO/2020

ÍTALO ASSIS BEZERRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DE
MEDICAMENTOS EM FONTES DE INFORMAÇÕES
OFICIAIS, NO BRASIL, EUROPA E ESTADOS UNIDOS**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia, do
Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Walleri Christini Torelli Reis

JOÃO PESSOA – PB

MARÇO/2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586a Silva, Italo Assis Bezerra da.
AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS EM
FONTES DE INFORMAÇÕES OFICIAIS, NO BRASIL, EUROPA E
ESTADOS UNIDOS / Italo Assis Bezerra da Silva. - João
Pessoa, 2020.
108 f.

Orientação: Walleri Christini Torelli Reis.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Reações adversas a medicamentos. 2. Intoxicação
medicamentosa. 3. Fontes de informações oficiais sobre
medicamentos. I. Reis, Walleri Christini Torelli. II.
Título.

UFPB/BC

ÍTALO ASSIS BEZERRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SEGURANÇA DE
MEDICAMENTOS EM FONTES DE INFORMAÇÕES
OFICIAIS, NO BRASIL, EUROPA E ESTADOS UNIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: 16 de março de 2020.

Walleri Reis

Prof.ª Dr.ª Walleri Christini Torelli Reis
Orientadora

Thais Teles

Prof.ª Dr.ª Thais Teles de Souza
Examinadora interna – (DCF/UFPB)

Camila Gurgel Dantas de Paula

MSc. Camila Gurgel Dantas de Paula
Examinadora interna – (DCF/UFPB)

AGRADECIMENTOS

A priori, gostaria de agradecer ao universo, por ter me ajudado a ingressar no curso dos meus sonhos. Acredito em energias e, por este motivo, creio que nada acontece ao acaso. Sinto que tais energias regem nosso vasto mundo, e que, em algum momento, durante o começo de 2015, essas energias foram responsáveis por direcionar minha vida por um novo e surpreendente caminho.

Agradeço à minha amada mãe “Zeza”, a pessoa mais guerreira e forte que eu conheço, por todo suporte emocional e financeiro durante toda minha trajetória acadêmica. Por não medir esforços para me ver feliz; por me mostrar, desde criança, que a educação é imprescindível na vida do ser humano; por levantar meu astral sempre quando chego em casa cabisbaixo; por me dar colo nos momentos difíceis e até mesmo pelas broncas da vida. Espero, mãe, poder, algum dia, conseguir retribuir com ao menos a metade do que a senhora fez/faz por mim, renunciando a tanto para me ver feliz. À senhora, todo o meu amor.

À minha tia “Nevinha”, por ser luz em minha vida, desde sempre, me apoiando em todas as decisões e me ajudando sempre da forma que pode; por sempre ter me incentivado e cuidado de mim, como um anjo da guarda; por ser exemplo de generosidade, humildade, bondade e amor. A senhora teve e tem uma enorme influência na minha construção pessoal. Obrigado por sempre ser meu sol nos dias nublados. À senhora, a minha vida.

Ao meu pai, “Chicão”, pelo exemplo de coragem e firmeza; por todo suporte financeiro e pessoal; por ter me estimulado a enxergar o mundo de outra maneira, desde criança; por ter me apresentado o mundo do cinema e das artes; por ter, desde o início da minha adolescência, contribuído com a construção da minha ideologia política, fazendo com que eu tenha me tornado um cidadão, no mínimo, sensato. Obrigado por, apesar de ausente, sempre ter estado presente.

Agradeço à minha família, por todo ensinamento, força e suporte. Em especial, à minha tia Maria, um ser humano incrível, que sempre me inspirou intelectualmente; à minha tia “Apare”, farmacêutica da família que me serviu de inspiração; à minha tia “Coca” (in memoriam) por ter sido luz e amor na vida de seus sobrinhos e familiares em sua trajetória de vida; aos meus primos-irmãos Rávilla, “Lila”, “Polly”, “Paulinho”, “Du” e Clara por todo companheirismo e cumplicidade durante a construção da nossa vida pessoal. Sinto-me muito

agraciado por ter nascido em uma família formada por pessoas tão incríveis, em todos os sentidos. Amo vocês.

A todos os professores que passaram pela minha vida.

Aos professores mais recentes, por terem me inspirado diariamente a me tornar o profissional que almejo ser. Em especial, à pessoa mais marcante da graduação, que me recebeu de braços abertos, desde sua chegada à UFPB, professora-orientadora-amiga Walleri Reis. Você acreditou em mim quando nem eu acreditava mais. Obrigado por ter sido minha luz, e, além de tudo, por ter sido inspiração desde o primeiro dia, por ter me apresentado à parte humana da nossa profissão, a do cuidado farmacêutico. A você, toda minha gratidão.

Às farmacêuticas da farmácia escola da UFPB, em especial à Auri, Socorro e “Mazé”, por todo carinho, acolhimento e ensinamento. Eu nunca esquecerei o quanto aprendi e fui feliz ao lado de vocês, durante minha passagem pela farmácia escola. Às três, todo o meu carinho.

A todos da equipe de Cuidado Farmacêutico da UFPB. Em especial, à Thiago, Renatha, Camila, Thaynan, Alícia, Rafael, Radimila, Rickia, “Cadu”, “Kiwi”, Isabel, Myrelle, Jadon, Cleyton, Lyvia e Vinícius, por todo aprendizado compartilhado, união e força para seguir adiante, apesar das adversidades do dia a dia. Vocês são incríveis, e não tenho dúvidas dos excelentes farmacêuticos clínicos que vocês serão. Sempre lembrarei de vocês com muito carinho.

Aos lindos da minha turma, em especial à Thiago, Amanda, Fernanda, Morgana, Merianne, Merienne e Jessielly, por todo companheirismo, por toda ajuda, por todo “perrengue” que passamos juntos. Durante os cinco anos de curso, vocês foram responsáveis por deixar tudo mais leve e suportável. Sempre irei lembrar de vocês com muito carinho e saudades. Obrigado.

À Thiago, por toda ajuda e companheirismo durante o curso. Você foi uma das pessoas que mais me ajudaram durante o curso, e eu nunca esquecerei do seu companheirismo, incentivo e suporte. Tenho certeza que iremos ser amigos para além da UFPB. Amo você.

À “Amandinha”, por todo amor, carinho e cumplicidade durante os últimos cinco anos. Você é uma das pessoas mais lindas, por dentro e por fora, que eu já tive oportunidade de conhecer. Sinto-me muito grato por ter esbarrado com você nessa vida. Nunca irei esquecer de você. Não tenho dúvidas que você será uma profissional incrível. Espero que nunca esqueça do seu “Pipi”. Amo você.

À Fernanda e Morgana, por terem me aguentado desde o primeiro período. Nosso trio fez sucesso desde o início. Por todos os seminários juntos, todo nervosismo compartilhado, toda ajuda, união, força, suporte, cumplicidade. Vocês são incríveis. Em especial, à Fernanda, por me aguentar desde, literalmente, o início do curso. Você foi a primeira pessoa da turma com quem falei. Desde então, muita sintonia, cumplicidade e amizade. Nunca esquecerei de toda ajuda e força que você me deu. Desejo a você todo sucesso desse mundo e não tenho dúvidas que ele virá. Obrigado por tudo. Amo você.

Às gêmeas, por toda ajuda, por todo almoço compartilhado, pelo cantinho do sono pós almoço oferecido com tanto carinho. Vocês ocupam um lugar especial em meu coração.

A todos os meus amigos, em especial Caroline Bitan, por todo companheirismo na época da UFPB, por se fazer presente em minha vida, mesmo morando tão longe. Você marcou muito uma época da minha vida, e eu sou muito grato por ter você comigo. Você é um exemplo de garra, força e luz. Amo você.

À Liellen, por toda risada solta e companheirismo. Tenho muita sorte de ter conhecido e me aproximado de você, durante o pequeno período em que você cursou farmácia comigo. Felizmente, hoje temos uma amizade sólida e verdadeira.

À Graziela, Geniellen, Élide, Jaque, “Malu”, Michelly, Vinicius, Ulisses e Vitória, pela amizade de anos. Obrigado por terem me ajudado direta ou indiretamente. Vocês foram fundamentais para eu me tornar quem sou hoje, e eu sou muito grato por isso. Cada um de vocês ocupa um lugar especial em meu coração. Amo vocês.

À Johnatan, por todo incentivo e suporte oferecido durante os últimos meses. Você foi fundamental durante esse processo final do curso. Obrigado por me ajudar a me tornar alguém melhor, a cada dia. Agradeço muito por você ter aparecido em minha vida. Amo você.

Por fim, ao Departamento de Ciências Farmacêuticas e à Universidade Federal da Paraíba por todo suporte acadêmico oferecido.

Dedico este trabalho à minha mãe, Maria José (Zeza) e a minha tia, Maria das Neves (Nevinha), por todo amor e cuidado durante toda minha vida.

SILVA, I. A. B. Avaliação do perfil de segurança de medicamentos em fontes de informações oficiais, no Brasil, Europa e Estados Unidos. João Pessoa, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

A morbimortalidade relacionada a medicamentos corresponde a um importante problema de saúde pública. Apesar de representarem a alternativa terapêutica mais custo-efetiva no cuidado, o processo de uso de medicamentos está associado a riscos. As reações adversas a medicamentos (RAM), consideradas reações desagradáveis associadas a doses usuais do medicamento são importantes causas de hospitalizações e atendimentos médicos, bem como as intoxicações, intencionais ou não. Apesar do advento de bases clínicas, com informações detalhadas e de alta qualidade, as fontes de informações sobre medicamentos representam ainda hoje a principal, e até mesmo a única, base para a decisão clínica em muitos pontos de atenção à saúde. Dessa forma analisar a qualidade das informações relativas à segurança de medicamentos em fontes de informações oficiais é uma necessidade iminente e pode contribuir para a garantia da segurança do paciente. Neste trabalho, foi avaliada a completude das informações sobre reações adversas e gestão de intoxicações contidas nas bulas dos dez medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade medicamentosa, de acordo com o *36th Annual Report*, publicado pela *American Association of Poison Control Centers*, em 2018. Tais informações foram comparadas às contidas na base de dados clínica *UpToDate*, sobre os mesmos medicamentos. Os dados foram coletados através do acesso online ao portal eletrônico das agências regulatórias do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); da Europa, a *European Medicines Agency* (EMA); e dos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA). No total, foram coletadas 26 bulas, sendo 8 brasileiras, 8 europeias e 10 estadunidenses. Os resultados do presente estudo indicam que as bulas da ANVISA e EMA, quando comparadas com as do FDA e às informações contidas no *UpToDate*, apresentam uma escassez no fornecimento de informações relevantes que possam ajudar o profissional de saúde na identificação e manejo rápido da situação

e pouca aplicabilidade. Porém, as da ANVISA se mostraram superiores quando comparadas com as da EMA, no que tange a completude das informações. Sendo assim, cabe às agências regulatórias investirem em estratégias que garantam a melhora da qualidade das informações contidas nas fontes de informações, bem como melhorar sua aplicabilidade na prática clínica, a fim de permitir uma tomada de decisão rápida, diminuindo, assim, os riscos de desfechos clínicos negativos.

Palavras-Chave: Reações adversas a medicamentos. Intoxicação medicamentosa. Fontes de informações oficiais sobre medicamentos.

SILVA, I. A. B. Evaluation of the safety profile in official drug information sources in Brazil, Europe and the United States. João Pessoa, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

ABSTRACT

Drug-related morbidity and mortality corresponds to an important public health problem. Despite representing the most cost-effective therapeutic alternative in care, the medication use process is associated with risks. Adverse drug reactions (ADRs), considered unpleasant reactions associated with usual doses of the drug, are important causes of hospitalizations and medical care, as well as intoxications, whether intentional or not. Despite the advent of clinical bases, with detailed and high quality information, the sources of information about medicines still represent today the main, and even the only, basis for clinical decision in many points of health care. Thus, analyzing the quality of safety-related information in official information sources is an imminent need and can contribute to ensuring patient safety. In this work, the completeness of the information on adverse reactions and poisoning management contained in the package inserts of the ten drugs most involved in drug morbidity and mortality was assessed, according to the 36th Annual Report, published by the American Association of Poison Control Centers, in 2018. Such information were compared to those contained in the clinical database UpToDate, on the same drugs. The data were collected through online access to the electronic portal of Brazilian regulatory agencies, the National Health Surveillance Agency (ANVISA); from Europe, the European Medicines Agency (EMA); and the United States, the Food and Drug Administration (FDA). In total, 26 inserts were collected, 8 Brazilian, 8 European and 10 American. The results of the present study indicate that the leaflets of ANVISA and EMA, when compared with those of the FDA and the information contained in UpToDate, present a shortage in the supply of relevant information that can help the health professional to identify and quickly manage the situation and little applicability. However, those of ANVISA proved to be superior when compared to those of EMA, regarding the completeness of the information. Therefore, it is up to the regulatory agencies to invest in strategies that guarantee

the improvement of the quality of the information contained in the information sources, as well as improve its applicability in clinical practice, in order to allow a quick decision making, thus reducing the risks of negative clinical outcomes.

Keywords: Adverse drug reactions. Drug intoxication. Sources of official information on medicines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Perfil de medicamentos utilizados em automedicações.....34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de RAM por Wills e Brown	24
Quadro 2 – Classificação de RAM de acordo com a gravidade	26
Quadro 3 – 5 classes de substâncias mais envolvidas em casos de exposições humanas publicadas no <i>36th Annual Report</i> pela AAPCC	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade de acordo com o <i>36th Annual Report</i> , publicado pela AAPCC	33
Tabela 2 – Número de palavras contido no tópico de reações adversas das bulas da ANVISA, FDA e EMA dos medicamentos listados	43
Tabela 3 – Número de palavras contido no tópico sobre gestão de intoxicação das bulas da ANVISA, FDA e EMA dos medicamentos listados	43
Tabela 4 – Número de palavras contido nos tópicos reações adversas e gestão de intoxicação, dos 10 medicamentos listados, disponibilizados na base de dados clínica <i>UpToDate</i>	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Volume de conteúdo contido no item sobre reações adversas nas bulas da ANVISA, EMA e FDA	45
Gráfico 2 – Volume de conteúdo contido no item sobre gestão de intoxicação, nas bulas da ANVISA, EMA e FDA	45
Gráfico 3 - Comparação do volume de conteúdo contido no item sobre reações adversas entre as bulas da ANVISA, EMA e FDA e o <i>UpToDate</i>	46
Gráfico 4 - Comparação do volume de conteúdo contido no item sobre gestão de intoxicação entre as bulas da ANVISA, EMA e FDA e o <i>UpToDate</i>	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPCC - American Association of Poison Control Centers

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAT – Centro de Assistência Toxicológica

CIATox – Centro de Informação de Assistência Toxicológica

EA – Eventos adversos

EEE – Espaço Econômico Europeu

ET – Evento tóxico

EUA – Estados Unidos

FAERS – Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

FDA – Food and Drug Administration

FV – Farmacovigilância

HS – Hospitais sentinela

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

NE – Notificação espontânea

NOTIVISA – Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária

NPDS – National Poison Data System

OMS – Organização Mundial da Saúde

QT – Queixa técnica

RAM – Reações adversas a medicamentos

SciELO – Scientific Electronic Library Online

SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas

SP – Segurança do paciente

TESS – Sistema de Vigilância de Exposição Tóxica

UE – União Europeia

VS – Vigilância sanitária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 Reações adversas a medicamentos	23
2.2 Histórico acerca dos centros de assistência toxicológica	30
2.2.1 Papel do farmacêutico na prevenção à intoxicação medicamentosa	34
2.3 Fontes de informações oficiais sobre medicamentos para profissionais de saúde	36
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo geral	39
3.2 Objetivos específicos	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 Estratégia de busca	40
5 RESULTADOS	42
5.1 Coleta de dados	42
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICES	56
APÊNDICE A - Reações adversas a medicamentos em fontes de informações oficiais sobre medicamentos regulamentadas pela ANVISA, EMA e FDA dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o 36TH ANNUAL REPORT, publicado pela American Association of Poison Control Centers (AAPCC), 2018.	56
APÊNDICE B – Gestão de intoxicações apresentadas em fontes de informações oficiais sobre medicamentos regulamentadas pela ANVISA, EMA e FDA dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o 36TH	

<i>ANNUAL REPORT</i> , publicado pela <i>American Association of Poison Control Centers</i> (AAPCC), 2018.	78
APÊNDICE C – Reações adversas a medicamentos e gestão de intoxicações apresentadas na base de dados clínica, <i>UpToDate</i> dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o <i>36TH ANNUAL REPORT</i> , publicado pela <i>American Association of Poison Control Centers</i> (AAPCC), 2018.	93

1 INTRODUÇÃO

Em 1994, os medicamentos se encontravam no topo das causas de intoxicações dentre um grupo de agentes tóxicos estudados. As intoxicações medicamentosas, por sua vez, tornaram-se um problema de saúde pública, tendo em vista a tendência ao aumento do consumo de medicamentos pela população mundial. De acordo com dados coletados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), em 20 anos (1996-2006), foram registrados 1.220.987 casos de intoxicações por medicamentos no Brasil, em que, desse total, 7.597 casos foram fatais (OLIVEIRA et al., 2017)

Embora o cuidado centrado no paciente seja ideal para o gerenciamento de condições agudas e crônicas, sua aplicação não é fácil, e depende do rompimento de paradigmas históricos, que consideram o paciente de forma passiva e o médico como o responsável pela sua saúde (LE RESTE et al., 2013). Junta-se a isso, a dificuldade dos profissionais de saúde em aplicar o conhecimento científico, visto que os pacientes podem apresentar múltiplas comorbidades, com recomendações muitas vezes conflitantes. Esta fragmentação do cuidado reduz a segurança, eficácia e eficiência da atenção à saúde (LE RESTE et al., 2013).

As bulas funcionam como guias informativos tanto para pacientes quanto para profissionais da saúde, o que torna seu uso indispensável no dia a dia. Além de servir de guia informativo ao paciente e/ou profissionais de saúde, as bulas funcionam como ferramentas utilizadas estrategicamente para tentar reduzir a automedicação, alertar sobre as reações adversas aos medicamentos e informar o que deve ser feito em caso de sobredosagem, acidental ou não, além promover a facilitação da disseminação de informações acerca das interações medicamentosas (ZARPELON et al., 2014).

Conhecer as RAM comuns aos medicamentos, portanto, torna-se fundamental quando se pretende promover a prestação de assistência adequada a saúde, além de permitir a identificação e gestão precoce da situação. Além disso, é imprescindível conhecer as manifestações clínicas relacionadas às intoxicações por medicamentos, acidentais ou não, bem como ter conhecimento

de sua gestão, além de conhecer a relevância clínica das interações medicamentosas. Logo, essas informações devem estar presentes de maneira clara, objetiva e efetiva nas fontes oficiais de informações sobre medicamentos, a fim de permitir uma tomada de decisão rápida.

Diante disso, este trabalho tem por objetivo levantar a completude e qualidade das informações acerca das RAM, e gestão de intoxicações contidas nas bulas nacionais, europeias e estadunidenses dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o relatório publicado em 2018 pela *American Association of Poison Control Centers (AAPCC)*, e compará-la com informações contidas na base de dados clínica *UpToDate*, a fim de permitir identificar pontos críticos e melhorias a serem propostas para adequar a qualidade da informação à necessidade da prática clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Reações adversas a medicamentos

Apesar de trazer benefícios sociais e econômicos aos indivíduos, os medicamentos, quando utilizados irracionalmente, podem aumentar os gastos com a saúde pública, bem como aumentar a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos. As RAM, por sua vez, correspondem a um significativo problema de saúde pública, uma vez que é uma das maiores causas de hospitalizações prolongadas, o que afeta negativamente os desfechos clínico e humanístico do paciente. Além disso, podem contribuir com o surgimento de lesões irreversíveis ao indivíduo e, até mesmo, levá-lo a óbito (SALVIANO et al., 2011).

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como uma resposta não intencional a um medicamento, porém, danosa e prejudicial, que geralmente decorre de doses usadas em tratamento de afecções, diagnóstico e profilaxia (LIMA et al., 2018).

A detecção precoce de RAM e seu diagnóstico diferencial dependem da atenção dada pelo profissional de saúde ao problema. Por este motivo, as RAM que tendem a ser mais diagnosticadas são aquelas que apresentam reações mais evidentes, como as dermatológicas ou as relatadas pelos pacientes, a exemplo de distúrbios gastrointestinais. Por outro lado, o perfil das RAM, bem como o órgão afetado e a predominância do tipo de reação estão mais relacionados à categoria da substância química em si, como ocorre no caso dos antimicrobianos e as manifestações gastrointestinais no ambiente hospitalar (SANTOS; COELHO, 2004).

Rawlins e Thompson classificaram as RAM em dois grandes grupos: o tipo A (aumentada), que ocorrem exclusivamente por causas farmacêuticas, seja pela farmacocinética, que está ligada ao modo pelo qual o organismo do indivíduo conduz os fármacos, ou pela farmacodinâmica, que é influenciada por fatores genéticos ou doenças que alteram a sensibilidade dos órgãos-alvo; e o tipo B (bizarra) que são caracterizadas por alguma diferença qualitativa entre o

fármaco, o indivíduo ou em ambos. Por causas farmacêuticas, ocorrem por decomposição dos constituintes ativos, pelo efeito de corantes, excipientes, aditivos, e efeitos de produtos secundários, decorrentes do processo de fabricação (ROZENFELD, 1998).

Por não se encaixar em nenhum desses tipos, algumas RAM foram classificadas em categorias adicionais: tipo C (crônica); tipo D (retardada); tipo E (final de uso); tipo F (falha inesperada) (DAVIS, 1987).

De acordo com Gomes e Reis, em 1999, Simon Wills e David Brown propuseram uma nova classificação às RAM, tendo em vista que Rawlins e Thompson não estabeleciam quais as reações que não se enquadram em sua classificação. Sendo assim, Wills e Brown modificaram e adaptaram a classificação à oito novas categorias (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Classificação de RAM por Wills e Brown

TIPOS DE REAÇÕES	CARACTERÍSTICAS	EXEMPLOS
A	<ul style="list-style-type: none"> • Reações relacionadas com a dose • Ocorre quando o indivíduo está tomando o medicamento e desaparecem com a retirada do mesmo • Ocorrem com alta incidência 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia com o uso de broncodilatador beta agonista não seletivo
B	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacologicamente previsíveis • Envolvem interação de microrganismos com o hospedeiro 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos selecionando cepas resistentes, causando superinfecção • Açúcares contidos nos medicamentos, causando cárie dentária
C	<ul style="list-style-type: none"> • Causada por características químicas e pela concentração do agente agressor e não 	<ul style="list-style-type: none"> • Flebite causada por injetáveis • Queimadura causada por ácidos

	<p>pelo efeito farmacológico da droga</p>	
D	<ul style="list-style-type: none"> • Acontecem em consequência do método de administração da droga ou pela natureza física da preparação • A retirada da droga ou alteração da formulação cessa as RAM 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação ou fibrose em torno de implantes • Infecção no sítio de uma injeção
E	<ul style="list-style-type: none"> • Se caracterizam por manifestações de retirada • Ocorrem após a suspensão da droga ou redução da dose • A reintrodução da droga pode melhorar o sintoma • São farmacologicamente previsíveis 	<ul style="list-style-type: none"> • Alguns medicamentos que desencadeiam alterações características após retirada abrupta, como: opióides, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, nicotina, beta-bloqueadores e clonidina
F	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorrem somente em indivíduos susceptíveis geneticamente • Desaparecem com a retirada do medicamento 	<p>Hemólise com o uso de sulfonamidas em indivíduos com deficiência de G6PD</p>
G	<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas genotóxicas, causadas por medicamentos que promovem danos genéticos irreversíveis 	<ul style="list-style-type: none"> • Talidomida provocando focomelia
H	<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas decorrente da ativação do sistema imune 	<ul style="list-style-type: none"> • Choque anafilático por penicilina

	<ul style="list-style-type: none"> • Não são farmacologicamente previsíveis • Não são relacionadas à dose 	
U	<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas por mecanismos não esclarecidos, e que não se enquadram nas demais categorias, até que se saiba mais sobre elas 	<ul style="list-style-type: none"> • Drogas que induzem distúrbios do paladar, náuseas e vômitos após anestesia

Fonte: Adaptado de GOMES; REIS, 2001.

As RAM, por sua vez, também são classificadas de acordo com a gravidade em leve, moderada, grave ou letal (Quadro 2) (GOMES; REIS, 2001).

Quadro 2 – Classificação de RAM de acordo com a gravidade.

LEVE	Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão da droga
MODERADA	Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico
GRAVE	Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados
LETAL	Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente

Fonte: Adaptado de GOMES; REIS, 2001.

Inúmeros fatores podem influenciar no aparecimento de RAM, como sexo, gênero, idade, comorbidades, dentre outros. Alguns desses fatores influenciam de forma mais direta, já outros de forma menos direta no aparecimento de RAM (MODESTO et al., 2016). Em idosos, as RAM representam um importante problema de saúde pública, e, apesar das RAM apresentarem maior gravidade em idosos do que em jovens, elas não são, na maioria das vezes, identificadas nem relatadas. A idade não é um fator de risco, porém serve como um indicador de co-morbidade, tendo em vista que em pessoas idosas a polifarmácia e alteração da farmacocinética estão intrinsecamente associadas ao aparecimento de RAM (SECOLI, 2010).

As RAM são objetos de estudo da farmacovigilância (FV), que é a ciência que estuda uma monitorização mais intensiva dos medicamentos pós comercialização, dentre outras atividades no que diz respeito à segurança do paciente (SP) (MODESTO et al., 2016). A identificação de RAM, por sua vez, é considerada uma informação valiosa, tendo em vista a avaliação da segurança da utilização do produto pela Vigilância Sanitária (VS), que determina a qualidade do cuidado ao paciente (OLIVEIRA et al., 2013).

No presente momento, existem vários métodos para detecção de RAM, sendo os relatos espontâneos, em centros nacionais de farmacovigilância, uma das principais estratégias no que tange a descoberta de novas RAM (LIMA et al., 2018). A notificação espontânea (NE), realizada por profissionais de saúde, propicia um recurso efetivo no que diz respeito à identificação precoce de RAM, possibilitando a geração de alerta para os órgãos regulatórios. Porém, o principal desafio a ser vencido é a dificuldade dos profissionais de saúde em reconhecer as RAM e de realizar a NE durante sua rotina profissional (MODESTO et al., 2016).

De acordo com Nishiyama e colaboradores (2002), as notificações de RAM podem ser classificadas em dois tipos: espontânea e por busca ativa. A espontânea é considerada a fonte principal de informação em FV. A por busca ativa, por sua vez, ocorre através de revisões dos prontuários dos pacientes e de entrevistas com os mesmos. Além disso, também ocorrem por meio de entrevistas com os prescritores, em determinados casos.

A falta de estudos nacionais que abordam a hospitalização de pacientes por RAM, bem como o perfil de morbimortalidade relacionados à RAM, evidencia a necessidade de maiores estudos que visem contribuir para o planejamento de políticas públicas nesta área, a fim de determinar uma melhora significativa nos desfechos clínicos de pacientes hospitalizados (NOBLAT et al., 2010).

No Brasil, o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), sistema informatizado na plataforma WEB (internet), foi lançado em 2007, e a primeira publicação de relatórios anuais de NE e queixas técnicas (QT) aconteceu no ano de lançamento do sistema. A partir de 2009, de acordo com a Portaria do Ministério da Saúde de nº 1.660, de 22 de Julho de 2009, o NOTIVISA passou a funcionar em âmbito de atuação municipal, estadual, distrital ou federal. (OLIVEIRA et al., 2013).

O sistema NOTIVISA também permitia sua alimentação com dados fornecidos por profissionais que atuam em drogarias, farmácias, empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância sanitária (fabricantes, importadores e distribuidores), além dos profissionais de saúde liberais (OLIVEIRA et al., 2013).

De acordo com Oliveira e colaboradores (2013), o sistema recebia, ainda, as notificações de eventos adversos e as QT mediante registro em formulários específicos, relacionadas às seguintes categorias de produtos sob vigilância sanitária: medicamentos; vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; produtos para diagnóstico de uso in vitro; uso de sangue ou componentes; cosméticos, produtos de higiene pessoal ou perfume; saneantes; e agrotóxicos.

Com a finalidade de atingir um volume desejável de NE, em 2001, no Brasil, foi criada a rede de Hospitais Sentinela (HS), para subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. A rede de HS tinha por objetivo obter informações qualificadas e confiáveis, a fim de proporcionar um ambiente hospitalar favorável ao envolvimento em ações de vigilância sanitária (OLIVEIRA et al., 2013).

Em 2018, o NOTIVISA foi substituído por um novo sistema eletrônico, o VigiMed, nos casos de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos

e vacinas. Para eventos adversos (EA) e QT relacionados ao uso de outros produtos e serviços sob VS, o NOTIVISA continua sendo utilizado (ANVISA, 2018).

O VigiMed, novo sistema de gerenciamento de registro, processamento e compartilhamento de EA de medicamentos e vacinas foi lançado com o intuito de melhorar a qualidade do monitoramento das informações para profissionais de saúde e cidadãos. Junto com os relatos de EA de mais de 120 países, as notificações brasileiras contribuirão para o monitoramento da segurança de medicamentos em nível mundial, já que antes o envio de informações se dava por meio de transcrições que eram enviadas à Organização Mundial da Saúde (OMS) e, agora, através do VigiMed, isso é feito de forma automática (ANVISA, 2018).

Na Europa, o EudraVigilance, rede europeia de processamento de dados e sistema de gerenciamento para relatar e avaliar suspeitas de reações adversas durante o desenvolvimento de novos medicamentos e para seguir a autorização de comercialização de medicamentos no Espaço Econômico Europeu (EEE), foi criado em 2001. Nesse sistema informatizado, a *European Medicines Agency* (EMA) publica os dados de modo que o público geral tenha acesso às informações que as autoridades reguladoras europeias utilizam para rever a segurança dos medicamentos e substâncias ativas. A EMA adota a transparência como um princípio orientador fundamental (EMA, 2018).

Já nos Estados Unidos (EUA), existe o Sistema de Relatório de Eventos Adversos da *Food and Drug Administration* (FDA) (FAERS), ferramenta altamente interativa, que tem a intenção de expandir o acesso dos dados relatados à população em geral, buscando informações relacionadas a EA relatados pelos profissionais de saúde e consumidores (FDA, 2019).

Porém, é importante ressaltar que os dados contidos no FAERS, bem como em outros sistemas de notificação de EA, não são indicadores do perfil de segurança de medicamentos. Existem algumas limitações, como a duplicidade e incompletude de relatórios no sistema, a falta de verificação das informações relatadas e a impossibilidade de estabelecer taxas de incidência das reações relatadas. Portanto, é fundamental trabalhar para melhorar a transparência dos

dados relatados, através do envio de relatórios mais detalhados e completos, a fim de serem extremamente úteis na identificação de sinais de segurança de produtos específicos (FDA, 2019).

2.2 Histórico acerca dos centros de assistência toxicológica

A intoxicação é causada por qualquer substância tóxica que lesa o corpo devido a ação química que a mesma desencadeia no organismo ao ser ingerida, inalada, absorvida, aplicada topicamente ou produzida endogenamente em pequena quantidade. Na maioria dos casos, os pacientes, vítimas de intoxicação, são indivíduos saudáveis que desenvolvem sinais e sintomas após contato com substâncias externas e seus efeitos sistêmicos (FORTES et al., 2016).

As intoxicações medicamentosas, por sua vez, surgem através de mecanismos complexos relacionados ou não às características do indivíduo, como: processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, propriedades farmacêuticas do produto, interações medicamentosas ou interações com outra substância química, e, também, ao modo de uso. Sendo assim, o que difere evento tóxico (ET) de reação adversa, é que no ET o dano biológico ocorre, em sua maioria, devido à exposição do indivíduo a doses excessivas de uma substância (SILVA; OLIVEIRA, 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os países tenham ao menos um serviço de informação toxicológica nacional, que sejam complementados por centros satélites regionais, dependendo da extensão populacional e territorial (COSTA; ALONZO, 2019).

Em 1980, O Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX), foi fundado pelo Ministério da Saúde e vinculado à Fundação Oswaldo Cruz, com o objetivo de criar um sistema integral de informação e documentação em toxicologia, com alcance nacional capaz de fornecer informações relevantes sobre o controle de intoxicações aos gestores e

profissionais de saúde, além da população em geral e de criar uma rede de centros de assistência toxicológica no país (OLIVEIRA et al., 2003).

Até 1985 foram implantados 15 Centros de Assistência Toxicológica (CAT), porém em 2002 o país já contava com 31 CAT funcionando. E, a partir desse mesmo ano, o SINITOX passou a divulgar casos de intoxicação humana registradas pelos CAT (OLIVEIRA et al., 2003).

Atualmente, o CAT transformou-se em Centro de Informação de Assistência Toxicológica (CIATox), e, enquanto um único estado tem nove CIATox, outros setes estados dispõem de nenhum. Considerando a disponibilidade de uma ampla tecnologia de comunicação, seria viável, portanto, a implementação de uma cobertura de assistência toxicológica mais homogênea pelo país (COSTA; ALONZO, 2019).

De acordo com os registros do SINITOX, desde 1994 os medicamentos ocupam, no Brasil, o primeiro lugar dentre outros agentes tóxicos, à exceção de 2005, quando a maior prevalência de intoxicações se deu por acidentes com animais peçonhentos. Na maioria dos casos, as intoxicações medicamentosas são de exposição aguda, ocorrendo em ambiente domiciliar, tendo como principal recorrência à atendimentos por telefone (COSTA et al., 2019).

Na Europa, não se sabe ao certo quando foi fundado o primeiro centro de controle de intoxicações, porém, sabe-se que em 1949 existia um serviço de toxicologia clínica em Budapeste, Hungria, e um serviço menor de informações em Leeds, Inglaterra. No início dos anos 50, o *Bispebjerg Hospitalet*, em Copenhague, Dinamarca, destacou-se pela eficiência no tratamento de intoxicações agudas por barbitúricos (BAROUD, 1985).

Em 1959, estabeleceu-se uma unidade de cuidados intensivos voltados às intoxicações no *Hospital Fernand Widal* em Paris, França e em 1963, na Grã-Bretanha, foi fundado o *National Poison Information Service*, e, a partir daí passos importantes foram dados para o desenvolvimento de centros de controle de intoxicações pela Europa. Em 1964, o *European Association of Poison Control Centers* foi criado, e na década de 70, 22 países europeus já contavam com programas de controle de intoxicações (BAROUD, 1985).

Nos EUA, o primeiro centro ligado às intoxicações exógenas foi inaugurado em 1953, o então denominado *Poison Control Center*. Em seguida, no ano de 1956, surgiu a necessidade de criar um organismo nacional que interligasse todos os centros menores, e, sendo assim, no ano de 1957, foi criada a *National Clearinghouse for Poison Control Centers*, com a função de recolher, organizar e fornecer informações clínicas e toxicológicas aos centros menores existentes, além de criar programas de prevenção de acidentes toxicológicos (BAROUD, 1985). No ano seguinte, durante a reunião anual da Academia Americana de Pediatria, foi fundada a *American Association of Poison Control Centers* (ARNOLD et al., 2019).

Entre as décadas de 1960 e 1970 houve uma expansão considerável dos centros de envenenamento pelo país. Alguns centros eram responsáveis apenas pelo fornecimento de informações a profissionais de saúde, outros ao público leigo, e outros aos dois. As chamadas geralmente eram atendidas por médicos, farmacêuticos, veterinários ou qualquer pessoa da equipe com experiência (ARNOLD et al., 2019).

Em 1978, os EUA já contavam com cerca de aproximadamente 700 centros de envenenamento, e, devido à falta de coerência de um centro para outro, a AAPCC, junto com outras organizações, pediu para que houvesse a reorganização dos centros em centros menores, melhores e organizados, chamados de “Centros Regionais”. Com isso, em 1985, o Sistema de Vigilância de Exposição Tóxica (TESS) foi fundado, permitindo que os centros compartilhassem os dados coletados de maneira sistemática e uniforme para a vigilância toxicológica (ARNOLD et al., 2019).

Atualmente, os centros de controle de intoxicações dos EUA fornecem alguns serviços como educação à população em geral acerca das intoxicações; educação ao profissional de saúde e alguns serviços adicionais, como o monitoramento de doenças reportáveis e prevenção a desastres (AAPCC, 2017). Anualmente a AAPCC publica um relatório anual da National Poison Data System (NPDS) para permitir que os centros locais e internacionais monitorem os casos de exposição intencional e não intencional e solicitações de informações nos EUA (AAPCC, 2017).

Em 2018, o NPDS registrou 2.099.751 exposições humanas. As exposições humanas com resultados menos graves diminuíram 2,33% ao ano desde 2008, enquanto aquelas com resultados mais graves (moderado, maior ou morte) aumentaram 4,45% ao ano desde 2000 (GUMMIN et al., 2018). No Quadro 3 estão as cinco principais classes de substâncias envolvidas com maior frequência em todas as exposições humanas no ano de 2018.

Quadro 3 – 5 classes de substâncias mais envolvidas em casos de exposições humanas publicadas no *36th Annual Report* pela AAPCC.

Analgésicos	10,8%
Produtos de limpeza doméstica	7,28%
Cosméticos/produtos de higiene pessoal	6,53%
Sedativos/hipnóticos/antipsicóticos	5,53%
Antidepressivos	5,22%

FONTE: Adaptado de GUMMIN, 2018.

De todos os pedidos de informações, 18,2% foram pedidos de identificação de medicamentos e, nesse mesmo ano, O NPDS documentou 3.111 exposições humanas que resultaram em morte (GUMMIN et al., 2018).

De acordo com os dados coletados pelo NPDS e publicados no “*2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report*” os 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade são (**Tabela 1**):

Tabela 1 – Medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade de acordo com o *36th Annual Report*, publicado pela AAPCC.

MEDICAMENTO	Nº DE EXPOSIÇÕES	Nº MORTES	% MORTALIDADE
FENTANIL	978	77	7,87%
TRANILCIPROMINA	25	1	4%
CLOMIPRAMINA	103	1	0,97%
METADONA	962	9	0,94%
AMANTADINA	110	1	0,91%

DOXEPINA	671	6	0,89%
COLCHICINA	256	2	0,78%
TAPENTADOL	129	1	0,78%
AMITRIPTILINA	2397	14	0,58%
MORFINA	1106	5	0,45%

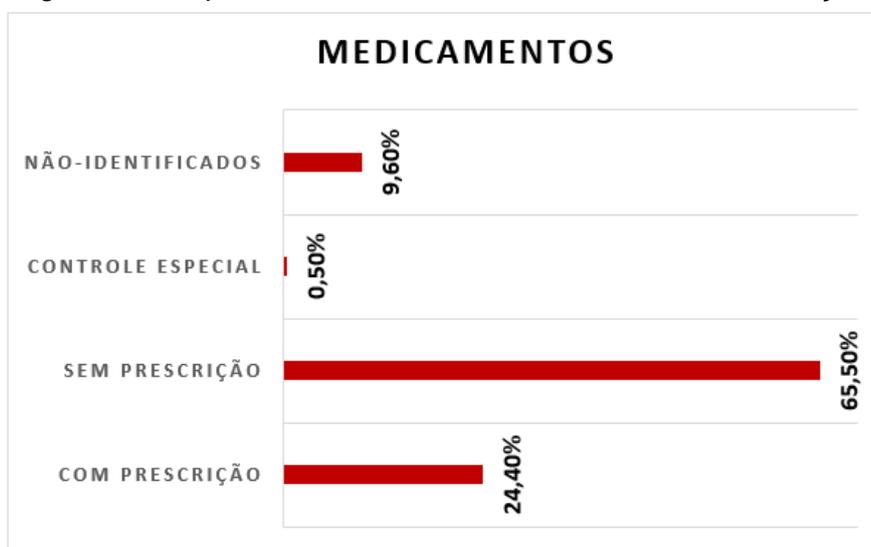
FONTE: Adaptado de GUMMIN, 2018.

2.2.1 Papel do farmacêutico na prevenção à intoxicação medicamentosa

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso racional de medicamentos começa em sua aquisição na farmácia, quando a compra deve feita de modo adequado, visando suprir as necessidades clínicas do paciente, através de orientações do profissional farmacêutico, que analisa uma relação coerente entre o custo efetivo do medicamento, procurando assim, transmitir confiança aos clientes, gerando vínculos (GRETZLER et al., 2018).

A utilização de medicamentos sem prescrição tem se tornado uma prática cada vez mais comum (Figura 1), o que acaba dificultando a busca por uma farmacoterapia adequada, que, por sua vez, é essencial para garantir desfechos clínicos positivos. Os profissionais de saúde devem, de maneira geral, promover o uso racional de medicamentos para tentar assegurar o máximo de cuidado ao paciente (GRETZLER et al., 2018).

Figura 1 – Grupo de medicamentos utilizados em automedicações



FONTE: Adaptado de COSTA et al., 2018.

A publicidade em torno dos medicamentos que não precisam de prescrição médica, bem como a facilidade em adquirir os mesmos é um dos principais fatores responsáveis pelos altos índices de intoxicações medicamentosas. A população mais carente encontra nesses produtos uma solução rápida para cessar seus sintomas, porém se sabe que o acesso à uma unidade de saúde não é fácil. E, mesmo sendo considerados seguros, tais medicamentos trazem risco à saúde quando utilizados incorretamente (COSTA et al., 2018).

O farmacêutico, bem como outros profissionais da saúde, tem o dever de oferecer uma assistência digna à população, através da promoção de ações que conscientizem a população sobre o uso racional de medicamentos, de uma dispensação segura, passando todas as informações necessárias ao paciente, e ainda, caso seja necessário, orientar a procura por uma unidade de saúde para uma melhor avaliação (COSTA et al., 2019).

Dentro de suas habilitações, o farmacêutico é um profissional capacitado para orientar e conscientizar o paciente de que os medicamentos, apesar de solucionarem vários problemas, também podem ser prejudiciais. Cabe, então, ao profissional farmacêutico, orientar sobre o perigo de exposições não intencionais a medicamentos, a fim de evitar casos de intoxicações capazes de acarretar problemas graves ou até mesmo o óbito (SILVA; OLIVEIRA, 2018).

A utilização correta de medicamentos é essencial para que o tratamento farmacológico funcione e traga benefícios para saúde do paciente, pois age diretamente sobre a condição clínico do mesmo. Sendo assim, o uso correto de medicamentos está diretamente relacionado à diminuição de casos de intoxicação. Um dos grandes desafios do farmacêutico é fazer com que a sociedade passe a utilizar métodos adequados para utilização de medicamentos (GRETZLER et al., 2018).

A prioridade, portanto, deve ser dada às notificações de problemas relacionados a novos medicamentos e à falta de qualidade dos mesmos, uma vez que esses fatores podem afetar diretamente a saúde do paciente. Para isso, gera-se a necessidade de criação de bancos de dados sobre o perfil de

morbimortalidade medicamentosa no país, bem como sobre a fundamental contribuição para a saúde que o profissional farmacêutico desempenha em hospitais e farmácias comunitárias em termos econômicos e sociais para o Brasil (GALATO, et al., 2008).

Diante disso, é fundamental que o farmacêutico seja capacitado e tenha conhecimento de sua capacidade, limites e execuções para adotar condutas adequadas para cada caso, tendo em vista sempre a condição do paciente e, quando necessário, direcionar o mesmo para unidade hospitalar (ISRAEL, 2016).

2.3 Fontes de informações oficiais sobre medicamentos para profissionais de saúde

Nos dias de hoje, o medicamento pode ser considerado um bem público, bem como de consumo e instrumento terapêutico de natureza científica. Sendo assim, este artefato tem chamado a atenção de gestores públicos, de organizações técnico-científicas, de instituições não governamentais, bem como de órgãos de regulação. Isso porque o uso pouco racional do medicamento foi relacionado a diversos efeitos deletérios (GONÇALVES et al., 2002; SILVA et al., 2000).

Nesse contexto, a partir do século XX, começou-se a designar a bula como um impresso que acompanha os medicamentos, fornecendo informações ordenadas, seguindo normas específicas sobre a sua composição química, precauções, advertências, cuidados, forma de administração e preparação (CALDEIRA et al., 2008).

Segundo Caldeira e colaboradores (2008), há 70 anos, o conteúdo das bulas de medicamentos vem sendo regulado por normas estabelecidas por órgãos do governo, as quais determinam itens necessários que estes escritos devem conter, a fim de deixar os usuários de medicamentos e profissionais de saúde bem informados, reduzindo, dessa forma, o uso inadequado de medicamentos. Isso porque se sabe que mesmo com uma prescrição segura e

correta, o paciente e/ou o profissional de saúde dependem da leitura e compreensão adequada do conteúdo da bula.

Em teoria, as bulas devem fornecer aos profissionais de saúde toda a informação necessária para a indicação e utilização de um medicamento, subsidiando a conduta em situações clínicas comuns, como a definição da dose, possíveis interações medicamentosas e contraindicações relativas e absolutas (SPYKER et al., 2000; FUCHS, 2006).

O Brasil, por sua vez, apresenta bulas com informações técnico-científicas do medicamento referência ou inovador, elaboradas a partir de recomendações legais submetidas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que é responsável por sua regulação, análise e aprovação. A partir da aprovação inicial, essa bula é disponibilizada por meio eletrônico, e passa a representar o padrão para elaboração de bulas posteriores de produtos similares e genéricos (FUJITA et al., 2014).

No Brasil, as bulas seguem uma formatação específica, de acordo com a Resolução – RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009 (BRASIL, 2009), que determina que as informações sejam escritas em linguagem simples e objetiva, em forma de perguntas e respostas. Vale salientar, ainda, que existem as bulas voltadas ao paciente e as voltadas aos profissionais de saúde, que tem como objetivo facilitar a disseminação de informações através da utilização de termos menos complexos para que o usuário compreenda bem (ZARPELON et al., 2014).

Nos EUA, o FDA é responsável por produzir os “*Highlights of prescribing information*”, que são os folhetos informativos sobre os medicamentos, utilizado pelo profissional de saúde, em que contém as informações técnicas acerca dos medicamentos. Já na Europa, o EMA é responsável por produzir o “Resumo das características do medicamento”, que é o folheto informativo direcionado para o profissional de saúde, de acordo com o INFARMED.

Apesar da evolução histórica na regulação de informações sobre medicamentos para profissionais de saúde em todo o mundo, lacunas científicas ainda são evidentes nesse meio de informação, tais como a ausência de atualização continuada e a omissão ou falta de completude de informações relevantes. Esses fatores podem levar a descrença e ao desuso dessa

importante fonte de informação aos profissionais de saúde (SALGADO et al., 2013).

Nesse contexto, percebe-se que a avaliação das fontes de informações que regem a atuação de profissionais da saúde é fundamental para direcionar a prática clínica, tendo em vista que a escolha terapêutica é uma ação complexa. Por isso, profissionais da saúde devem ter acesso a todos os subsídios necessários para uma tomada de decisão racional, que leve em conta o impacto clínico e humanístico do paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Levantar a completude das informações sobre reações adversas e gestão de intoxicações contidas nas bulas nacionais, europeias e estadunidenses dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade relacionada a medicamentos.

3.2 Objetivos específicos

- Listar os 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade relacionada a medicamentos, de acordo com o *36th Annual Report*, publicado pela *American Association of Poison Control Centers*, 2018;
- Avaliar o fornecimento de informações acerca de reações adversas e gestão de intoxicações em fontes oficiais sobre medicamentos, no Brasil, Europa e EUA e na base de dados clínica *UpToDate*;
- Comparar os dados coletados nas fontes de informações oficiais sobre medicamentos do Brasil, Europa e Estados unidos com os dados contidos na base de dados *UpToDate*, analisando o volume do conteúdo.
- Avaliar a aplicabilidade das informações dispostas nas fontes de informações oficiais sobre medicamentos, no Brasil, Europa e Estados Unidos para profissionais de saúde.

4 METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma pesquisa bibliográfica exploratória, estruturada em duas fases: revisão da literatura e pesquisa bibliográfica com análise dos dados coletados. A primeira fase foi realizada através da busca de artigos em bases de dados eletrônicas. Na segunda fase, realizou-se uma pesquisa exploratória das bulas dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o *36th Annual Report*, publicado pela American Association of Poison Control Centers, 2018, nos portais eletrônicos das agências regulatórias do Brasil, Europa e Estados Unidos, para posterior avaliação da completude e compreensibilidade das informações contidas nos tópicos reações adversas e gestão de intoxicações, para profissionais de saúde.

4.1 Estratégia de busca

Na primeira fase, utilizou-se artigos completos, disponíveis nas bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram incluídos artigos eletrônicos que continham as palavras: reações adversas a medicamentos (adverse drug reactions), gestão de intoxicações (poisoning management) e fonte de informações oficiais sobre medicamentos (official sources of information on medicines). O critério de escolha dos artigos, por sua relevância com este trabalho, contou com a leitura dos títulos, resumos e introdução, selecionando aqueles que mais se adequavam ao tema proposto.

A segunda fase, por sua vez, consistiu na coleta das bulas para profissionais de saúde, no Brasil, Europa e Estados Unidos, dos dez medicamentos listados. A pesquisa das bulas foi realizada no portal eletrônico da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). As bulas foram obtidas por meio de acesso eletrônico entre os dias 21 de janeiro a 27 de fevereiro de 2020.

Em seguida, através da utilização da ferramenta *Microsoft Word 2013*, organizou-se os dados acerca de reações adversas e gestão de intoxicação em

tabelas (Apêndice A e B), e, posteriormente, foi utilizada a base de dados clínica, *UpToDate*, por meio eletrônico, para pesquisa de informações acerca do perfil de reações adversas e gestão de intoxicação dos medicamentos listados, para, em seguida, ser realizada uma análise comparativa entre as informações contidas nas bulas dos medicamentos obtidas nos portais eletrônicos da ANVISA, EMA E FDA com as informações contidas na base de dados.

Por fim, através da utilização do *Microsoft Word 2013*, foi elaborada uma tabela (Apêndice C), a fim de organizar os dados coletados na base de dados clínica *UpToDate*. Tais dados foram coletados entre os dias 21 de janeiro e 22 de fevereiro de 2020.

5 RESULTADOS

5.1 Coleta de dados

No total, foram coletadas 26 bulas, sendo 8 brasileiras, 8 europeias e 10 americanas. Dos 10 medicamentos listados, apenas as bulas da doxepina, que é um medicamento descontinuado no Brasil e a do tapentadol que não é um medicamento registrado no país, não foram coletadas no portal eletrônico da ANVISA.

A EMA, que é a agência que regulamenta as bulas de todos os países, Estados-membros, da União Europeia (UE) disponibiliza, em seu portal eletrônico, uma ferramenta que dá acesso aos registros nacionais de medicamentos autorizados nos países da UE, através do fornecimento de *links* que direcionam ao portal eletrônico da agência de cada país.

Tendo isso em vista, as bulas utilizadas na pesquisa, para coleta de dados, foram obtidas através do portal eletrônico da agência que regulamenta os medicamentos em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento de Produtos de Saúde (INFARMED), I.P. Dos 10 medicamentos, foi possível coletar apenas 8 bulas no portal da INFARMED, uma vez que a da doxepina e da tranilcipromina não são registrados na Europa. Já no portal eletrônico do FDA, foram obtidas todas as bulas dos medicamentos listados.

Na base de dados *UpToDate* foram coletadas as informações acerca das reações adversas de todos os dez medicamentos listados, porém no item “gestão de intoxicação” só foram colhidas informações sobre sete medicamentos, visto que não tem na base clínica informações acerca de três medicamentos: tranilcipromina, amantadina e colchicina.

Dessa forma, obteve-se o material necessário (Apêndices A, B e C) para análise comparativa entre os dados coletados das bulas das três agências regulatórias com os dados de uma das bases clínicas mais importantes da atualidade, devido ao impacto que vem causando em ambientes de saúde.

Para avaliação da completude das informações fornecidas nas fontes oficiais de informações sobre medicamentos dos 10 listados, analisou-se o

número de palavras contido no tópico acerca de reações adversas (Tabela 2) e gestão de intoxicação (Tabela 3).

Tabela 2 - Número de palavras contido no tópico de reações adversas das bulas da ANVISA, FDA e EMA dos medicamentos listados.

MEDICAMENTO	ANVISA	EMA	FDA
FENTANIL	517	545	1023
TRANILCIPROMINA	463	-	403
CLOMIPRAMINA	734	634	1839
METADONA	234	421	435
AMANTADINA	334	54	265
DOXEPINA	-	-	288
COLCHICINA	119	176	626
TAPENTADOL	-	525	943
AMITRIPTILINA	163	446	442
MORFINA	245	492	518

Fonte: Autor, 2020.

Tabela 3 - Número de palavras contido no tópico sobre gestão de intoxicação das bulas da ANVISA, FDA e EMA dos medicamentos listados.

MEDICAMENTO	ANVISA	EMA	FDA
FENTANIL	208	180	313
TRANILCIPROMINA	122	-	215
CLOMIPRAMINA	506	539	770
METADONA	106	191	255
AMANTADINA	477	183	442
DOXEPINA	-	-	602
COLCHICINA	201	133	313
TAPENTADOL	-	269	315
AMITRIPTILINA	606	476	663
MORFINA	270	66	339

Fonte: Autor, 2020.

Para posterior comparação sobre o fornecimento de informações ao profissional de saúde entre os dados das fontes de informações oficiais sobre medicamentos e os coletados no *UpToDate*, foi analisado o número de palavras contido nos tópicos reações adversas e gestão de intoxicação (Tabela 4).

Tabela 4 - Número de palavras contido nos tópicos reações adversas e gestão de intoxicação, dos 10 medicamentos listados, disponibilizados na base de dados clínica *UpToDate*.

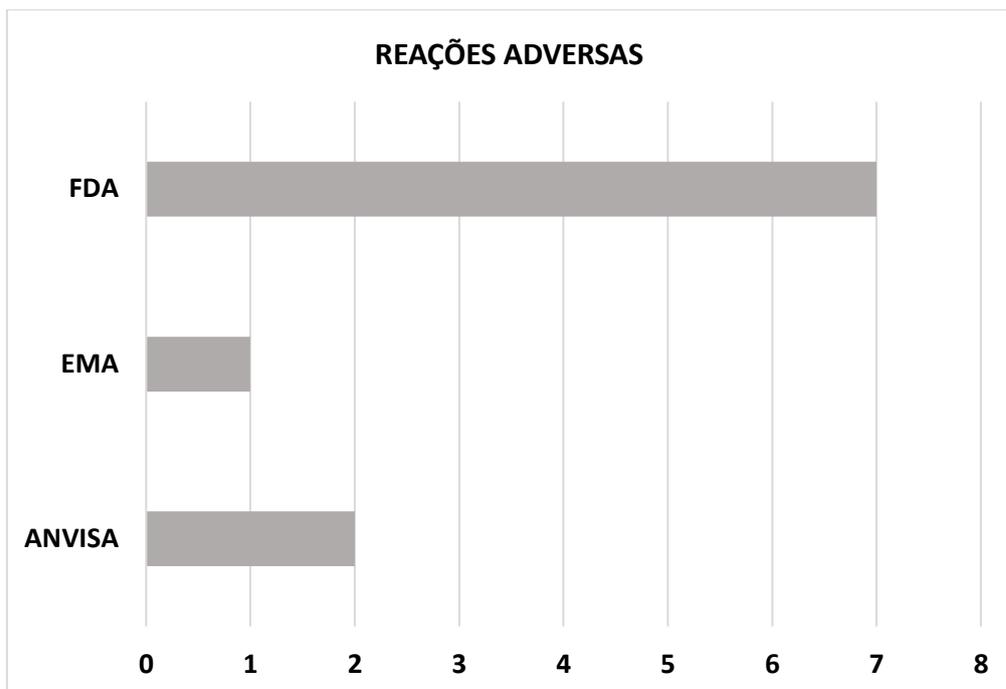
MEDICAMENTO	RAM	GI
FENTANIL	605	625
TRANILCIPROMINA	107	-
CLOMIPRAMINA	829	2645
METADONA	216	1306
AMANTADINA	411	-
DOXEPINA	375	2645
COLCHICINA	122	-
TAPENTADOL	407	1306
AMITRIPTILINA	257	2645
MORFINA	749	1306

Fonte: Autor, 2020.

De acordo com a Tabela 2, têm-se que 70% das informações sobre o tópico “reações adversas”, contidas nas bulas coletadas no portal eletrônico do FDA (Gráfico 1), apresentam uma completude maior quando relacionada com as da ANVISA e da EMA. Já de acordo com a Tabela 3, sobre o tópico “gestão de intoxicações”, têm-se que 90% das informações contidas nas bulas de medicamentos do FDA apresentam uma maior completude (Gráfico 2).

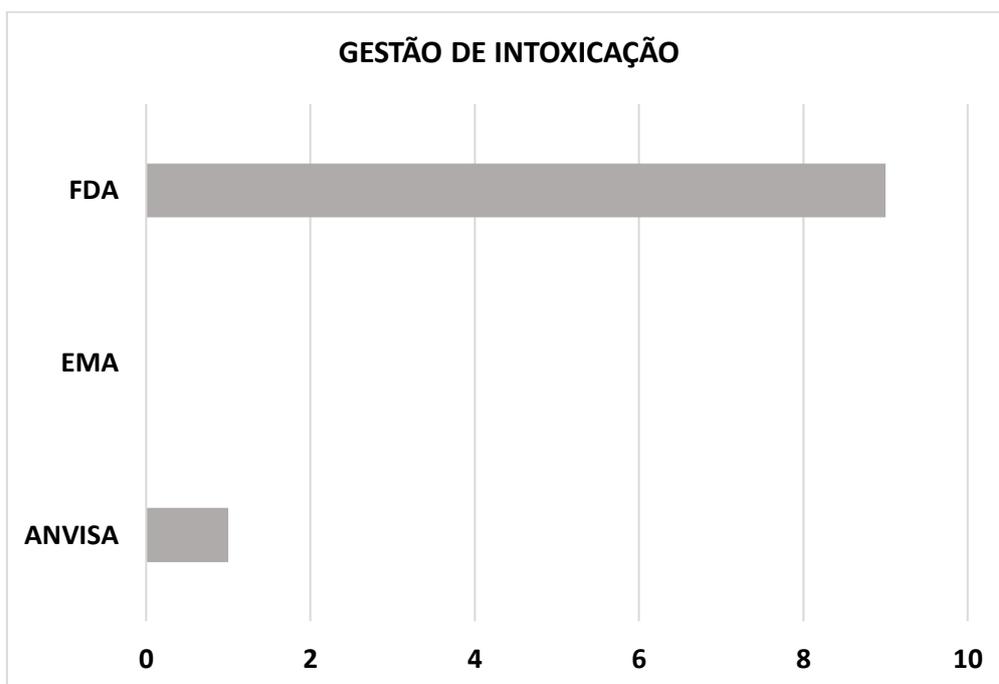
Quando comparado os dados coletados nas bulas da ANVISA, EMA e FDA com os dados coletados no *UpToDate*, têm-se que no tópico “reações adversas” o FDA apresenta uma maior completude em 50% dos medicamentos, enquanto que o *UpToDate*, 30% (Gráfico 3). Já no tópico “gestão de intoxicações”, o *UpToDate* apresenta uma maior completude em 70% dos medicamentos (Gráfico 4).

Gráfico 1 – Volume de conteúdo contido no item sobre reações adversas nas bulas da ANVISA, EMA e FDA.



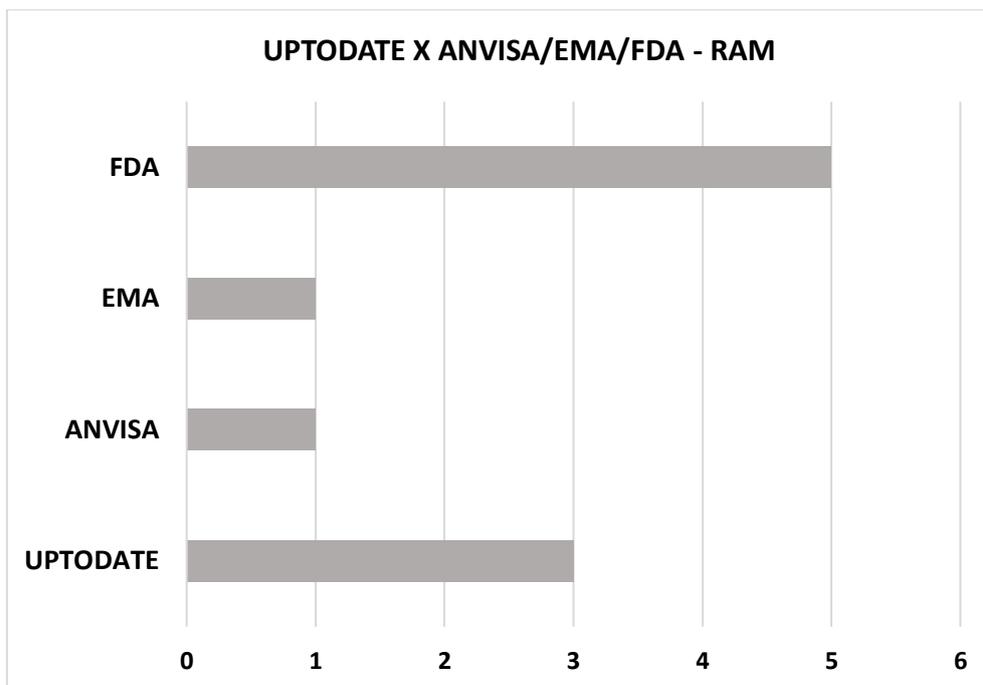
Fonte: Autor, 2020.

Gráfico 2 – Volume de conteúdo contido no item sobre gestão de intoxicação, nas bulas da ANVISA, EMA e FDA.



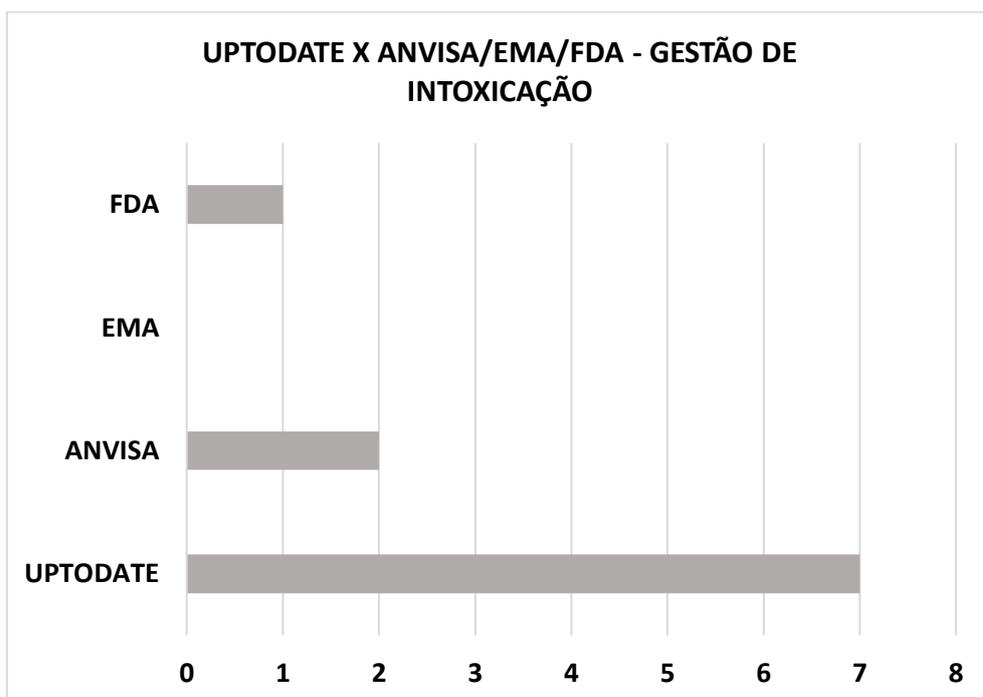
Fonte: Autor, 2020.

Gráfico 3 - Comparação do volume de conteúdo contido no item sobre reações adversas entre as bulas da ANVISA, EMA e FDA e o *UpToDate*.



Fonte: Autor, 2020.

Gráfico 4 - Comparação do volume de conteúdo contido no item sobre gestão de intoxicação entre as bulas da ANVISA, EMA e FDA e o *UpToDate*.



Fonte: Autor, 2020.

Como os dados sobre a doxepina só foram coletados no portal eletrônico do FDA e *UpToDate*, realizou-se uma comparação, de acordo com o número de palavras contidos em cada tópico, e foi visto que o *UpToDate* contém mais informações sobre a doxepina tanto sobre o perfil de reações adversas quanto no manejo clínico em caso de intoxicação por tal medicamento.

Foi visto, também, que em 100% das bulas coletadas no portal eletrônico da ANVISA, ao final do tópico “reações adversas”, é apresentado um canal de comunicação para esclarecimento de quaisquer dúvidas e solicitação de informações adicionais. Isso também ocorre em 7 das 8, coletadas no portal eletrônico da EMA. Já nas bulas coletadas no portal do FDA, não há nenhum canal de comunicação informado.

Ao analisar todas as tabelas e os gráficos 1, 2 e 3, notou-se que tanto o FDA, quanto o *UpToDate* fornecem informações sobre reações adversas e gestão de intoxicação de maneira mais detalhada e específica que as bulas dos medicamentos da ANVISA e EMA. Isso, talvez, devido ao FDA e *UpToDate* atualizarem as informações frequentemente à medida que surgem novas evidências científicas. Porém, de acordo com o Gráfico 4, nota-se que a ANVISA fica à frente do FDA e EMA, quanto a gestão de intoxicação, ficando atrás apenas do *UpToDate*.

Por sua vez, também é possível observar que o *UpToDate* fornece informações acerca do manejo de intoxicação medicamentosa de maneira bem aplicável e completa que as informações contidas nos folhetos da ANVISA, EMA e FDA.

6 DISCUSSÃO

Todas as bulas coletadas apresentam muitas semelhanças, que vão desde o formato em que estão dispostas ao conteúdo das informações. Porém, diferenciam-se, em sua maioria, pelo volume de informações fornecidas nas fontes de informações oficiais sobre medicamentos.

Em teoria, as bulas deveriam servir como fornecedoras de informações necessárias à indicação e utilização de um medicamento, auxiliando o manejo em ocorrências clínicas comuns, como definição de dose, contraindicações, interações medicamentosas, reações adversas e gestão de intoxicação (MORRIS; HALPERIN, 1979).

Porém, apesar da evolução histórica da regulação de informações oficiais sobre medicamentos para profissionais de saúde, ainda existem falhas científicas, como a deficiência na atualização da informação, bem como omissão ou falta de integridade de informações primordiais. Tais motivos acabam levando a descrença, e, por consequência, ao desuso de uma fonte de informação de medicamentos tão importante para profissionais de saúde e pacientes (FUNCHS; HIPPIUS; SCHAEFER, 2006).

Todos os medicamentos, por sua vez, apresentam um perfil de risco-benefício que deve ser avaliado antes de sua prescrição. Os benefícios potenciais de um medicamento são avaliados através de estudos clínicos para determinar desfechos positivos. Entretanto, a maioria desses estudos não são grandes o suficiente para definir o perfil de segurança global do medicamento. Estudos pós comercialização são fundamentais para avaliação de segurança em longo prazo. Portanto, quanto mais dados contidos em um folheto informativo, melhor para o profissional de saúde, no que diz respeito ao manejo da prática clínica.

Durante a pesquisa, foi visto que o *UpToDate* adota, basicamente, o mesmo manejo clínico em casos de intoxicação medicamentosa por medicamentos de uma mesma classe. Devido a isto, alguns medicamentos apresentaram, na tabela 4, o mesmo número de palavras no tópico “gestão de intoxicação”. Notou-se, também, que o *UpToDate* é uma base de dados clínica que fornece muita informação relevante aos profissionais de saúde, no que diz respeito ao manejo de intoxicação medicamentosa. Mais de 80 estudos

demonstram o impacto desta fonte clínica na melhoria do atendimento ao paciente e no desempenho hospitalar (UPTODATE, 2019).

Nos tempos atuais, mais do que nunca, os fornecedores de serviços de saúde estão sendo desafiados a implementar recursos e ferramentas com um impacto positivo comprovado nos resultados, na segurança e na experiência dos pacientes, fazendo com que se reduza os custos por meio de aprimoramento e eficiências. Cerca de 90% dos centros médicos acadêmicos dos Estados Unidos utilizam o *UpToDate* como uma abordagem eficaz para melhorar a saúde do paciente (UPTODATE, 2019).

A análise das informações sobre reações adversas é complexa. O grau de importância das reações adversas citadas, de acordo com a frequência ou gravidade, não foi analisado. Entretanto, é possível observar que a ANVISA e EMA se preocupam em fornecer um canal de comunicação no final do item “reações adversas” de todas as bulas, fazendo com que o profissional de saúde não tenha apenas o folheto informativo como alternativa para o manejo na prática clínica.

O manejo clínico das intoxicações, por sua vez, é fundamental para obtenção de um desfecho clínico positivo para o paciente. Com isso, o acesso à informação prática e de qualidade é fundamental para que o profissional de saúde atue com precisão e rapidez, a fim de evitar fatalidades. A falta de estratégias para obtenção de melhora na aplicabilidade clínica das bulas e a frequência da atualização das informações são obstáculos enfrentados, no que se refere à obtenção de desfechos clínicos positivos.

Referente a aplicabilidade clínica, percebeu-se que o *UpToDate* apresenta mais informações aplicadas a decisão clínica que a ANVISA, EMA, já o FDA mais informações relativas a gestão clínica, porém menos aplicáveis. Contudo, o *UpToDate* é uma base de dados paga, o que dificulta o acesso à informação de qualidade por meio dos profissionais de saúde mundo a fora. Além disso, profissionais de saúde brasileiros, que não têm acesso às informações contidas em fontes oficiais de medicamentos de outros países, seja por dificuldade com a língua nativa, ou dificuldade de acesso online dessas informações, acabam sendo prejudicados ainda mais, tendo em vista que as informações contidas nas fontes oficiais da ANVISA são bem menos aplicáveis na prática clínica.

As próximas etapas desse trabalho consistem na avaliação dessas fontes oficiais de medicamentos através de instrumentos específicos para reações adversas e intoxicações, bem como a avaliação da aplicabilidade clínica dessas informações. E, possivelmente, expandir a pesquisa para outras classes de medicamentos, como os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), por exemplo.

7 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados, através desse estudo, demonstram a necessidade da atualização frequente da informação em fontes de informações oficiais de medicamentos, tendo em vista a necessidade dos profissionais de saúde de adequarem a qualidade da informação à necessidade da prática clínica, no dia a dia. A bula tem representado, no Brasil, o principal material que fornece informações sobre medicamentos aos usuários e a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável por analisar e aprovar o material informativo.

Como provado neste estudo, as bulas da EMA e ANVISA, quando comparadas as do FDA e aos dados da base clínica *UpToDate*, apresentam uma escassez no fornecimento de informações relevantes que possam ajudar o profissional de saúde na identificação e gestão precoce da situação. Além disso, a partir dos problemas encontrados nas bulas analisadas, acredita-se que a legislação deva ser reformulada, no tocante à aplicabilidade clínica das informações, a qual poderia ser apresentada em folhetos didáticos para profissionais de saúde, como suporte à sua prática clínica.

Cabe, portanto, às agências regulatórias investirem em contribuições científicas para a obtenção de uma melhora significativa no fornecimento de informações confiáveis e seguras, para obtenção de uma melhor aplicabilidade clínica das informações, no que tange uma tomada de decisão rápida, visando diminuir os riscos de desfechos clínicos negativos.

REFERÊNCIAS

- AAPCC. American Association of Poison Control Centers. About control poison centers. Disponível em: <<https://www.aapcc.org/about-centers>>. Acesso em: 02/03/2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigimed: notificação fácil de eventos adversos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/vigimed-notificacao-facil-de-eventos-adversos/219201>. Acesso em: 02/03/2020.
- ARNOLD, J. K.; BORGER, J.; NAPPE, T. M. Controle de veneno nos Estados Unidos. **StatPearls [Internet]**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537316/>> Acesso em: 01 mar. 2020.
- BAROUD, R. Concepção e organização de um centro de controle de intoxicações. **Revista de Saúde Pública**, v.19, p.556-565, 1985.
- CALDEIRA, T.R.; NEVES, E.R.Z.; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, v.24, n.4, p.737-743, 16 de abr. 2008.
- COSTA, A. O.; ALONZO, H. G. A. Centros de informação e assistência toxicológica no Brasil: descrição preliminar sobre sua organização e funções. **Saúde Debate**, v.43, n.120, p.110-121, jan-mar 2019.
- COSTA, C. S. C.; SILVA, H. P.; SILVA, L. P. F.; JUNGER, T. M.; KHOURI, A. G. Atenção farmacêutica nas intoxicações por automedicação. **Referências em Saúde**, v.2, n.1, p.114-120, 2019.
- DAVIS, D. M. Textbook of Adverse Drug Reactions. **Oxford: Oxford University Press**. 1987.
- EMA. European Medicines Agency. Acesso online de notificação de suspeitas de efeitos secundários. Disponível em: <<http://www.adrreports.eu/pt/index.html>>. Acesso em: 27/02/2020.
- FDA. Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>>. Acesso em: 27/03/2020.

- FORTES, A. F. A.; AZEVEDO, E. C.; RIBEIRO, P. K. L.; MACHADO, S. R. Intoxicações exógenas: perfil dos pacientes atendidos em um pronto atendimento. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v.7, n.1, p.211-230, 2016.
- FUCHS, J.; HIPPIUS, M.; SCHAEFER, M. Analysis of German package inserts. **The Internation Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.44, n.1, p.8-13, 2006.
- FUJITA, P. L.; MACHADO, C. J. S.; TEIXEIRA, M. Bula de medicamentos e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. **Saúde e Sociedade**, v.23, n.1, p.277-292, 2014.
- GALATO, D.; ALANO, G. M.; TRAUTHMAN, S. C.; VIEIRA, A. C. A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.3, jul-set 2008.
- GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Reações adversas a medicamentos. **Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar**, ed.1, cap.7, p.125-146, 2001.
- GONÇALVES, S. A.; MELO, G.; TOKARSKIC, M. H. L.; BARBOSA-BRANCO, A. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. **Revista de Saúde Pública**, v.36, n.2, p.33-39, 2002.
- GRETZLER, V. S.; RODRIGUES, A. S.; VARGAS, D. A.; PEREIRA, H. C.; JUNIOR, A. T. T. Atuação do farmacêutico no URM e na prevenção de intoxicação medicamentosa. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v.9, p.547-550, mai-jun 2018.
- GUMMIN, D. D.; MOWRY, J. B.; SPYKER, D. A.; BROOKS, D. E.; BEUHLER, M. C.; RIVERS, L. J.; HASHEM, H. A.; RYAN, M. L. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. **Clinical Toxicology**, v.57, n.12, p.1220-1413, 2019.
- ISRAEL, A. L. M. Atenção, dispensação e prescrição farmacêuticas em homeopatia. **Biblioteca Virtual em Saúde [Internet]**. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-11136>> Acesso em: 27 fev 2020.

LE RESTE, J.Y.; NABBE, P.; MANCEAU, B.; LYGIDAKIS, C.; DOERR, C.; LINGNER, H. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. **Journal of the American Medical, Directors Association**, v.14, n.5, p319–325, mai 2013.

LIMA, E. C.; MATOS, G. C.; VIEIRA, J. M. L.; GONÇALVES, I. C. C. R.; CABRAL, L. M.; TURNER, M. A. Suspect adverse drug reactions reported for brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, p.1-7, 29 mai 2018.

MODESTO, A. C. F.; FERREIRA, T. X. A. M.; PROVIN, M. P.; AMARAL, R. G.; LIMA, D. M. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v.40, n.3, p.401-410, 2016.

NISHIYAMA, P.; BONETTI, M. F. S.; BÖHM, A. C. F.; MARGONATO, F.B. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum, Health Sciences**, v.24, n.3, p.749-755, 2002.

NOBLAT, A. C. B.; NOBLAT, L. A. C. B.; TOLEDO, L. A. K.; SANTOS, P. M.; OLIVEIRA, M. G. G.; TANAJURA, G. M.; SPINOLA, S. U.; ALMEIDA, J. R. M. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.57, n.1, p.42-45, 2011.

OLIVEIRA, J. F. M.; WAGNER, G. A.; ROMANO-LIEBER, N. S.; ANTUNES, J. L. F. Tendência da mortalidade por intoxicação medicamentosa entre gêneros e faixas etárias no Estado de São Paulo, Brasil, 1996-2012. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, vol.22, n.10, p.3381-3391, 2017.

OLIVEIRA, J. R.; XAVIER, R. M. F.; JUNIOR, A. F. S. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.22, n.4, p.671-678, ou-dez. 2013.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.14, n.4, p.237-263, abr-jun 2018.

SALGADO, T. M.; ARGUELLO, B.; MARTINEZ-MARTINEZ, F.; BENRIMOJ, S. I.; FERNANDEZ-LLIMOS, F. Clinical relevance of information in the Summaries

of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.6, n.11, p.1973-1979, 2013.

SALVIANO, L. H. M. S.; LUIZA, V. L.; PONCIANO, A. M. S. Percepção e condutas de profissionais da estratégia saúde da família acerca de reações adversas a medicamentos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, vol.20, n.1, p.47-56, jan-mar 2011.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.4, n.4, p.341-349, out-dez 2004.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.63, n.1, p.136-140, jan-fev 2010.

SILVA, T. J.; OLIVEIRA, V. B. Intoxicação medicamentosa infantil no Paraná. **Visão Acadêmica, Curitiba**, v.19, n.1, p.51-61, jan-mar 2018.

SILVA, T.; DAL-PIZZOLB, F.; BELLO, C. M.; MENGUE, S. S.; SCHENKELA, E. P. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de Saúde Pública**, v.34, n.2, p.184-189, 2000.

SPYKER, D. A.; HARVEY, E. D.; HARBEY, B. E.; HARVEY, A. M.; RUMACK, B. H.; PECK, C. C.; ATKINSON, A. J.; WOOSLEY, R. L.; ABERNETHY, D. R.; CANTINELA, L. R. Assessment and reporting of clinical pharmacology information in drug labeling. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.67, n.3, p.196-200, 2000.

UPTODATE. Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/home/about-us>>. Acesso em: 02/03/2020.

ZARPELON, F. I.; RODRIGUES, G. F. A.; LUDKE, M.; VARELA, Q. D. Análise crítica comparativa entre as bulas dos medicamentos antimicóticos Nizoral® Creme X Cetoconazol Creme X Cetonax® Creme. **II Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG**, p.405-412, 27-29 mai 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Reações adversas a medicamentos em fontes de informações oficiais sobre medicamentos regulamentadas pela ANVISA, EMA e FDA dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o *36TH ANNUAL REPORT*, publicado pela *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC), 2018.

FENTANIL

ANVISA: Ao longo desta seção, as reações adversas serão apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de citrato de fentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com citrato de fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Dados de estudos clínicos. A segurança do Fentanil® foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o Fentanil® utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do Fentanil® e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Fentanil® nesses estudos são apresentadas na Tabela 1. Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Fentanil® em 20 estudos clínicos de Fentanil®. Classe de Sistema/Órgão – Fentanil. Reação Adversa - (n=376). Distúrbios do Sistema Nervoso: Sedação 5,3%, Tontura 3,7%, Discinesia 3,2%. Distúrbios Oculares: Distúrbios visuais 1,9%. Distúrbios Cardíacos: Bradicardia 6,1%, Taquicardia 4,0%, Arritmia 2,9%. Distúrbios Vasculares: Hipotensão 8,8%, Hipertensão 8,8%, Dor na veia 2,9%. Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: Apneia 3,5%, Broncoespasmo 1,3%, Laringoespasmo 1,3%. Distúrbios Gastrointestinais: Náusea 26,1%, Vômitos 18,6%. Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: Dermatite alérgica 1,3%. Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo: Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos) 10,4%. Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento: Confusão pós-operatória 1,9%, Complicação neurológica anestésica 1,1%. Outras reações adversas ocorridas em $<1\%$ dos indivíduos tratados com Fentanil® nos 20 estudos clínicos são apresentadas a seguir na Tabela 2. Tabela 2. Reações adversas relatadas por $< 1\%$ dos indivíduos tratados com Fentanil® em 20 estudos clínicos de Fentanil®. Classe de Sistema/Órgão: Reação Adversa. Transtornos Psiquiátricos: Humor eufórico. Distúrbios do Sistema Nervoso: Cefaleia. Distúrbios Vasculares: Flutuação da pressão arterial, Flebite. Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: Soluços, Hiperventilação. Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: Calafrios, Hipotermia. Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento: Agitação pós-operatória, Complicação do procedimento, Complicação das vias aéreas da anestesia. Dados pós-comercialização. As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o Fentanil® estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo. Reação muito rara ($< 1/10.000$, incluindo relatos isolados): Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária). Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclonia.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca (vide “Advertências e precauções”). Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide “Advertências e precauções”). Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido. Quando um neuroléptico é utilizado com Fentanil®, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (vide Advertências e precauções). **Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA:

A segurança do alfentanilo foi avaliada em 1157 indivíduos que participaram em 18 ensaios clínicos. Foi administrado alfentanilo como agente de indução anestésico ou como adjuvante de anestesia/analgésico em anestesia local e geral, em procedimentos cirúrgicos curtos, médios e longos. A estes indivíduos foi administrada, pelo menos, uma dose de alfentanilo e foram fornecidos dados de segurança. As reações adversas mais frequentes reportadas a partir destes ensaios clínicos (incidência de efeitos indesejáveis $\geq 5\%$) foram: náuseas (17%), vômitos (14%), apneia (8,6%), bradicardia (5,4%) e perturbações do movimento (7,9%). As reações adversas de ensaios clínicos ou da experiência após introdução no mercado relacionadas com alfentanilo são ordenadas por frequência conforme se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados de ensaios clínicos disponíveis). Doenças do sistema imunitário. Muito raras: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, reação anafilatoide e urticária). Perturbações do foro psiquiátrico: Frequentes: estado eufórico. Raras: agitação, choro. Muito raras: desorientação. Doenças do sistema nervoso: Frequentes: perturbações do movimento, tonturas, sedação, discinesia. Pouco frequentes: cefaleia, sonolência, falta de reação aos estímulos. Muito raras: perda de consciência (durante o período pós-operatório), convulsão, mioclonia. Perturbações oculares: Frequentes: perturbação visual. Muito raras: miose. Perturbações cardíacas: Frequentes: bradicardia, taquicardia. Pouco frequentes: arritmia, diminuição do ritmo cardíaco. Muito raras: paragem cardíaca. Perturbações vasculares: Frequentes: hipotensão, hipertensão. Raras: dor venosa. Perturbações respiratórias, torácicas e do mediastino: Frequentes: apneia. Pouco frequentes: soluços, hipercapnia, laringospasmo, depressão respiratória (incluindo desfecho fatal). Raras: broncospasmo, epistaxe. Muito raras: paragem respiratória, tosse. Doenças gastrointestinais: Muito frequentes: náuseas, vômitos. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Pouco frequentes: dermatite alérgica, hiperidrose. Raras: prurido. Muito raras: eritema, erupção cutânea. Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Frequentes: rigidez muscular. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes: fadiga, calafrios, dor no local da injeção. Pouco frequentes: dor. Muito raras: pirexia. Complicações por traumatismo, envenenamento e relacionadas com o procedimento: Frequentes: dor relacionada com o procedimento. Pouco frequentes: confusão no pós-operatório, agitação no pós-operatório, complicação nas vias aéreas relacionada com a anestesia. Raras: complicação anestésica, complicação neurológica relacionada com o procedimento, complicação relacionada com intubação endotraqueal. População pediátrica. É expectável que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam as mesmas que as verificadas em adultos, com exceção do que se segue: Verificou-se rigidez muscular leve a moderada com frequência em recém-nascidos, embora o número de recém-nascidos incluído em estudos clínicos fosse muito pequeno. Pode ocorrer rigidez grave e movimentos involuntários com menos frequência e estes podem ser acompanhados por perturbação transitória da ventilação, especialmente com doses elevadas de alfentanilo ou com uma rápida velocidade de injeção intravenosa. Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao: INFARMED, I.P. Direção de Gestão**

do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Fax: +351 21 798 73 97. Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> ram. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

FDA:

As seguintes reações adversas graves são descritas ou descritas em mais detalhes em outras seções: Depressão respiratória com risco de vida [consulte Avisos e precauções (5.1)], Interações com benzodiazepínicos e outros depressores do SNC [consulte Avisos e precauções (5.4)], Dependência, abuso e uso indevido [consulte Avisos e precauções (5.6)], Síndrome de abstinência de opioides neonatal [consulte Avisos e precauções (5.8)], Síndrome da serotonina [consulte Avisos e precauções 5.10], Insuficiência adrenal [consulte Avisos e precauções (5.11)] Hipotensão grave [consulte Avisos e precauções (5.12)], Reações adversas gastrointestinais [consulte Avisos e precauções (5.14)], Convulsões [consulte Avisos e precauções (5.15)].

6.1 Experiência em ensaios clínicos. Como os ensaios clínicos são realizados sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas dos ensaios clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática. A segurança de ABSTRAL foi avaliada em 311 pacientes com câncer tolerante a opióides e com dor. Duzentos e setentas (270) desses pacientes foram tratados em estudos de doses múltiplas. A duração de terapia para pacientes em estudos de doses múltiplas variou de 1 a 405 dias, com duração média de 131 dias e com 44 pacientes tratados por pelo menos 12 meses. Os ensaios clínicos de ABSTRAL foram concebidos para avaliar a segurança e eficácia no tratamento de doentes com câncer e dor revolucionária; todos os pacientes estavam tomando opioides concomitantes, morfina, com liberação sustentada, oxicodona de liberação sustentada ou fentanil transdérmico, para sua dor persistente. Os dados de reação adversa apresentados na Tabela 2 refletem a porcentagem real de pacientes com reações entre pacientes que receberam ABSTRAL para dor aguda juntamente com opioide concomitante para uso de dor persistente. Não houve nenhuma tentativa de corrigir o uso concomitante de outros opioides, duração de terapia ABSTRAL ou sintomas relacionados ao câncer. A Tabela 2 lista as reações adversas com uma frequência geral de 5% ou mais na população total que ocorreu durante a titulação pela dose máxima recebida. A capacidade de atribuir a ABSTRAL uma dose-resposta. A relação com essas reações adversas é limitada pelos esquemas de titulação usados nesses estudos.

Tabela 2: Reações adversas que ocorreram durante a titulação a uma frequência $\geq 5\%$. Classe de órgão do sistema. Termo preferido - N (%). 100 mcg - (n = 22); 200 mcg - (n = 23); 300 mcg - (n = 55); 400 mcg - (n = 38); 600 mcg - (n = 52); 800 mcg - (n = 80); Total - (n = 270). Problemas gastrointestinais: Náusea 1 (4,5%), 4 (17,4%), 5 (9,1%), 1 (2,6%), 2 (3,8%), 2 (2,5%), 15 (5,6). Distúrbios do sistema nervoso: Sonolência: 0, 2 (8,7%), 4 (7,3%), 2 (5,3%), 2 (3,8%), 2 (2,5%), 12 (4,4%), Tontura: 0, 0, 3 (5,5%), 2 (5,3%), 0, 1 (1,3%), 6 (2,2%). Dor de cabeça: 0, 0, 0, 1 (2,6%), 3 (5,8%), 1 (1,3%), 5 (1,9%).

A Tabela 3 lista, por dose bem-sucedida, reações adversas com uma frequência geral de $\geq 5\%$ dentro do total população que ocorreu após uma dose bem-sucedida ter sido determinada.

Tabela 3: Reações adversas que ocorreram durante a terapia de manutenção a uma frequência de $\geq 5\%$. Classe de órgão do sistema. Termo preferido - N (%). 100 mcg - (n = 7); 200 mcg - (n = 12); 300 mcg - (n = 22); 400 mcg - (n = 20); 600 mcg - (n = 35); 800 mcg - (n = 72). Total (n = 168). Problemas gastrointestinais: Náusea: 1 (14,3%), 0, 2 (9,1%), 0, 1 (2,9%), 6 (8,3%), 10 (6,0%). Estomatite: 0, 1 (8,3%), 1 (4,5%), 0, 0, 1 (1,4%), 3 (1,8%). Constipação: 0, 0, 1 (4,5%), 2 (10,0%), 1 (2,9%), 4 (5,6%), 8 (4,8%). Boca seca: 0, 0, 0, 1 (5,0%), 2 (5,7%) 0, 3 (1,8%). Distúrbios do sistema nervoso: Dor de cabeça: 0, 0, 0, 2 (10,0%), 1 (2,9%), 2 (2,8%), 5 (3,0%). Disgeusia: 1 (14,3%), 0, 0, 0, 0, 1 (1,4%), 2 (1,2%). Perturbações gerais e alterações no local de administração: Fadiga: 0, 0, 0, 1 (5,0%), 2 (5,7%), 0, 3 (1,8%). Lesões, envenenamentos e complicações processuais: Sobredosagem acidental: 1 (14,3%), 0, 0, 0, 0, 0, 1 (0,6%). Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Dispneia: 0, 1 (8,3%), 0, 0, 0, 0, 1 (0,6%). Distúrbios cutâneos e subcutâneos: Hiperidrose: 1 (14,3%), 0, 0, 0, 0, 1 (1,4%), 2 (1,2%).

As frequências listadas abaixo representam reações adversas que ocorreram em $\geq 1\%$ dos pacientes de dois ensaios clínicos que experimentaram essa reação ao receber

ABSTRAL. As reações são classificadas por classe de órgãos do sistema. Reações adversas ($\geq 1\%$). Cardiopatias: bradicardia, taquicardia. Afecções oculares: visão turva. Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, dor abdominal superior, estomatite aftosa, constipação, secura dispepsia, ulceração gengival, comprometimento do esvaziamento gástrico, ulceração labial, ulceração bucal, náusea, desconforto estomacal, estomatite, distúrbio de língua, vômito. Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia, síndrome de abstinência, fadiga, mal-estar. Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade ao medicamento. Lesões, envenenamentos e complicações processuais: overdose acidental. Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia, diminuição do apetite. Perturbações do sistema nervoso: amnésia, perturbação da atenção, tonturas, disgeusia, dor de cabeça, hipoestesia, letargia, parosmia, sonolência, tremor. Transtornos psiquiátricos: afetam a labilidade, ansiedade, estado de confusão, depressão, desorientação, disforia, humor eufórico, insônia, alterações do estado mental, paranóia, distúrbio do sono. Sistema reprodutivo e distúrbios da mama: disfunção erétil. Distúrbio respiratório, torácico e mediastinal: dispnéia, dor orofaríngea, aperto na garganta. Afecções da pele e subcutâneas: hiperidrose, sudorese noturna, prurido, erupção cutânea, lesão na pele. Distúrbios vasculares: hipotensão. 6.2 Experiência pós-comercialização. As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de fentanil: Devido estas reações serem relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Síndrome da serotonina: Casos de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, foram relatados durante o uso concomitante de opióides com drogas serotoninérgicas. Insuficiência adrenal: Casos de insuficiência adrenal foram relatados com o uso de opióides, mais frequentemente após mais de um mês de uso. Anafilaxia: A anafilaxia foi relatada com ingredientes contidos em ABSTRAL. Deficiência androgênica: Ocorreram casos de deficiência androgênica com o uso crônico de opióides.

TRANILCIPROMINA

ANVISA: A reação adversa mais frequentemente observada é a insônia, que geralmente é superada administrando-se a última dose do dia antes das 15 horas, reduzindo-se a dose ou prescrevendo-se um hipnótico leve. Casos ocasionais de tontura, palpitação, fraqueza, secura na boca e sonolência têm sido relatados. Em alguns pacientes, palpitações ou dores de cabeça excessivamente frequentes, não acompanhadas de hipertensão paroxística, podem estar relacionadas à dosagem. Tais sintomas podem responder à redução da dose. Se a melhora não for rápida, a droga deve ser descontinuada. Hipotensão, que pode ser postural, tem sido observada durante a terapia com Parnate. Raramente é observada síncope. Na presença de hipotensão, a dose não deve ser aumentada. Essa reação adversa é normalmente temporária, mas, se persistir, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A pressão arterial retornará, então, rapidamente ao nível encontrado antes do tratamento. A superestimulação, que pode incluir ansiedade, agitação e sintomas de mania, pode ocorrer eventualmente com a dose normal, mas é mais comumente associada à superdosagem. A redução da dose é indicada. Em alguns casos, pode ser útil administrar concomitantemente um sedativo fenotiazínico, como a clorpromazina. A reação adversa mais importante relacionada ao uso de Parnate é a crise hipertensiva, algumas vezes fatal. Tais crises são caracterizadas por alguns ou todos os seguintes sintomas: dor de cabeça na região occipital (que pode irradiar-se para a região frontal), palpitação, rigidez ou dor no pescoço, náuseas ou vômito, sudorese com palidez seguida de rubor. Pode ocorrer tanto taquicardia quanto bradicardia associada à midríase. Essa dor de cabeça, aliada à dor e à rigidez dos músculos cervicais, pode mimetizar uma hemorragia subaracnoide, mas também pode estar associada à hemorragia intracraniana, assim como a outras condições em que ocorre elevação repentina da pressão arterial. Tais hemorragias foram relatadas, algumas das quais, fatais. O tratamento deve ser descontinuado imediatamente após a ocorrência de palpitação ou se o paciente sentir dores de cabeça freqüentes durante o uso de

Parnate. Estes sinais podem ser indicativos de reação hipertensiva. Os pacientes devem ser instruídos a relatar de imediato a ocorrência de dor de cabeça ou de outros sintomas. Caso ocorra crise hipertensiva, o uso de Parnate deve ser descontinuado. Pacientes devem ser monitorados e a terapia sintomática e de suporte adequada deve ser fornecida. Foram relatados casos de distúrbios hematológicos, como anemia, leucopenia, agranulocitose e trombocitopenia. Edema, rashes, dificuldade para urinar. Alopecia foi relatada muito raramente. Há relatos de casos de dependência da tranilcipromina (ver Advertências e Precauções). Os sintomas observados após a interrupção do tratamento com tranilcipromina são: distúrbios do sono, depressão, confusão mental, delírio, tremores, agitação, convulsão, ansiedade, alucinações, fadiga, dor de cabeça. **Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA:

-

FDA:

As seguintes reações adversas são descritas em mais detalhes em outras seções: Pensamentos e comportamentos suicidas [ver Avisos e precauções (5.1)], Crise hipertensiva e hipertensão [ver Avisos e precauções (5.2)], Síndrome de serotonina [consulte Avisos e precauções (5.3)], Ativação de mania/hipomania [consulte Avisos e precauções (5.4)], Hipotensão [ver avisos e precauções (5.5)], Hipotensão e hipertensão durante anestesia e cuidados perioperatórios [ver Avisos e precauções (5.6)], Síndrome de descontinuação [consulte Avisos e precauções (5.8)], Persistência da inibição da MAO após a descontinuação [consulte Avisos e precauções (5.9)], Hepatotoxicidade [consulte Avisos e precauções (5.10)], Convulsões [consulte Avisos e precauções (5.11)], Hipoglicemia em pacientes diabéticos [ver Avisos e precauções (5.12)], Agravamento dos sintomas coexistentes da depressão [ver Avisos e Precauções (5.13)], Efeitos adversos na capacidade de dirigir e operar máquinas [consulte Avisos e precauções (5.14)], Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática. Com base nos dados de ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns à tranilcipromina foram boca seca, tontura, insônia, sedação e dor de cabeça (> 30%) e superexcitação, constipação, visão turva e tremor (> 10%). As seguintes reações adversas foram identificadas em ensaios clínicos ou durante o uso pós-aprovação de PARNATE: Doenças do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, anemia. Doenças endócrinas: excreção de água prejudicada compatível com a síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH). Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia significativa, ganho de peso. Distúrbios psiquiátricos: estimulação excessiva/superexcitação, sintomas maníacos/hipomania, agitação, insônia, ansiedade, confusão, desorientação, perda de libido. Distúrbios do sistema nervoso: tonturas, inquietação/acatisia, acinesia, ataxia, espasmos mioclônicos, tremor, hiper-reflexia, espasmo muscular, parestesia, dormência, perda de memória, sedação, sonolência, disgeusia, dores de cabeça (sem elevação da pressão arterial). Afecções oculares: visão turva, nistagmo. Afecções do ouvido e do labirinto: zumbido. Cardiopatias: taquicardia, palpitações. Afecções vasculares: crise hipertensiva, hipertensão, hipotensão (incluindo alterações posturais hipotensão com síncope). Distúrbios gastrointestinais: diarreia, constipação, náusea, dor abdominal, boca seca, fissuras no canto da boca. Afecções hepáticas: hepatite, aminotransferases elevadas. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: esclerodermia localizada, surto de acne cística, urticária, erupção cutânea, alopecia, sudorese. Distúrbios renais e urinários: retenção urinária, incontinência urinária, frequência urinária. Sistema reprodutivo e distúrbios da mama: impotência, ejaculação retardada. Perturbações gerais e alterações no local de administração: edema, calafrios, fraqueza, fadiga/letargia.

CLOMIPRAMINA

ANVISA: Resumo do perfil de segurança. As reações adversas são geralmente leves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente é difícil distinguir-se certos efeitos adversos de sintomas da depressão tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca. Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psiquiátricas graves, a administração de cloridrato de clomipramina deverá ser suspensa. As reações adversas estão classificadas por incidência, com as mais frequentes em primeiro, utilizando-se o seguinte critério: muito comum (" 1/10), comum (" 1/100, < 1/10), incomum (" 1/1.000, < 1/100), rara (" 1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados. As reações adversas abaixo são baseadas em resultados de estudos clínicos, bem como de relatórios de pós-comercialização. Distúrbios no sangue e sistema linfáticos: Muito rara: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia. Distúrbios cardíacos: Comum: taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão ortostática, alterações clinicamente irrelevantes do ECG em pacientes sem doença cardíaca (ex.: alterações da onda T e do segmento ST). Incomum: arritmias, aumento da pressão arterial. Muito rara: distúrbios da condução (ampliação do complexo QRS, intervalo QT prolongado, alterações PQ, bloqueio do feixe atrioventricular, "torsade de pointes", particularmente em pacientes com hipocalcemia). Distúrbios no ouvido e labirinto: Comum: zumbido. Distúrbios endocrinológicos: Muito rara: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD). Distúrbios no olho: Muito comum: alterações da acomodação visual, visão borrada. Comum: midríase. Muito rara: glaucoma. Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: náusea, boca seca, constipação. Comum: vômito, distúrbios abdominais, diarreia. Distúrbios gerais e condições no local de administração: Muito comum: fadiga. Muito rara: edema (local ou generalizado), alopecia, hiperpirexia. Distúrbios hepatobiliares: Muito rara: hepatite com ou sem icterícia. Distúrbios no sistema imunológico: Muito rara: reações anafiláticas/ anafilactoides, incluindo hipotensão. Laboratoriais: Muito comum: aumento de peso. Comum: aumento das transaminases. Muito rara: eletroencefalograma anormal. Distúrbios no metabolismo e nutrição: Muito comum: aumento do apetite. Comum: diminuição do apetite. Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecidos conjuntivos: Comum: fraqueza muscular. Distúrbios no sistema nervoso: Muito comum: tontura, tremores, cefaleia e mioclonia, sonolência. Comum: distúrbios da fala, parestesia, hipertonia muscular, disgeusia, déficit de memória, distúrbio de atenção. Incomum: convulsões, ataxia. Muito raro: síndrome neuroléptica maligna. Distúrbios psíquicos: Muito comum: inquietação. Comum: estado de confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de Parkinson), ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, despersonalização, agravamento da depressão, insônia, pesadelos, delírio. Incomum: ativação de sintomas psicóticos. Distúrbios renais e urinários: Muito comum: distúrbios da micção. Muito rara: retenção urinária. Distúrbios no sistema reprodutivo e mamas: Muito comum: distúrbios da libido, disfunção erétil. Comum: galactorreia, aumento do volume das mamas. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal: Comum: bocejos. Muito rara: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia. Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: Muito comum: hiperidrose Comum: dermatites alérgicas (erupção cutânea - rash, urticária), reação de fotossensibilidade, prurido. Muito rara: púrpura. Distúrbios vasculares: Comum: fogachos (ondas de calor). Reações adversas adicionais de relatos espontâneos pós-comercialização. As seguintes reações adversas foram identificadas com cloridrato de clomipramina oral com base em relatos espontâneos póscomercialização. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de modo confiável. Distúrbios no sistema nervoso: Frequência desconhecida: síndrome da serotonina, sintomas extrapiramidais (incluindo acatisia e discinesia tardia). Distúrbios no sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo: Frequência desconhecida: rabdomiólise (como uma complicação da síndrome neuroléptica maligna). Laboratoriais: Frequência desconhecida: aumento da prolactina no sangue. Sintomas da descontinuação do tratamento. Os sintomas a seguir ocorrem

comumente após a interrupção abrupta do tratamento ou após redução de dose: náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, insônia, cefaleia, nervosismo e ansiedade (vide “Advertências e precauções”). Fratura óssea. Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido. População geriátrica (65 anos de idade ou mais). Os pacientes idosos são particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A capacidade destes pacientes de metabolizar e eliminar fármacos pode estar diminuída, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas nas doses terapêuticas (vide “Advertências e precauções – Pacientes idosos”). **Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA:

Os efeitos indesejáveis são geralmente de caráter ligeiro e passageiro, desaparecendo com a continuação do tratamento ou com uma redução da dosagem. Estes efeitos nem sempre apresentam correlação com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dose. É, frequentemente, difícil distinguir determinados efeitos indesejados de sintomas de depressão tais como fadiga, perturbações do sono, agitação, ansiedade, obstipação e xerostomia. Caso ocorram reações adversas neurológicas ou psicológicas graves, deve-se proceder à suspensão do tratamento com Anafranil. Os doentes idosos são particularmente sensíveis a efeitos anticolinérgicos, neurológicos, psiquiátricos ou cardiovasculares. A sua capacidade de metabolizar ou eliminar os fármacos poderá encontrar-se diminuída, o que aumenta o risco de obter concentrações plasmáticas elevadas com as doses terapêuticas. Reações adversas. As reações adversas foram classificadas, de acordo com a frequência, usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados. Sistema nervoso central. Efeitos psíquicos: Muito comuns: sonolência, fadiga, agitação, aumento do apetite. Comuns: confusão, desorientação, alucinações (em particular nos doentes idosos e nos doentes com doença de Parkinson), estados de ansiedade, agitação, perturbações do sono, mania, hipomania, agressividade, perturbações da memória, despersonalização, agravamento de depressão, dificuldade de concentração, insónias, pesadelos, bocejo. Pouco comuns: ativação dos sintomas psicóticos. Foram notificados casos de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com Anafranil ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4). A frequência não é conhecida. Efeitos neurológicos: Muito comuns: tonturas, tremores, cefaleias, mioclonias. Comuns: delírio, perturbações da fala, parestesias, fraqueza muscular, hipertonia muscular. Pouco comuns: convulsões, ataxia. Muito raros: alterações do ECG, hiperpirexia, síndrome neuroléptica maligna. Efeitos anticolinérgicos. Muito comuns: xerostomia, hipersudorese, obstipação, perturbações da acomodação visual, visão desfocada, perturbações da micção. Comuns: afrontamentos, midríase. Muito raros: glaucoma, retenção urinária. Sistema cardiovascular: Comuns: taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão postural, alterações irrelevantes do ECG (por exemplo, alterações da ST e T) em doentes com perfil cardíaco normal. Pouco comuns: arritmias, aumento da pressão arterial. Muito raros: perturbações da condução (por exemplo, alargamento do complexo QRS, prolongamento do intervalo QT. Alterações do PQ, bloqueio de ramo, Torsades de Pointes, particularmente em doentes com hipocaliemia). Trato gastrointestinal: Muito comuns: náuseas. Comuns: vômitos, perturbações abdominais, diarreia, anorexia. Fígado: Comuns: elevação das transaminases. Muito raros: hepatite com ou sem icterícia. Pele: Comuns: reações alérgicas cutâneas (exantema cutâneo, urticária), fotossensibilidade, prurido. Muito raros: edema (local ou generalizado), queda de cabelo. Sistema endócrino e metabolismo: Muito comuns: ganhos ponderais, perturbações da libido e da potência sexual. Comuns: galactorreia, aumento do volume mamário. Muito raros: SIADH (síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética). Hipersensibilidade: Muito raros: alveolite alérgica (pneumonite) com ou sem eosinofilia, reações anafiláticas/anafilatóides sistêmicas, incluindo

hipotensão. Sangue: Muito raros: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia, púrpura. Órgãos dos sentidos: Comuns: perturbações do paladar, acufenos. Efeitos de classe: Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido. Sintomas relativos à interrupção do tratamento. Os sintomas que se seguem ocorrem comumente após a suspensão súbita do tratamento ou redução súbita da dose: náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, insónias, cefaleias, nervosismo e ansiedade (ver secção 4.4). Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Fax: + 351 21 798 73 97. Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramho.mepage>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

FDA:

Comumente observado. Os eventos adversos mais comumente observados associados ao uso de Anafranil e não observados em uma incidência equivalente em pacientes tratados com placebo foram queixas gastrointestinais, incluindo boca seca, constipação, náusea, dispepsia e anorexia; queixas do sistema nervoso, incluindo sonolência, tremor, tontura, nervosismo e mioclonia; queixas genito-urinárias, incluindo alteração da libido, insuficiência ejaculatória, impotência e distúrbio de micção; e outras queixas diversas, incluindo fadiga, sudorese, aumento do apetite, ganho de peso e alterações visuais. Levando à descontinuação do tratamento. Aproximadamente 20% dos 3616 pacientes que receberam Anafranil em ensaios clínicos de pré-comercialização nos EUA interromperam o tratamento devido a um evento adverso. Aproximadamente metade dos pacientes que interromperam (9% do total) apresentavam múltiplas queixas, nenhuma das quais poderia ser classificada como primária. Onde um motivo primário para a descontinuação poderia ser identificado, a maioria dos pacientes interrompeu por causa de queixas do sistema nervoso (5,4%), principalmente sonolência. O segundo motivo mais frequente de descontinuação foram as queixas do sistema digestivo (1,3%), principalmente vômitos e náusea. Não houve relação aparente entre os eventos adversos e as concentrações plasmáticas elevadas de medicamentos. Incidência em ensaios clínicos controlados

A tabela a seguir enumera eventos adversos que ocorreram com uma incidência de 1% ou mais entre pacientes com TOC que receberam Anafranil em ensaios clínicos adultos ou pediátricos controlados por placebo. As frequências foram obtidas a partir de dados agrupados de ensaios clínicos envolvendo adultos que receberam Anafranil (N = 322) ou placebo (N = 319) ou crianças tratadas com Anafranil (N = 46) ou placebo (N = 44). O prescritor deve estar ciente de que esses números não podem ser usados para prever a incidência de efeitos colaterais no curso da prática médica habitual, na qual as características do paciente e outros fatores diferem daqueles que prevaleciam nos ensaios clínicos. Da mesma forma, as frequências citadas não podem ser comparadas com números obtidos de outras investigações clínicas envolvendo diferentes tratamentos, usos e investigadores. As figuras citadas, no entanto, fornecem ao médico uma base para estimar a contribuição relativa de fatores medicamentosos e não medicamentosos para a incidência de efeitos colaterais nas populações estudadas. Incidência de experiência adversa emergente do tratamento em ensaios clínicos controlados por placebo. (Porcentagem de pacientes relatando evento). Sistema do corpo/evento adverso *.

Adultos: Anafranil (N = 322), Placebo (N = 319). Crianças e adolescentes: Anafranil (N = 46), Placebo (N = 44). Sistema nervoso: Sonolência: 54, 16, 46, 11. Tremor: 54, 2, 33, 2. Tontura: 54, 14, 41, 14. Dor de cabeça: 52, 41, 28, 34. Insônia: 25, 15, 11, 7. Mudança da libido: 21, 3, -, -. Nervosismo: 18, 2, 4, 2. Mioclonia: 13, -, 2, -. Aumento do apetite: 11, 2, -, 2. Parestesia: 9, 3, 2, 2. Comprometimento da memória: 9, 1, 7, 2. Ansiedade: 9, 4, 2, -. Espasmos: 7, 1, 4, 5. Concentração prejudicada: 5, 2, -, -. Depressão: 5, 1, -, -. Hipertonia: 4, 1, 2, -. Distúrbio do sono: 4, -, 9, 5. Transtorno

psicossomático: 3, -, -, -. Bocejar: 3, -, -, -. Confusão: 3, -, 2, -. Distúrbio da fala: 3, -, -, -. Sonho anormal: 3, -, -, 2. Agitação: 3, -, -, -. Enxaqueca: 3, -, -, -. Despersonalização: 2, -, 2, -. Irritabilidade: 2, 2, 2, -. Labilidade emocional: 2, -, -, 2. Reação de pânico: 1, -, 2, -. Reação agressiva: -, -, 2, -. Paresia: -, -, 2, -. Pele e anexos: Aumento da transpiração: 29, 3, 9, -. Erupção cutânea: 8, 1, 4, 2, Prurido: 6, -, 2. Dermatite: 2, -, -, 2. Acne: 2, 2, -, 5. Pele seca: 2, -, -, 5. Urticária: 1, -, -, -. Odor anormal da pele: -, -, 2, -. Sistema digestivo: Boca seca: 84, 17, 63, 16. Prisão de ventre: 47, 11, 22, 9. Náusea: 33, 14, 9, 11. Dispepsia: 22, 10, 13, 2. Diarréia: 13, 9, 7, 5. Anorexia: 12, -, 22, 2. Dor abdominal: 11, 9, 13, 16. Vômito: 7, 2, 7, -. Flatulência: 6, 3, -, 2. Desordem dentária: 5, -, -, -. Distúrbio gastrointestinal: 2, -, -, 2. Disfagia: 2, -, -, -. Esofagite: 1, -, -, -. Eructação: -, -, 2, 2. Estomatite ulcerativa: -, -, 2, -. Corpo como um todo: Fadiga, 39, 18, 35, 9. Aumento de peso: 18, 1, 2, -. Flushing: 8, -, 7, -. Ondas de calor: 5, -, 2, -. Dor no peito: 4, 4, 7, -. Febre: 4, -, 2, 7. Alergia: 3, 3, 7, 5. Dor: 3, 2, 4, 2. Edema local: 2, 4, -, -. Arrepios: 2, 1, -. Redução de peso: -, -, 7, -. Inflamação na orelha: -, -, 4, 5. Astenia: -, -, 2, -. Halitose: -, -, 2, -. Sistema cardiovascular: Hipotensão postural: 6, -, 4, -. Palpitação: 4, 2, 4, -. Taquicardia: 4, -, 2, -. Síncope: -, -, 2, -. Sistema respiratório: Faringite: 14, 9, -, 5. Rinite: 12, 10, 7, 9. Sinusite: 6, 4, 2, 5. Tosse: 6, 6, 4, 5. Broncoespasmo: 2, -, 7, 2. Epistaxe: 2, -, -, 2. Dispnéia: -, -, 2, -. Laringite: -, 1, 2, -. Sistema Urogenital. Pacientes masculinos e femininos combinados. Distúrbio de micção: 14, 2, 4, 2. Infecção do trato urinário: 6, 1, -, -. Frequência de micção: 5, 3, -, -. Retenção urinária: 2, -, 7, -. Disúria: 2, 2, -, -. Cistite: 2, -, -, -. Somente pacientes do sexo feminino: (N = 182), (N = 167), (N = 10), (N = 21). Dismenorreia: 12, 14, 10, 10. Aleitamento (não puerperal): 4, -, -, -. Transtorno menstrual: 4, 2, -, -. Vaginite: 2, -, -, -. Leucorréia: 2, -, -, -. Aumento da mama: 2, -, -, -. Dor no peito: 1, -, -, -. Amenorréia: 1, -, -, -. Somente pacientes do sexo masculino: (N = 140), (N = 152), (N = 36), (N = 23). Falha na ejaculação: 42, 2, 6, -. Impotência: 20, 3, -, -. Sentidos Especiais: Visão anormal: 18, 4, 7, 2. Perversão do sabor: 8, -, 4, -. Zumbido: 6, -, 4, -. Lacrimação anormal: 3, 2, -, -. Midríase: 2, -, -, -. Conjuntivite: 1, -, -, -. Anisocoria: -, -, 2, -. Blefarospasmo: -, -, 2, -. Alergia ocular: -, -, 2, -. Desordem vestibular: -, -, 2, 2. Músculo-esquelético: Mialgia: 13, 9, -, -. Dor nas costas: 6, 6, -, -. Artralgia: 3, 5, -, -. Fraqueza muscular: 1, -, 2, -. Hemic e Linfático: púrpura: 3, -, -, -. Anemia: -, -, 2, 2. Metabólico e Nutritivo: Sede: 2, 2, -, 2. * Eventos relatados por pelo menos 1% dos pacientes com Anafranil estão incluídos. Outros eventos observados durante a avaliação de pré-comercialização do Anafranil. Durante o teste clínico nos EUA, doses múltiplas de Anafranil foram administradas a aproximadamente 3600 indivíduos. Eventos adversos associados a essa exposição foram registrados por investigadores clínicos, utilizando terminologia de sua própria escolha. Consequentemente, não é possível fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que apresentam eventos adversos sem antes agrupar tipos semelhantes de eventos indesejáveis em um número menor de categorias de eventos padronizados. Nas tabulações a seguir, um dicionário de terminologia da Organização Mundial da Saúde foi usado para classificar os eventos adversos relatados. As frequências apresentadas representam, portanto, a proporção dos 3525 indivíduos expostos ao Anafranil que experimentaram um evento do tipo citado em pelo menos uma ocasião ao receber o Anafranil. Todos os eventos estão incluídos, exceto aqueles já listados na tabela anterior, os relatados em termos tão gerais que não são informativos e aqueles em que a associação com o medicamento era remota. É importante enfatizar que, embora os eventos relatados tenham ocorrido durante o tratamento com Anafranil, eles não foram necessariamente causados por ele. Os eventos são categorizados por sistema corporal e listados em ordem decrescente de frequência, de acordo com as seguintes definições: eventos adversos frequentes são aqueles que ocorrem em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes; eventos adversos infrequentes são aqueles que ocorrem em 1/100 a 1/1000 pacientes; eventos raros são aqueles que ocorrem em menos de 1/1000 pacientes. Corpo como um todo - edema geral pouco frequente, maior suscetibilidade à infecção, mal-estar. Edema raro e dependente, síndrome de abstinência. Sistema Cardiovascular - ECG anormal pouco frequente, arritmia, bradicardia, parada cardíaca, extra-sístoles, palidez. - Aneurisma raro, flutter atrial, bloqueio de ramo, insuficiência cardíaca, hemorragia cerebral, bloqueio cardíaco, infarto do miocárdio, isquemia miocárdica, isquemia periférica, tromboflebite, vasoespasmo, taquicardia ventricular. Sistema Digestivo - Função hepática anormal

pouco frequente, sangue nas fezes, colite, duodenite, úlcera gástrica, gastrite, refluxo gastroesofágico, gengivite, glossite, hemorróidas, hepatite, saliva aumentada, síndrome do intestino irritável, úlcera péptica, hemorragia retal, ulceração da língua, dente cárie. - Queilite rara, enterite crônica, fezes descoloridas, dilatação gástrica, sangramento gengival, soluço, obstrução intestinal, edema oral / faríngeo, íleo paralítico, aumento da glândula salivar. Sistema Endócrino - Hipotireoidismo infreqüente. Raros, ginecomastia, hipertireoidismo. Sistema Hêmico e Linfático - Infreqüente-linfadenopatia. Reação rara-leucemóide, distúrbio semelhante ao linfoma, depressão da medula. Desordem metabólica e nutricional - desidratação infreqüente, diabetes mellitus, gota, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalemia. Intolerância a gorduras raras, glicosúria. Sistema músculo-esquelético - infreqüente - artrose. Distonia rara, exostose, erupção cutânea com lúpus eritematoso, hematomas, miopatia, miosite, poliarterite nodosa, torcicolo. Sistema Nervoso - Pensamento anormal freqüente, vertigem. Coordenação anormal pouco frequente, EEG anormal, marcha anormal, apatia, ataxia, coma, convulsões, delírio, ilusão, discinesia, disfonia, encefalopatia, euforia, euforia, distúrbio extrapiramidal, alucinações, hostilidade, hiperinesia, alucinações hipnagógicas, hipocinesia, câibras nas pernas, reação maníaca, neuralgia, paranóia, distúrbio fóbico, psicose, distúrbio sensorial, sonambulismo, estímulo, ideação suicida, tentativa de suicídio, ranger de dentes. Síndrome antinucinérgica rara, afasia, apraxia, catalepsia, síndrome colinérgica, coreoatetose, espasmo generalizado, hemiparesia, hiperestesia, hiperreflexia, hipoestesia, ilusão, controle de impulso prejudicado, indecisão, mutismo, neuropatia, paralisia dos nistágenos, crise oculogênica, oculofonia, estupor, suicídio. Sistema respiratório - infreqüentes - bronquites, hiperventilação, aumento de expectoração, pneumonia. -Cianose rara, hemoptise, hipoventilação, laringismo. Pele e anexos - Alopecia, celulite, cisto, eczema, erupção cutânea eritematosa, prurido genital, erupção maculopapular, reação de fotossensibilidade, psoríase, erupção cutânea pustular, descoloração da pele. - Cloasma raro, foliculite, hipertricose, piloereção, seborreia, hipertrofia da pele, ulceração da pele. Sentidos especiais - Acomodação anormal pouco frequente, surdez, diplopia, dor de ouvido, dor nos olhos, sensação de corpo estranho, hiperacusia, parosmia, fotofobia, esclerite, perda de sabor. -Farite rara, cromatopsia, hemorragia conjuntival, exoftalmia, glaucoma, queratite, distúrbio do labirinto, cegueira noturna, distúrbio da retina, estrabismo, defeito no campo visual. Sistema Urogenital - Endometriose infreqüente, epididimite, hematúria, noctúria, oligúria, cisto ovariano, dor perineal, poliúria, distúrbio prostático, cálculo renal, dor renal, distúrbio uretral, incontinência urinária, hemorragia uterina, hemorragia vaginal. Albuminúria rara, anorgasmia, ingurgitamento mamário, fibroadenose mamária, displasia cervical, hiperplasia endometrial, ejaculação precoce, pielonefrite, pirúria, cisto renal, inflamação uterina, distúrbio vulvar. Experiência pós-comercialização. A seguinte reação adversa ao medicamento foi relatada durante o uso pós-aprovação de Anafranil. Como essa reação é relatada voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a frequência. Distúrbios oculares - glaucoma de ângulo fechado. Distúrbios do sistema imunológico - erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Distúrbios do metabolismo e da nutrição - Hiponatremia. Distúrbios endócrinos - Síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH).

METADONA

ANVISA: Os maiores riscos envolvidos com a utilização de metadona, bem como com outros analgésicos entorpecentes são a depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque, tendo também ocorrido parada cardíaca. As reações adversas mais frequentemente observadas incluem delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração. Estes efeitos parecem ser mais pronunciados em pacientes ambulatoriais e naqueles que não estão sofrendo de dor grave. Para estes pacientes recomendam-se doses menores. Algumas reações adversas, em pacientes

ambulatoriais, podem ser diminuídas se o paciente estiver deitado. Outras reações adversas incluem: Sistema Nervoso Central: euforia, disforia, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Gastrointestinais: boca seca, glossite, anorexia, constipação e espasmo do trato biliar e dor abdominal. Cardiovasculares: rubor da face, arritmias, cardiomiopatia, ECG anormal, extra-sístole, hipotensão, flebite, prolongamento do intervalo QT, taquicardia, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope. Geniturinários: retenção urinária, efeito anti-diurético, redução da libido e/ou potência e amenorreia. Alérgicos: prurido, urticária, edema, outras erupções na pele e, raramente, urticária hemorrágica. Hematológicos: trombocitopenia reversível foi descrita em paciente viciado em narcótico, com hepatite crônica. Além disso, dor no local da injeção, irritação local do tecido e endurecimento após injeção subcutânea, particularmente quando a mesma é repetida. Metabolismo: hipocalemia, hipomagnesemia, ganho de peso. Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória. **Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA:

Os efeitos adversos da metadona são geralmente os mesmos que os do tratamento com outros opioides. Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas e vômitos, que são observados em aproximadamente 20% dos doentes. O efeito adverso mais grave da metadona é a depressão respiratória, que pode surgir durante a fase de estabilização. Ocorreram apneia, choque e paragem cardíaca. As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência por ordem de diminuição de gravidade, de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Classes de Sistemas de Órgãos: frequentes ($\geq 1/10$), muito frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Doenças do sangue e do sistema linfático foi notificada: trombocitopenia reversível em doentes dependentes de opioides com hepatite crônica. Doenças do metabolismo e da nutrição: retenção de líquidos, anorexia, hipocalemia, hipomagnesemia. Perturbações do foro psiquiátrico: euforia, alucinações, disforia, agitação, insônia, desorientação, diminuição da libido. Doenças do sistema nervoso: sedação, cefaleia, síncope. Afeções oculares: visão turva, miose. Afeções do ouvido e do labirinto: vertigens. Cardiopatias foram notificados: bradicardia, palpitações, casos de prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes, especialmente e com elevadas doses de metadona. Vasculopatias rubor facial: hipotensão. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: edema, pulmonar, depressão, respiratória. Doenças gastrointestinais: náuseas, vômitos, obstipação xerostomia, glossite. Afeções hepatobiliares: discinesia da vesícula biliar. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea transitória, sudorese, prurido, urticária, outras erupções cutâneas e, em casos muito raros, urticária hemorrágica. Doenças renais e urinárias: retenção urinária e efeito anti-diurético. Doenças dos órgãos genitais e da mama: potência reduzida e amenorreia. Perturbações gerais e alterações no local de administração: fadiga, edema das extremidades inferiores, astenia, edema. Exames complementares de diagnóstico: aumento de peso. Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Fax: + 351 21 798 73 97. Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.**

FDA:

As seguintes reações adversas graves são descritas ou descritas em mais detalhes em outras seções: Dependência, abuso e uso indevido [consulte Avisos e precauções (5.1)],

Depressão respiratória ameaçadora da vida [consulte Avisos e precauções (5.2)], Prolongamento do intervalo QT [consulte Avisos e precauções (5.3)], Síndrome de abstinência de opioides neonatal [consulte Avisos e precauções (5.4)], Interações com benzodiazepínicos e outros depressores do SNC [consulte Avisos e precauções (5.6)], Síndrome da serotonina [consulte Avisos e precauções (5.8)], Insuficiência adrenal [consulte Avisos e precauções (5.9)], Hipotensão grave [consulte Avisos e precauções (5.10)], Reações adversas gastrointestinais [consulte Avisos e precauções (5.12)], Convulsões [consulte Avisos e precauções (5.13)], Retirada [consulte Avisos e precauções (5.14)]. As seguintes reações adversas associadas ao uso de metadona foram identificadas em estudos clínicos ou pós-comercialização relatórios. Como algumas dessas reações foram relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Os principais riscos da metadona são a depressão respiratória e, em menor grau, a hipotensão arterial sistêmica. Respiratório: parada, choque, parada cardíaca e morte. As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, tontura, sedação, náusea, vômito e suando. Esses efeitos parecem ser mais proeminentes em pacientes ambulatoriais e naqueles que não sofrem dor intensa. Nesses indivíduos, doses mais baixas são recomendáveis. Outras reações adversas incluem o seguinte: Corpo como um todo: astenia (fraqueza), edema, dor de cabeça. Cardiovasculares: arritmias, ritmos biginais, bradicardia, cardiomiopatia, anormalidades no ECG, extra-sístoles, rubor, insuficiência cardíaca, hipotensão, palpitações, flebite, prolongamento do intervalo QT, síncope, inversão da onda T, taquicardia, torsades de pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular. Sistema Nervoso Central: agitação, confusão, desorientação, disforia, euforia, insônia, alucinações, convulsões, distúrbios visuais. Endócrino: hipogonadismo, diminuição da testosterona. Gastrointestinal: dor abdominal, anorexia, espasmo do trato biliar, constipação, boca seca, glossite. Hematológico: trombocitopenia reversível foi descrita em dependentes de opióides com hepatite crônica. Metabólico: hipocalemia, hipomagnesemia, ganho de peso Renal: efeito antidiurético, retenção urinária ou hesitação. Reprodutiva: amenorréia, libido e/ou potência reduzidas, volume ejaculado reduzido, vesícula seminal reduzida e próstata secreções, diminuição da motilidade espermática, anormalidades na morfologia espermática Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória. Pele e tecido subcutâneo: prurido, urticária, outras erupções cutâneas e raramente urticária hemorrágica. Hipersensibilidade: Anafilaxia foi relatada com ingredientes contidos em DOLOPHINE Tablets. Síndrome de serotonina: Foram relatados casos de síndrome de serotonina, uma condição potencialmente fatal. Uso concomitante de opioides com drogas serotoninérgicas. Insuficiência adrenal: Foram relatados casos de insuficiência adrenal com o uso de opioides, mais frequentemente após maior de um mês de uso. Deficiência de andrógeno: Ocorreram casos de deficiência de andrógeno com o uso crônico de opioides. Farmacologia (12.2)].

AMANTADINA

ANVISA: Os eventos adversos da amantadina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir: Reação comum, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%): náuseas, tontura e instabilidade, distúrbios do início e da manutenção do sono (insônias), episódios depressivos, irritabilidade e mau humor, alucinações, confusão, anorexia, boca seca, constipação, ataxia não especificada, edema (de membros inferiores), *livedo reticularis* (afecções da pele e do tecido celular subcutâneo, não especificado), hipotensão ortostática, cefaleia, sonolência, nervosismo, pesadelos, agitação e inquietação, diarreia (alteração do hábito intestinal) e fadiga. Reação incomum, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%): insuficiência cardíaca congestiva, transtornos mentais e comportamentais, retenção urinária, dispneia, eritema e erupções cutâneas não especificadas, vômitos, astenia, transtornos do humor, amnésia, transtornos hipercinéticos, valor elevado da pressão arterial sem o diagnóstico de hipertensão, diminuição da libido e alterações visuais, incluindo opacidade da córnea, edema de córnea, visão subnormal de ambos os olhos e neurite óptica. Reação rara, > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%): convulsões,

leucopenia (transtornos não especificados dos glóbulos brancos), neutropenia, eczema e ideação suicida. Outras reações adversas já relatadas incluem: Sistema Nervoso Central: coma, estupor, transtorno delirante, hipocinesia, contratura de músculo, distúrbio agressivo, reações paranoides e transtornos de humor, movimentos involuntários anormais, anormalidades da marcha e da mobilidade, parestesias cutâneas, tremores e eletroencefalograma anormal. A interrupção abrupta do tratamento pode desencadear alguns desses sintomas. Cardiovascular e respiratório: insuficiência respiratória aguda, edema agudo de pulmão, respiração ofegante, parada cardíaca, anormalidades do batimento cardíaco, hipotensão, taquicardia. Outras: disfagia, leucocitose, agranulocitose, ceratite, midríase (anomalias da função pupilar), prurido, síndrome maligna neuroléptica, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, edema e febre. Alterações laboratoriais: anormalidades dos níveis de enzimas séricas (CPK, fosfatase alcalina, DHL, gama glutamil transferase, ALT, AST) e achado anormal de exame químico do sangue, não especificado (elevações nas concentrações de bilirrubinas e creatinina séricas). **Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA: A PARKADINA é normalmente bem tolerada. Alguns efeitos adversos são semelhantes aos produzidos pelos fármacos anticolinérgicos: alterações de humor, vertigens, nervosismo, incapacidade de concentração, ataxia, insônia, letargia, visão turva, retenção urinária, secura de boca, hipomobilitidade gastrointestinal. Estes sintomas são, normalmente, moderados e ocorrem no início da terapêutica, sendo reversíveis com a paragem da mesma.

FDA: As reações adversas relatadas com mais frequência na dose recomendada de SYMMETREL (510%) são: náusea, tontura (tontura) e insônia. As reações adversas relatadas com menos frequência (1-5%) são: depressão, ansiedade e irritabilidade, alucinações, confusão, anorexia, boca seca, constipação, ataxia, livedo reticular, edema periférico, hipotensão ortostática, dor de cabeça, sonolência, nervosismo, anormalidade dos sonhos, agitação, nariz seco, diarreia e fadiga. As reações adversas que ocorrem com pouca frequência (0,1-1%) são: insuficiência cardíaca congestiva, psicose, retenção urinária, dispnéia, erupção cutânea, vômito, fraqueza, fala arrastada, euforia, anormalidade de pensamento, amnésia, hipercinesia, hipertensão, diminuição da libido e distúrbios visuais, incluindo opacidade subepitelial pontual ou outra opacidade da córnea, edema da córnea, diminuição da acuidade visual, sensibilidade à luz e paralisia do nervo óptico. As reações adversas raras (inferiores a 0,1%) são: casos de convulsão, leucopenia, neutropenia, dermatite eczematoide, episódios oculogênicos, tentativa de suicídio, suicídio e ideação suicida (consulte AVISOS). Outras reações adversas relatadas durante a experiência pós-comercialização com o uso de SYMMETREL incluem: Sistema Nervoso/Psiquiátrico: coma, estupor, delírio, hipocinesia, hipertonía, delírios, comportamento agressivo, reação paranóica, reação maníaca, contrações musculares involuntárias, alterações da marcha, parestesia, alterações no EEG e tremor. A descontinuação abrupta também pode precipitar delírio, agitação, delírios, alucinações, reação paranóica, estupor, ansiedade, depressão e fala arrastada; Cardiovascular: parada cardíaca, arritmias incluindo arritmias malignas, hipotensão e taquicardia; Respiratório: insuficiência respiratória aguda, edema pulmonar e taquipnéia; Gastrointestinal: disfagia; Hematológico: leucocitose; agranulocitose. Sentidos Especiais: queratite e midríase; Pele e anexos: prurido e diaforese; Diversos: síndrome maligna dos neurolépticos (consulte ADVERTÊNCIAS), reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, edema, febre, jogos patológicos, aumento da libido, incluindo hiperssexualidade e sintomas de controle de impulsos.

DOXEPINA

ANVISA: -

EMA: -

FDA: NOTA: Algumas das reações adversas mencionadas abaixo não foram relatadas especificamente com uso do SINEQUAN. No entanto, devido às semelhanças farmacológicas estreitas entre os tricíclicos, as reações devem ser consideradas ao prescrever SINEQUAN (doxepin HCl). Efeitos anticolinérgicos: boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária foram relatado. Se eles não desaparecem com a terapia continuada ou se tornam graves, pode ser necessário reduzir a dosagem. Efeitos no sistema nervoso central: a sonolência é o efeito colateral mais comum. Este tende a desaparecer à medida que a terapia é continuada. Outros efeitos colaterais relatados com pouca frequência no SNC são: confusão, desorientação, alucinações, dormência, parestesias, ataxia, extrapiramidal. Sintomas: convulsões, discinesia tardia e tremor. Cardiovascular: Efeitos cardiovasculares, incluindo hipotensão, hipertensão e taquicardia foram relatados ocasionalmente. Alérgico: Ocorreram ocasionalmente erupções cutâneas, edema, fotosensibilização e prurido. Hematológico: Eosinofilia foi relatada em alguns pacientes. Houve ocasionalmente relatos de depressão da medula óssea que se manifestam como agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e púrpura. Gastrointestinal: Náusea, vômito, indigestão, distúrbios do paladar, diarreia, anorexia e estomatite aftosa foram relatados. (Veja efeitos anticolinérgicos). Endócrino: aumento ou diminuição da libido, inchaço testicular, ginecomastia nos homens, aumento dos seios e galactorréia na mulher, aumento ou diminuição dos níveis de açúcar no sangue e síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético foram relatados com administração tricíclica. Outros: Tontura, zumbido, ganho de peso, sudorese, calafrios, fadiga, fraqueza, rubor, icterícia, alopecia, dor de cabeça, exacerbação da asma e hiperpirexia (em associação com clorpromazina) foram ocasionalmente observados como efeitos adversos. Sintomas de abstinência: A possibilidade de desenvolvimento de sintomas de abstinência em caso de deve-se ter em mente a interrupção do tratamento após administração prolongada de SINEQUAN. Estes não são indicativos de dependência e a retirada gradual do medicamento não deve causar esses sintomas.

COLCHICINA

ANVISA: Os eventos adversos da colchicina são apresentados a seguir, em ordem decrescente de frequência, embora algumas não estejam bem definidas: Muito comuns (>10%): Gastrointestinais: diarreia, vômitos, náuseas, cólicas, dor abdominal. Comuns (> 1% e < 10%): Sistema nervoso central: fadiga, cefaleia. Endócrinos e metabólicos: gota. Respiratório: dor faringolaríngea. Incomuns (>0,1 % e < 1%): Alopecia, depressão medular, dermatite, coagulação intravascular disseminada, hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade, aumento da creatina fosfoquinase (CPK), intolerância à lactose, mialgia, miastenia, oligospermia (reversível com a interrupção do tratamento), púrpura, rabdomiólise, doença neuromuscular tóxica, neutropenia, leucopenia e azoosperma. **Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA: Gastrointestinais: Muito frequentes: Diarreias, náuseas, vômitos (até 80% dos doentes). Podem ser os primeiros sinais de sobredosagem. É necessário então diminuir as doses ou mesmo parar com o tratamento. Frequentes: Hemorragia gastrointestinal (no caso de sobredosagem). Hematológicos: Raros: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplástica. Neuromusculares: Raros: Neuropatia periférica. Miopatia. Distúrbios neuromiopáticos, os quais são reversíveis com a paragem do tratamento. Renais: Frequentes: Alteração da função renal (no caso de sobredosagem). Hepáticos: Raros:

Alteração da função hepática. Desconhecido: Hepatotoxicidade. Cutâneos: Pouco frequentes: Urticária e erupções morbiliformes. Raros: Alopecia. Outros: Muito raros: Azoospermia. Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao **INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 71 40. Fax: + 351 21 798 73 97. Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt**

FDA:

Profilaxia das crises de gota. A reação adversa mais comumente relatada em ensaios clínicos de colchicina para a profilaxia da gota foi diarreia. Tratamento de crises de gota. As reações adversas mais comuns relatadas no ensaio clínico com COLCRYS para tratamento de crises de gota foram diarreia (23%) e dor faringolaríngea (3%). FMF. Os efeitos adversos do trato gastrointestinal são os efeitos colaterais mais frequentes em pacientes que iniciam o COLCRYS, geralmente apresentando-se em 24 horas e ocorrendo em até 20% dos pacientes que recebem doses terapêuticas. Os sintomas típicos incluem cólicas, náuseas, diarreia, dor abdominal e vômitos. Esses eventos devem ser vistos como limitantes da dose se forem graves, pois podem anunciar o início de uma toxicidade mais significativa.

6.1 Experiência em ensaios clínicos em gota. Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas e controladas, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outra droga e podem não prever as taxas observadas em uma população mais ampla de pacientes na prática clínica. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes com surto de gota, ocorreram reações adversas gastrointestinais em 26% dos pacientes que usaram a dose recomendada (1,8 mg durante uma hora) de COLCRYS, em comparação com 77% dos pacientes que tomaram um medicamento não recomendado. alta dose (4,8 mg em seis horas) de colchicina e 20% dos pacientes que receberam placebo. A diarreia foi o evento adverso gastrointestinal relacionado ao medicamento mais comumente relatado. Conforme mostrado na Tabela 3, a diarreia está associada ao tratamento com COLCRYS. Diarreia era mais provável de ocorrer em pacientes que tomavam o regime de doses altas do que o regime de doses baixas. Diarreia grave ocorreu em 19% e vômito ocorreu em 17% dos pacientes que tomaram o regime de colchicina em altas doses não recomendado, mas não ocorreram no regime COLCRYS de baixa dose recomendado. Tabela 3. Número (%) de pacientes com pelo menos um tratamento adverso emergente relacionado ao medicamento. Evento com incidência de ≥2% de pacientes em qualquer grupo de tratamento. Classe de órgãos do sistema MedDRA Termo preferencial MedDRA. COLCRYS. Dose: Alto (N = 52) n (%), Baixo (N = 74) n (%), Placebo (N = 59) - n (%). Número de pacientes com pelo menos um TEAE relacionado a medicamentos: 40 (77%), 27 (37%), 16 (27%). Problemas gastrointestinais: 40 (77%), 19 (26%), 12 (20%). Diarreia: 40 (77%), 17 (23%), 8 (14%). Náusea: 9 (17%), 3 (4%), 3 (5%). Vômito: 9 (17%), 0 0%, 0 0%. Desconforto abdominal: 0 0%, 0 0%, 2 (3%). Distúrbios gerais e condições do local de administração: 4 (8%), 1 (1%), 1 (2%). Fadiga: 2 (4%), 1 (1%), 1 (2%). Distúrbios metabólicos e nutricionais: 0 0%, 3 (4%), 2 (3%). Gota: 0 0%, 3 (4%), 1 (2%). Distúrbios do sistema nervoso: 1 (2%), 1 (1,4%), 2 (3%). Dor de cabeça: 1 (2%), 1 (1%), 2 (3%). Distúrbios do mediastino torácico respiratório: 1 (2%), 2 (3%), 0 0%. Dor faringolaríngea: 1 (2%), 2 (3%), 0 0%.

6.2 Experiência pós-comercialização. As manifestações tóxicas graves associadas à colchicina incluem mielossupressão, coagulação intravascular disseminada e lesão de células nos sistemas nervoso renal, hepático, circulatório e nervoso central. Estes ocorrem com mais frequência com acúmulo excessivo ou superdosagem [ver Superdosagem (10)]. As seguintes reações adversas foram relatadas com colchicina. Estes têm sido geralmente reversíveis após a interrupção temporária do tratamento ou a redução da dose de colchicina. Neurológico: neuropatia sensorial motora. Dermatológico: alopecia, erupção cutânea maculopapular, púrpura, erupção cutânea Digestivo: cólicas abdominais, dor

abdominal, diarreia, intolerância à lactose, náusea, vômito. Hematológico: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica. Hepatobiliar: AST elevado, ALT elevado. Músculo-esquelético: miopatia, CPK elevado, miotonia, fraqueza muscular, músculo, dor, rabdomiólise. Reprodutiva: azoospermia, oligospermia.

TAPENTADOL

ANVISA: -

EMA: Nos estudos controlados com placebo realizados com Palexia retard, os efeitos indesejáveis verificados foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram gastrointestinais e do sistema nervoso central (náuseas, tonturas, obstipação, cefaleias e sonolência). A tabela abaixo apresenta as reações adversas que foram identificadas nos ensaios clínicos realizados com Palexia retard e após a comercialização. Estão indicadas por classe e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10000$), desconhecidos (nao pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). REACOES ADVERSAS. Classes de Frequência. Sistemas de Órgãos. Muito frequentes, frequentes, pouco frequentes, Raras. Doenças do sistema imunitário: Hipersensibilidade ao Medicamento* Doenças do metabolismo e da nutrição: Diminuição do apetite, Diminuição do peso. Perturbações do foro psiquiátrico: Ansiedade, Humor depressivo, Perturbações do sono, Nervosismo, Inquietação, Desorientação, Estado confessional, Agitação, Perturbações da percepção, Sonhos estranhos, Humor eufórico, Dependência, Perturbações do raciocínio. Doenças do sistema nervoso: Tonturas, Sonolência, Cefaleias. Perturbações na atenção: Tremor, Contrações musculares involuntárias, Nível de consciência diminuído, Perturbações na memória, Perturbações mentais, Síncope, Sedação, Perturbações do equilíbrio, Disartria, Hipoestesia, Parestesia, Convulsões, Pre-síncope, Perturbações da coordenação. Afecções oculares: Perturbações visuais. Cardiopatias: Aumento da frequência cardíaca, Diminuição da frequência cardíaca, Palpitações. Vasculopatias: Rubor, Diminuição da tensão arterial. Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Dispneia, Depressão, respiratória, Doenças gastrintestinais: Náuseas, Vômitos, Diarreia, Desconforto abdominal, Esvaziamento gástrico deficiente, Obstipação, Dispepsia. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Prurido, Hiperhidrose, Erupção cutânea, Urticaria. Doenças renais e urinarias: Hesitação urinaria, Poliaquiuria. Doenças dos órgãos genitais e da mama: Disfunção sexual. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Astenia, Fadiga, Sensação de alteração da temperatura do corpo, Secura das mucosas, Edema, Síndrome de privação do fármaco, Perturbações da sensação, Irritabilidade, Sensação de embriaguez, Sensação de relaxamento* Após a comercialização foram notificados acontecimentos raros de angioedema, anafilaxia e choque anafilático. Os ensaios clínicos realizados com Palexia retard com exposição dos doentes até 1 ano, revelaram poucos indícios de sintomas de privação após a suspensão abrupta do fármaco, sintomas esses que, quando ocorreram, foram geralmente classificados como ligeiros. Porém, os clínicos devem ficar atentos a eventuais sintomas de privação (ver secção 4.2) e, caso ocorram, tratar os doentes em conformidade. O risco de ideação suicida e suicídios cometidos e superior em doentes que sofrem de dor crónica. Adicionalmente, substancias com uma influência pronunciada no sistema monoaminérgico tem sido associada a um aumento do risco de suicídios em doentes que sofrem de depressão, especialmente no início do tratamento. Os dados do tapentadol provenientes dos ensaios clínicos e dos relatórios de pós-comercialização nao evidenciam um aumento do risco. Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento e importante, uma vez que permite uma monitorização continua da relação beneficio-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa.**

Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

FDA:

As seguintes reações adversas são discutidas ou descritas em mais detalhes em outras seções: Dependência, abuso e uso indevido [consulte Avisos e precauções (5.1)], Depressão respiratória com risco de vida [consulte Avisos e precauções (5.3)], Síndrome de abstinência de opioides neonatal [consulte Avisos e precauções (5.4)], Interações com benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC [consulte Avisos e precauções (5.5)], Síndrome da serotonina [consulte Avisos e precauções (5.7)], Insuficiência adrenal [consulte Avisos e precauções (5.8)], Hipotensão grave [consulte Avisos e precauções (5.9)], Reações adversas gastrointestinais [consulte Avisos e precauções (5.11)], Convulsões [consulte Avisos e precauções (5.12)], Retirada [consulte Avisos e precauções (5.13)], 6.1 Experiência em ensaios clínicos. Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observados nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparados diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática. Com base em dados de nove estudos de Fase 2/3 que administraram doses múltiplas (sete controle controlado por placebo e/ou ativo, um controle não controlado e um controle ativo de fase 3) as reações adversas mais comuns (relatadas por $\geq 10\%$ em qualquer dose de NUCYNTA comprimidos) grupo) foram: náusea, tontura, vômito e sonolência. Os motivos mais comuns de descontinuação devido a reações adversas nos estudos descritos acima (relatado por $\geq 1\%$ em qualquer grupo de doses de comprimidos NUCYNTA) foram tonturas (2,6% vs. 0,5%), náusea (2,3% vs. 0,6%), vômito (1,4% vs. 0,2%), sonolência (1,3% vs. 0,2%) e dor de cabeça (0,9% vs. 0,2%) para pacientes tratados com NUCYNTA e placebo, respectivamente. Setenta e seis por cento dos pacientes tratados com NUCYNTA dos nove estudos apresentaram efeitos adversos eventos. Os comprimidos de NUCYNTA foram estudados em estudos de doses múltiplas, controlados por ativos ou por placebo, ou estudos não controlados (n = 2178), em estudos de dose única (n = 870), em extensão de estudo de rótulo aberto (n = 483) e nos estudos de fase 1 (n = 597). Destes, 2034 pacientes foram tratados com doses de 50 mg a 100 mg de comprimidos de NUCYNTA doseados a cada 4 a 6 horas. Os dados descritos abaixo refletem a exposição aos comprimidos de NUCYNTA em 3161 pacientes, incluindo 449 expostos por 45 dias. Os comprimidos de NUCYNTA foram estudados principalmente em placebo e em estudos controlados (n = 2266 em = 2944, respectivamente). A população tinha 18 a 85 anos (idade média de 46 anos), 68% eram do sexo feminino, 75% brancos e 67% no pós-operatório. A maioria dos pacientes receberam doses de 50 mg, 75 mg ou 100 mg de comprimidos NUCYNTA a cada 4 a 6 horas. Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com NUCYNTA em sete fases, 2/3 controlada por placebo e/ou oxicodona, uma não controlada e uma controlada por estudos clínicos de segurança da fase 3 de oxicodona. Classe Sistema/Órgão. Termo Preferido MedDRA. NUCYNTA 21 mg - 120 mg: (n = 2178) %.

Placebo: (n = 619) %.

Problemas gastrointestinais: Náusea 30%, 13%. Vômitos 18%, 4%. Constipação 8%, 3%. Boca seca 4%, <1%. Dispepsia 2%, <1%. Perturbações gerais e condições do local de administração: Fadiga 3%, <1%. Sentindo calor 1%, <1%. Infecções e infestações: Nasofaringite 1%, <1%. Vias respiratórias superiores: infecção 1%, <1%. Infecção do trato urinário: 1%, <1%. Metabolismo e nutrição: desordens: Diminuição do apetite 2%, 0%. Distúrbios do sistema nervoso: Tonturas 24%, 8%. Sonolência 15%, 3%. Tremor 1%, <1%. Letargia 1%, <1%. Distúrbios psiquiátricos: Insônia 2%, <1%. Estado confuso: 1%, 0%. Sonhos anormais: 1%, <1%. Ansiedade 1%, <1%. Pele e tecido subcutâneo: desordens: Prurido 5%, 1%. Hiperidrose 3%, <1%. Prurido generalizado 3%, <1%. Erupção cutânea 1%, <1%. Distúrbios vasculares: Liberação a quente 1%, <1%. As seguintes reações adversas a medicamentos ocorreram em menos de 1% dos pacientes tratados com NUCYNTA os dados de segurança combinados de nove estudos clínicos de Fase 2/3: Cardiopatias: frequência cardíaca aumentada, frequência cardíaca diminuída. Distúrbios oculares: distúrbios visuais. Distúrbios gastrointestinais: desconforto abdominal, comprometimento do esvaziamento gástrico. Perturbações gerais e alterações no local de administração: irritabilidade,

edema, abstinência síndrome, sentindo-se bêbado. Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade. Investigações: gama-glutamyltransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentou. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: contrações involuntárias dos músculos, sensação de peso. Perturbações do sistema nervoso: hipoestesia, parestesia, perturbação da atenção, sedação, disartria, nível de consciência deprimido, comprometimento da memória, ataxia, pré-síncope, síncope, coordenação anormal, convulsão. Distúrbios psiquiátricos: humor eufórico, desorientação, inquietação, agitação, nervosismo, pensando anormal. Distúrbios renais e urinários: hesitação urinária, polaciúria. Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: diminuição da saturação de oxigênio, tosse, dispnéia, depressão respiratória. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: urticária. Distúrbios vasculares: pressão arterial diminuída. Nos dados de segurança combinados, a incidência geral de reações adversas aumentou com o aumento dose de NUCYNTA comprimidos, assim como a porcentagem de pacientes com reações adversas de náusea, tonturas, vômitos, sonolência e prurido. 6.2 Experiência pós-comercialização. As seguintes reações adversas adicionais foram identificadas durante o uso pós-aprovação de tapentadol. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com exposição a drogas. Distúrbios gastrointestinais: diarreia. Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça. Transtornos psiquiátricos: alucinação, ideação suicida, ataques de pânico. Cardiopatias: palpitações. Síndrome de serotonina: Casos de síndrome de serotonina, uma condição potencialmente fatal, têm foram relatados durante o uso concomitante de opióides com drogas serotoninérgicas. Insuficiência adrenal: Foram relatados casos de insuficiência adrenal com o uso de opióides, mas geralmente após mais de um mês de uso. Anafilaxia: Anafilaxia foi relatada com ingredientes contidos em comprimidos NUCYNTA. Deficiência androgênica: Ocorreram casos de deficiência androgênica com o uso crônico de opióides [veja Farmacologia Clínica (12.2)].

AMITRIPTILINA

ANVISA: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroesofágico à redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfíria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca. **Em casos de efeitos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA: A maioria dos efeitos indesejáveis da amitriptilina são similares aos dos antidepressivos tricíclicos e resultam da sua ação antimuscarínica. - Doenças do sangue e do sistema linfático: depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia. Doenças endócrinas: Síndrome de secreção inadequada de ADH. Doenças do metabolismo e nutrição: alterações da glicemia, aumento do apetite, anorexia. Perturbações do foro psiquiátrico: confusão, delírio, perturbações da concentração, desorientação, ilusões alucinações, hipomania, mania, excitação, ansiedade, agitação, insônia, pesadelos, diminuição da libido. Foram notificados casos

de ideação/comportamento suicida durante o tratamento com ADT ou imediatamente após a sua descontinuação (ver secção 4.4.). A frequência não é conhecida. Doenças do sistema nervoso: insensibilidade, formigueiro, parestesias das extremidades, neuropatia periférica, descoordenação, ataxia, tremores, coma, convulsões, alterações dos padrões do EEG, disartria, tonturas, sonolência, cefaleias, perturbações da concentração, fraqueza, desorientação, delírio, agitação, sintomas extrapiramidais incluindo movimentos involuntários anormais e disquinesia tardia. Afeções oculares: olho seco, visão turva, perturbações da acomodação, aumento da pressão intraocular, midríase. Afeções do ouvido e do labirinto: zumbidos. Cardiopatias: síncope, taquicardia, palpitações, enfarte do miocárdio, arritmias, bloqueio cardíaco. Vasculopatias: hipotensão, hipotensão ortostática, hipertensão, acidente vascular cerebral. Doenças gastrointestinais: náuseas, mal-estar epigástrico, vômitos, estomatite, alteração do sabor, diarreia, tumefação das parótidas, língua preta, xerostomia, obstipação, íleo paralítico. Afeções hepatobiliares: raramente têm ocorrido casos de hepatite, incluindo alterações da função hepática, icterícia. Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: aumento da sudorese, rash, urticária, edema da face e da língua, alopecia, fotossensibilidade, prurido. Doenças renais e urinárias: retenção urinária, frequência urinária. Doenças dos órgãos genitais e da mama: tumefação testicular, ginecomastia, aumento do volume da mama, galactorreia, aumento ou diminuição da libido, impotência, disfunção sexual. Perturbações gerais e alterações no local de administração: fadiga, hipertermia. Exames Complementares e de diagnóstico: perda ponderal, aumento ponderal, prolongamento QT no eletrocardiograma (frequente). Na enurese: os efeitos secundários mais frequentes são sonolência e efeitos anticolinérgicos. Outros efeitos menos frequentes incluem sudorese moderada e prurido. Efeitos de classe: Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a tomar inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido. Notificação de suspeitas de reações adversas. A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt**

FDA:

Dentro de cada categoria, as seguintes reações adversas são listadas em ordem decrescente de gravidade. Incluído na lista, existem algumas reações adversas que não foram relatadas com este medicamento específico. Contudo, as semelhanças farmacológicas entre os antidepressivos tricíclicos requerem que cada uma das reações sejam consideradas quando a amitriptilina é administrada. Cardiovascular: infarto do miocárdio; acidente vascular encefálico; inespecífico; Alterações no ECG e alterações na condução AV; bloqueio cardíaco; arritmias; hipotensão, particularmente hipotensão ortostática; síncope; hipertensão; taquicardia; palpitação. SNC e Neuromuscular: Coma; convulsões; alucinações; delírios; estados de confusão; desorientação; incoordenação; ataxia; tremores; neuropatia periférica; dormência, formigamento e parestesias das extremidades; sintomas extrapiramidais incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia; disartria; concentração perturbada; excitação; ansiedade; insónia; inquietação; pesadelos; sonolência; tontura; fraqueza; fadiga; dor de cabeça; síndrome de ADH inadequado; secreção (hormônio antidiurético); zumbido; alteração no EEG padrões. Anticolinérgico: Íleo paralítico, hiperpirexia; retenção urinária, dilatação do trato urinário; Prisão de ventre; visão embaçada, distúrbio de acomodação, aumento da pressão ocular, midríase; boca seca. Alérgico: Erupção cutânea; urticária; fotossensibilização; edema de rosto e língua. Hematológico: depressão da medula óssea, incluindo agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia; púrpura; eosinofilia. Gastrointestinal: Raramente hepatite (incluindo alteração do fígado função e icterícia); náusea; sofrimento epigástrico; vômito; anorexia; estomatite; gosto peculiar; diarreia;

inchaço da parótida; língua preta. Endócrino: edema testicular e ginecomastia na região masculino; aumento dos seios e galactorrêia na mulher; aumento ou diminuição da libido; impotência; elevação e abaixamento dos níveis de açúcar no sangue. Outros: Alopecia; edema; ganho ou perda de peso; frequência urinária; aumento da transpiração. Sintomas de abstinência Após administração prolongada, interrupção abrupta do tratamento pode produzir náusea, dor de cabeça e mal-estar. Dosagem gradual. Foi relatado que a redução produz, dentro de duas semanas, sintomas transitórios, incluindo irritabilidade, inquietação e perturbação do sonho e do sono. Esses sintomas não são indicativos de dependência. Raro foram relatados casos de mania ou hipomania ocorrendo dentro de 2 a 7 dias após a interrupção da terapia crônica com antidepressivos tricíclicos. Relação causal desconhecida. Outras reações, relatadas sob circunstâncias em que uma relação causal não pôde ser estabelecida, são listadas para servir como informação de alerta aos médicos: Corpo como um todo: síndrome do lúpus (artrite migratória, ANA positivo e fator reumatóide). Digestivo: Insuficiência hepática, ageusia. Eventos adversos pós-comercialização. Síndrome semelhante à síndrome neuroléptica maligna (NMS) foi muito raramente relatado após o início ou aumento a dose de cloridrato de amitriptilina, com e sem concomitante medicamentos conhecidos por causar SMN. Os sintomas têm rigidez muscular, febre, alterações do estado mental, diaforese, taquicardia e tremor. Casos muito raros de síndrome da serotonina (SS) foram relatado com cloridrato de amitriptilina em combinação com outros medicamentos que tenham uma associação reconhecida com a SS.

MORFINA

ANVISA: Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Os maiores riscos com a morfina, assim como com os outros analgésicos opioides são depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração. Sistema Nervoso Central: euforia, desconforto, fraqueza, dor de cabeça, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais. Não foram relatadas concentrações de morfina no plasma que justificassem a mioclonia, razão pela qual seu papel na gênese deste sinal é questionado. Possivelmente seu surgimento é devido ao uso concomitante de outros fármacos, como antidepressivos, antipsicóticos e AINHs. São bem controladas com benzodiazepínicos (midazolam). Gastrointestinal: boca seca, anorexia, constipação e espasmo no trato biliar. Cardiovascular: rubor na face, bradicardia, palpitação, desmaio e síncope. Geniturinário: retenção urinária, efeito antidiurético e redução da libido e/ou impotência. Alérgico: prurido, urticária, outras erupções cutâneas, edema e raramente urticária hemorrágica. **Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

EMA: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$). Desconhecido (nao pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Doenças do sangue e do sistema linfático. Pouco frequentes: Foram notificadas anemia hemolítica e trombocitopenia em doentes tratados com apomorfina. Raros: Raramente ocorreu eosinofilia durante o tratamento com apomorfina, cloridrato hemi-hidratado. Doenças do sistema imunitário. Raros: Devido a presença de sódio, metabissulfito, podem ocorrer reações alérgicas (incluindo anafilaxia

e broncoespasmo). Perturbações do foro psiquiátrico. Muito frequentes: Alucinações. Frequentes: Ocorreram distúrbios neuropsiquiátricos (incluindo confusão ligeira transitória e alucinações visuais) durante a terapêutica com apomorfina, cloridrato hemihidratado. Desconhecido: Perturbações do controlo dos impulsos: Podem ocorrer casos de jogo patológico, aumento da libido, hiperssexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos, em doentes em tratamento com agonistas dopaminérgicos, incluindo apomorfina (ver secção 4.4). Agressividade, agitação. Doenças do sistema nervoso. Frequentes: Pode ocorrer sedação transitória com cada dose de apomorfina, cloridrato hemihidratado, no início da terapêutica; esta situação resolve-se após as primeiras semanas. A apomorfina está associada a sonolência. Também foram notificados casos de tonturas/atordoamento. Pouco frequentes: A apomorfina pode induzir discinesias durante os períodos “on”, que podem ser graves em certos casos e nalguns doentes podem resultar na cessação da terapêutica. A apomorfina tem sido associada a episódios de início súbito de sono (ver secção 4.4.). Desconhecido: Síncope. Cefaleias. Vasculopatias. Pouco frequentes: Hipotensão postural e observada com pouca frequência e é normalmente transitória (ver secção 4.4). Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Frequentes: Foram notificados bocejos durante a terapêutica com a apomorfina. Pouco frequentes: Foram notificados problemas respiratórios. Doenças gastrointestinais: Frequentes: Náuseas e vômitos, particularmente quando o tratamento com apomorfina é iniciado, normalmente como resultado da omissão da domperidona (ver secção 4.2). Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos. Pouco frequentes: Foram notificadas erupções cutâneas locais e generalizadas. Perturbações gerais e alterações no local de administração. Muito frequentes: A maioria dos doentes teve reações no local da administração, em particular com uso contínuo. Estas podem incluir nódulos subcutâneos, induracao, eritema, sensibilidade e paniculite. Também podem ocorrer muitas outras reações locais (como irritação, comichão, hematomas e dor). Pouco frequentes: Foram notificadas necrose e ulceração no local da administração. Desconhecido: Foi notificado edema periférico. Exames complementares de diagnóstico. Pouco frequentes: Foram notificados resultados positivos aos testes de Coombs em doentes tratados com apomorfina. Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contatos abaixo. INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos. Parque da Saude de Lisboa, Av. Brasil 53. 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 73 73. Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). Fax: + 351 21 798 73 97. Sítio da Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>. E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt**

FDA:

As seguintes reações adversas graves estão descritas em outra parte da rotulagem: Dependência, abuso e uso indevido [consulte Avisos e precauções (5.1)], Depressão respiratória com risco de vida [consulte Avisos e precauções (5.2)], Síndrome de abstinência de opióides neonatal [consulte Avisos e precauções (5.3)], Interações com benzodiazepínicos e outros depressores do SNC [ver Avisos e Precauções (5.4)], Insuficiência adrenal [consulte Avisos e precauções (5.7)], Hipotensão grave [consulte Avisos e precauções (5.8)], Reações adversas gastrointestinais [consulte Avisos e precauções (5.11)], Convulsões [consulte Avisos e precauções (5.12)], Retirada [consulte Avisos e precauções (5.13)], 6.1 Experiência em ensaios clínicos. Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversa observados nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparados diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e pode não refletir as taxas observadas na prática. ARYMO ER pode aumentar o risco de reações adversas graves, como as observadas com outros analgésicos opióides, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória, circulação, depressão, hipotensão ou choque [ver Sobredosagem (10)]. Reações mais frequentemente observadas. Em ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns com liberação prolongada de sulfato de morfina. As formulações foram constipação, tontura, sedação, náusea, vômito, sudorese,

disforia e humor eufórico. Alguns desses efeitos parecem ser mais proeminentes em pacientes ambulatoriais e naqueles experimentando dor intensa. Reações menos frequentemente observadas. Distúrbios cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, palpitações. Afecções oculares: deficiência visual, visão turva, diplopia, miose. Distúrbios gastrointestinais: boca seca, diarreia, dor abdominal, constipação, dispepsia. Perturbações gerais e alterações no local de administração: arrepios, sensação de anormalidade, edema, edema periférico, fraqueza. Afecções hepatobiliares: cólica biliar. Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: rigidez muscular, contração muscular. Distúrbios do sistema nervoso: pré-síncope, síncope, dor de cabeça, tremor, músculo descoordenado, movimentos, convulsão, aumento da pressão intracraniana, alteração do paladar, parestesia, nistagmo. Transtornos psiquiátricos: agitação, humor alterado, ansiedade, depressão, sonhos anormais, alucinação, desorientação, insônia. Distúrbios renais e urinários: retenção urinária, hesitação urinária, efeito antidiurético. Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: libido e / ou potência reduzidas. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: laringoespasma. Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: prurido, urticária, erupção cutânea. Distúrbios vasculares: rubor, hipotensão, hipertensão. 6.2 Experiência pós-marketing. As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de morfina formulações de liberação prolongada de sulfato. Como essas reações são relatadas voluntariamente de um população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Esses eventos incluem: amenorréia, astenia, broncoespasmo, estado confusional, hipersensibilidade ao medicamento, fadiga, hiperalgesia, hipertonia, íleo, aumento das enzimas hepáticas, obstrução intestinal, letargia, mal-estar, edema pulmonar, pensamento distúrbios, sonolência e vertigem. Síndrome de serotonina: Casos de síndrome de serotonina, uma condição potencialmente fatal, têm foram relatados durante o uso concomitante de opióides com drogas serotoninérgicas. Insuficiência adrenal: Foram relatados casos de insuficiência adrenal com o uso de opióides, mais geralmente após mais de um mês de uso. Anafilaxia: A anafilaxia foi relatada com ingredientes contidos no ARYMO ER. Deficiência androgênica: Ocorreram casos de deficiência androgênica com o uso crônico de opióides [veja Farmacologia Clínica (12.2)].

Fonte: Autor, 2020.

APÊNDICE B – Gestão de intoxicações apresentadas em fontes de informações oficiais sobre medicamentos regulamentadas pela ANVISA, EMA e FDA dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o *36TH ANNUAL REPORT*, publicado pela *American Association of Poison Control Centers (AAPCC)*, 2018.

FENTANIL

ANVISA: Sintomas e sinais. As manifestações da superdose da fentanila são uma extensão de suas ações farmacológicas, sendo o efeito mais grave a depressão respiratória. Tratamento para o manejo da depressão respiratória: as medidas imediatas incluem a remoção do adesivo de Durogesic® DTrans e o estímulo físico ou verbal do paciente. Estas ações podem ser seguidas pela administração de um antagonista opioide específico como a naloxona. A depressão respiratória subsequente a uma superdose pode exceder em duração ao efeito do antagonista opioide. O intervalo entre as doses intravenosas do antagonista deve ser cuidadosamente selecionado devido à possibilidade de renarcotização após a remoção do adesivo; a administração repetida ou a infusão contínua da naloxona pode ser necessária. A reversão do efeito narcótico pode desencadear em dor aguda e liberação de catecolaminas. Se o estado clínico do paciente exigir, deve-se estabelecer e manter a via aérea desobstruída, possivelmente através de intubação orofaríngea ou endotraqueal, respiração assistida ou controlada e administração de oxigênio, conforme apropriado. Devem ser mantidas a temperatura corporal adequada e a ingestão de líquidos. Se ocorrer hipotensão grave ou prolongada, a possibilidade de hipovolemia deve ser considerada e tratada adequadamente com reposição de fluidos parenterais. Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA: Sinais e sintomas. As manifestações de sobredosagem de alfentanilo são uma extensão das respectivas ações farmacológicas. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico é determinado principalmente pelo grau de depressão respiratória, que varia entre a bradipneia e a apneia. Tratamento Em caso de hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada conforme indicado. Deve ser utilizado um antagonista opioide específico, como a naloxona, conforme indicado para controlar a depressão respiratória. Isto não exclui a utilização de outras medidas mais imediatas. A depressão respiratória pode durar mais tempo do que o efeito do antagonista, pelo que podem ser necessárias doses adicionais deste último. Se a depressão respiratória estiver associada a rigidez muscular, pode ser necessário um agente intravenoso de bloqueio neuromuscular para facilitar a respiração assistida ou controlada. O doente deve ser cuidadosamente observado, devendo ser mantida a temperatura corporal e a ingestão de líquidos conforme adequado. Em caso de hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada a possibilidade de hipovolemia; se presente, deve ser controlada através da administração parentérica de líquidos conforme adequado.

FDA: Apresentação clínica: A sobredosagem aguda com ABSTRAL pode se manifestar por depressão respiratória, sonolência progredindo para estupor ou coma, flacidez do músculo esquelético, pele fria e úmida, pupilas contraídas e, em alguns casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, obstrução parcial ou completa das vias aéreas, ronco atípico e morte. Midríase acentuada em vez de miose pode ser observada com hipóxia em situações de overdose. Tratamento da sobredosagem: No caso de sobredosagem, as prioridades são o restabelecimento de uma via aérea patente e protegida e a instituição de ventilação assistida ou controlada, se necessário. Empregue outras medidas de apoio

(incluindo oxigênio e vasopressores) no tratamento do choque circulatório e edema pulmonar, conforme indicado. Parada cardíaca ou arritmias exigirão técnicas avançadas de suporte à vida. Os antagonistas dos opióides, naloxona ou nalmefeno, são antídotos específicos para a depressão respiratória resultante de overdose de opióides. Para depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa secundária à sobredosagem com fentanil, administre um antagonista dos opióides. Antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa, secundária à sobredosagem com fentanil. Como se espera que a duração da reversão opióide seja menor que a duração da ação do fentanil no ABSTRAL, monitore cuidadosamente o paciente até que a respiração espontânea seja restabelecida com segurança. Se a resposta a um antagonista opióide for abaixo do ideal ou apenas de natureza breve, administre antagonista adicional conforme indicado pelas informações de prescrição do produto. Num indivíduo fisicamente dependente de opióides, a administração da dose habitual recomendada do antagonista precipitará uma síndrome de abstinência aguda. A gravidade dos sintomas de abstinência experimentados dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado. Se for tomada uma decisão para tratar a depressão respiratória grave no paciente fisicamente dependente, a administração do antagonista deve ser iniciada com cuidado e por titulação com doses menores do que o habitual do antagonista.

TRANILCIPROMINA

ANVISA: Sintomas. Os sintomas que podem ser provocados por superdosagem são, geralmente, aqueles descritos no item Reações Adversas. Taquicardia, sudorese e hiperpirexia, com inquietação e excitação, são geralmente produzidas. Depressão, estupor ou coma podem estar presentes ou desenvolver-se. A pressão arterial pode estar elevada, mas hipotensão poderá sobrevir. Tratamento. O tratamento deve consistir, normalmente, em medidas gerais de suporte, observação rigorosa dos sinais vitais e medidas para neutralizar sintomas específicos tão logo ocorram, pois a inibição da MAO pode persistir. O tratamento de crise hipertensiva está descrito no item Reações adversas. Tratamento clínico adicional pode ser indicado ou recomendado por centros nacionais de controle de intoxicação, quando disponíveis. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

EMA:

-

FDA:

Sintomas de sobredosagem, sinais e anormalidades laboratoriais: A sobredosagem de PARNATE pode causar reações adversas geralmente associadas à administração de PARNATE. No entanto, essas reações podem ser mais graves, incluindo reações fatais. Os efeitos relatados com superdosagem de PARNATE e / ou outros IMAOs incluem: • Insônia, inquietação e ansiedade, progredindo em casos graves para agitação, confusão mental e incoerência; delírio; convulsões • Hipotensão, tontura, fraqueza e sonolência, progredindo em casos graves a tonturas e choques extremos • Hipertensão com dor de cabeça intensa e outros sintomas / complicações • Espasmos ou fibrilação mioclônica dos músculos esqueléticos, com hiperpirexia, às vezes progredindo para rigidez e coma generalizados. Gestão de sobredosagem: Não existem antídotos específicos para o PARNATE. Para obter informações atuais sobre o gerenciamento de envenenamento ou sobredosagem, entre em contato com um centro de controle de envenenamentos pelo telefone 1-800-222-1222. A retirada abrupta de PARNATE após a sobredosagem pode precipitar os sintomas de retirada, incluindo delírium. O tratamento médico normalmente deve consistir em medidas gerais de suporte, observação cuidadosa dos sinais vitais e medidas para combater manifestações específicas à medida que ocorrem. Os efeitos tóxicos do PARNATE podem ser retardados ou prolongados após a última dose do medicamento. Portanto, o paciente deve ser observado de perto por pelo menos 1 semana. Faltam dados sobre a dialisabilidade da tranilcipromina.

CLOMIPRAMINA

ANVISA: Os sinais e sintomas de superdose com cloridrato de clomipramina são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. Anormalidades cardíacas e distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal. Casos raros de farmacobezoar de gravidade variável, incluindo desfechos fatais, foram relatados em associação com a superdose de CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA de liberação prolongada. O farmacobezoar é radiopaco, facilitando a confirmação radiológica (raios-X ou tomografia computadorizada), mas não se pode excluir o diagnóstico. A formação de farmacobezoar pode causar a liberação prolongada, mas contínua da clomipramina, e sua absorção pode levar a complicações de superdose, incluindo a morte, horas após a ingestão do medicamento e do tratamento inicial com lavagem gástrica e carvão ativado. Uma vez que a lavagem gástrica pode ser ineficaz e os níveis de fármaco sistêmico podem aumentar ainda mais, deve-se considerar a remoção física do farmacobezoar por endoscopia ou cirurgia em pacientes selecionados. Uma vez que estes casos são raros, não há dados clínicos suficientes sobre o tratamento ideal, que deve levar em conta o tamanho e a localização do farmacobezoar, os sintomas do paciente e as condições e os níveis do fármaco. Sinais e sintomas Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico), meia-vida longa e ciclo entero-hepático do fármaco, o paciente estará em risco por até 4- 6 dias. Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados: Sistema nervoso central Sonolência, estupor, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular, movimentos coreoatetóides, convulsões. Além disso, podem ser observados sintomas consistentes com a síndrome da serotonina (ex.: hiperpirexia, mioclonia, delírio e coma). Sistema cardiovascular Hipotensão, taquicardia, arritmia, prolongamento do intervalo QTc e arritmias incluindo “torsades de pointes”, distúrbios da condução, choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca. Além disso, pode ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria. Tratamento Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Qualquer suspeito de superdose com cloridrato de clomipramina, especialmente crianças, deve ser hospitalizado e mantido sob rigorosa supervisão por pelo menos 72 horas. Se o paciente estiver consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente não estiver consciente, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de iniciar a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para até 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco. Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assistolia e convulsões, seu uso não é recomendado em casos de superdose com cloridrato de clomipramina. Hemodiálise ou diálise peritoneal não são efetivas, em função da baixa concentração plasmática da clomipramina. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA: Os sinais e sintomas de sobredosagem com Anafranil são semelhantes aos referidos com outros antidepressivos tricíclicos. As principais complicações incluem anomalias cardíacas e perturbações neurológicas. Na criança, a ingestão acidental, qualquer que seja a quantidade, deve ser considerada como grave e potencialmente fatal. Casos raros de farmacobezoar de gravidade variável, incluindo desfechos fatais, foram relatados em associação com a sobredosagem de Anafranil liberação prolongada. O farmacobezoar é radiopaco, facilitando a confirmação radiológica (raios-X ou tomografia computadorizada-TAC), mas não se pode excluir o diagnóstico. A formação de farmacobezoar pode causar a liberação lenta mas contínua de clomipramina, e sua absorção pode levar a complicações de sobredosagem, incluindo a morte, horas após a ingestão do medicamento e do tratamento inicial com lavagem gástrica e carvão ativado. Uma vez que a lavagem gástrica pode ser ineficaz e os níveis de fármaco sistêmico podem aumentar ainda mais, deve considerar-se a remoção física do farmacobezoar por

endoscopia ou cirurgia em doentes selecionados. Uma vez que estes casos são raros, não há dados clínicos suficientes sobre o tratamento ideal, que deve ter em conta o tamanho e a localização do farmacobezoar, os sintomas do doente e as condições e os níveis do fármaco. Sinais e sintomas Os sintomas aparecem geralmente no período de 4 horas após a ingestão e atingem a sua gravidade máxima após 24 horas. Devido à absorção retardada (efeito anticolinérgico), semivida prolongada e circulação entero-hepática do fármaco, o doente poderá estar em risco durante um período de até 4-6 dias. Poderão ocorrer os seguintes sinais e sintomas: Sistema nervoso central Sonolência, estupor, coma, ataxia, desassossego, agitação, potenciação dos reflexos, rigidez muscular e movimentos coreatetóides, convulsões. Adicionalmente, podem ser observados sintomas consistentes com Síndrome da Serotonina (por exemplo, hiperpirexia, mioclônus, delírio e coma). Sistema cardiovascular Hipotensão, taquicardia, arritmias, prolongamento do intervalo QT e arritmias incluindo torsades de pointes, perturbações da condução, choque, insuficiência cardíaca; em casos muito raros, paragem cardíaca. Poderão ainda ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, hipersudorese e oligúria ou anúria. Tratamento Não existe um antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte. Todos os indivíduos em que haja suspeita de sobredosagem com Anafranil, em especial as crianças, devem ser hospitalizados e mantidos sob monitorização cuidadosa durante, pelo menos, 72 horas. Proceder a lavagem gástrica ou indução do vômito logo que possível se o doente estiver consciente. Se o doente não estiver consciente, deve proteger-se as vias respiratórias por meio de tubo endotraqueal com "cuff" insuflado antes do início da lavagem, e não induzir o vômito. Estas medidas estão recomendadas por um período de até 12 horas, ou mesmo mais, após a sobredosagem, uma vez que o efeito anticolinérgico do fármaco pode retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado poderá ajudar a reduzir a absorção do fármaco. O tratamento dos sintomas baseia-se nos modernos métodos de cuidados intensivos, com monitorização contínua da função cardíaca, gases sanguíneos e eletrólitos; se necessário, dever-se-ão instaurar medidas de emergência tais como terapêutica anticonvulsivante, respiração artificial e ressuscitação. Dado ter sido referido que a fisostigmina pode induzir bradicardia, assistolia e convulsões graves, o seu uso não está recomendado nos casos de sobredosagem com Anafranil. A hemodiálise ou diálise peritoneal são ineficazes em virtude das reduzidas concentrações de clomipramina no plasma.

FDA:

Podem ocorrer mortes por superdosagem com essa classe de medicamentos. A ingestão múltipla de drogas (incluindo álcool) é comum na sobredosagem tricíclica deliberada. Como o gerenciamento é complexo e está mudando, recomenda-se que o médico entre em contato com um centro de controle de intoxicações para obter informações atuais sobre o tratamento. Sinais e sintomas de toxicidade se desenvolvem rapidamente após overdose tricíclica. Portanto, o monitoramento hospitalar é necessário o mais rápido possível. Experiência humana: Em ensaios clínicos nos EUA, ocorreram 2 mortes em 12 casos relatados de superdosagem aguda com Anafranil isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. Uma morte envolveu um paciente suspeito de ingerir uma dose de 7000 mg. A segunda morte envolveu um paciente suspeito de ingerir uma dose de 5750 mg. Os 10 casos não fatais envolveram doses de até 5000 mg, acompanhadas de níveis plasmáticos de até 1010 ng / mL. Todos os 10 pacientes se recuperaram completamente. Entre relatos de outros países com overdose de Anafranil, a dose mais baixa associada a uma fatalidade foi de 750 mg. Com base em relatórios de pós-marketing no Reino Unido, a letalidade do CMI em overdose é considerada semelhante à relatada para compostos tricíclicos intimamente relacionados comercializados como antidepressivos. Manifestações: Os sinais e sintomas variam em gravidade, dependendo de fatores como a quantidade de droga absorvida, a idade do paciente e o tempo decorrido desde a ingestão da droga. Manifestações críticas de sobredosagem incluem disritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou largura do QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade tricíclica. Outras manifestações do SNC podem incluir sonolência, estupor, ataxia, inquietação, agitação, delírio, transpiração intensa, reflexos hiperativos, rigidez muscular e movimentos atetóides e coreiformes.

Anormalidades cardíacas podem incluir taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca congestiva e, em casos muito raros, parada cardíaca. Depressão respiratória, cianose, choque, vômito, hiperpirexia, midríase e oligúria ou anúria também podem estar presentes. Gerenciamento: Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja as vias aéreas do paciente, estabeleça uma linha intravenosa e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de 6 horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de SNC ou depressão respiratória, hipotensão, disritmias cardíacas e / ou bloqueios de condução e convulsões. Se ocorrerem sinais de toxicidade a qualquer momento durante esse período, é necessário um monitoramento prolongado. Há relatos de casos de pacientes sucumbindo a disritmias fatais tardiamente após overdose; esses pacientes apresentaram evidências clínicas de intoxicação significativa antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. O monitoramento dos níveis plasmáticos de medicamentos não deve orientar o manejo do paciente. Descontaminação gastrointestinal - Todos os pacientes com suspeita de sobredosagem tricíclica devem receber descontaminação gastrointestinal. Isso deve incluir lavagem gástrica de grande volume seguida por carvão ativado. Se a consciência estiver comprometida, as vias aéreas devem ser protegidas antes da lavagem. Emese é contra-indicado. Cardiovascular - Uma duração máxima de QRS de membro-chumbo de $\geq 0,10$ segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da overdose. O bicarbonato de sódio intravenoso deve ser usado para manter o pH sérico na faixa de 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, a hiperventilação também pode ser usada. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser realizado com extrema cautela, com monitoramento frequente do pH. Um pH $> 7,60$ ou um $pCO_2 < 20$ mmHg é indesejável. As disritmias que não respondem à terapia / hiperventilação do bicarbonato de sódio podem responder à lidocaína, bretilio ou fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contra-indicados (por exemplo, quinidina, disopiramida e procainamida). Em casos raros, a hemoperfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com toxicidade aguda. Entretanto, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusões de troca e diurese forçada geralmente têm sido relatadas como ineficazes no envenenamento tricíclico. SNC - Em pacientes com depressão do SNC, recomenda-se a intubação precoce devido ao potencial de deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas que ameaçam a vida que não respondem a outras terapias e, somente depois, em consulta com um centro de controle de intoxicações. Acompanhamento psiquiátrico - Como a sobredosagem costuma ser deliberada, os pacientes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. O encaminhamento psiquiátrico pode ser apropriado. Gerenciamento Pediátrico - Os princípios de gerenciamento de sobredosagens de crianças e adultos são semelhantes. É altamente recomendável que o médico entre em contato com o centro local de controle de venenos para tratamento pediátrico específico.

METADONA

ANVISA: A superdosagem inicia-se dentro de minutos após a administração oral. Os sintomas são: miose, depressão respiratória, sonolência, coma, flacidez músculo-esquelética que pode progredir para hipotensão, apneia, bradicardia e morte. O tratamento consiste em restabelecer a adequada respiração. A naloxona é um antagonista contra a depressão respiratória, mas a desobstrução respiratória precisa ser assegurada. A duração do efeito do Mytedom® é mais prolongada (36 a 48 horas) do que a duração do efeito da naloxona (1 a 3 horas) e, portanto repetidas doses (ou contínua infusão intravenosa de naloxona) podem ser necessárias. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA: Sintomas A sobredosagem grave é caracterizada por depressão respiratória, sonolência extrema progredindo para entorpecimento ou coma, pupilas contraídas ao máximo, flacidez muscular esquelética, pele fria e húmida e por vezes bradicardia e hipotensão. Em caso de sobredosagem grave, podem ocorrer apneia, colapso circulatório, paragem cardíaca e morte. Tratamento Deve ser assegurada uma permeabilidade das vias aéreas e ventilação assistida ou controlada. Podem ser necessários antagonistas de narcóticos, mas uma vez que a duração do efeito da metadona é longa (36 a 48 horas) e a duração dos antagonistas mais utilizados é de somente 1 a 3 horas, o tratamento com os antagonistas deve ser repetido se necessário. Um antagonista não deve ser administrado a não ser na presença de sintomas de depressão respiratória e perda de consciência. Se o doente for fisicamente dependente de narcóticos, a administração de um antagonista pode provocar sintomas de privação. Se possível, deve evitar-se a utilização de antagonistas nesses doentes, mas se se provar que a administração de antagonistas é necessária devido a depressão respiratória grave, deve ser tomada muita precaução e a dose de antagonista deve ser baixa se se suspeitar de intoxicação por metadona.

FDA: A dose exata de colchicina que produz toxicidade significativa é desconhecida. Ocorreram fatalidades após a ingestão de uma dose tão baixa quanto 7 mg durante um período de quatro dias, enquanto outros pacientes sobreviveram após a ingestão de mais de 60 mg. Uma revisão de 150 pacientes que tomaram overdose de colchicina constatou que aqueles que ingeriram menos de 0,5 mg / kg sobreviveram e tenderam a apresentar toxicidades mais leves, como sintomas gastrointestinais, enquanto aqueles que tomaram de 0,5 a 0,8 mg / kg tiveram reações mais graves, como mielossupressão. Houve 100% de mortalidade naqueles que ingeriram mais de 0,8 mg / kg. O primeiro estágio da toxicidade aguda da colchicina geralmente começa dentro de 24 horas após a ingestão e inclui sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômito, diarreia e perda significativa de líquidos, levando à depleção de volume. Leucocitose periférica também pode ser vista. As complicações com risco de vida ocorrem durante o segundo estágio, que ocorre 24 a 72 horas após a administração do medicamento, atribuído à falência de vários órgãos e suas conseqüências. A morte geralmente é resultado de depressão respiratória e colapso cardiovascular. Se o paciente sobreviver, a recuperação da lesão de vários órgãos pode ser acompanhada de leucocitose rebote e alopecia, iniciando-se cerca de uma semana após a ingestão inicial. O tratamento do envenenamento por colchicina deve começar com lavagem gástrica e medidas para evitar choque. Caso contrário, o tratamento é sintomático e de suporte. Nenhum antídoto específico é conhecido. A colchicina não é efetivamente removida por diálise.

AMANTADINA

ANVISA: Mortes já foram relatadas por superdosagem de amantadina (≥ 1 g). Devido ao fato de ter havido alguns casos de tentativa de suicídio com a amantadina, as prescrições devem conter a menor quantidade necessária para o tratamento. A toxicidade aguda pode ser atribuída aos efeitos anticolinérgicos da amantadina. Superdosagem pode resultar em toxicidade cardíaca, respiratória, renal e no SNC. As alterações cardíacas incluem anormalidades do batimento cardíaco, taquicardia e valor elevado da pressão arterial sem o diagnóstico de hipertensão. Edema agudo de pulmão e insuficiência respiratória aguda já foram relatados, assim como insuficiência renal. Efeitos no SNC incluem insônia, ansiedade generalizada, agitação e inquietação, distúrbio agressivo, contratura de músculo, transtornos hipercinéticos, anormalidades da marcha, tremores, confusão, transtornos mistos da conduta e das emoções, transtornos delirantes, alucinações, transtornos mentais e comportamentais, letargia, sonolência e coma. Pode haver exacerbações de crises convulsivas em pacientes epiléticos. Hiperpirexia também já foi observada em casos de superdosagem. Não existe antídoto específico contra a amantadina; no entanto, a administração endovenosa lenta de fisostigmina nas doses de 1 e 2 mg a intervalos de 1 (uma) a 2 (duas) horas em adultos e na dose de 0,5 mg a intervalos de 5 (cinco) a 10 (dez) minutos, até um máximo de 2 mg/hora em crianças têm

sido consideradas efetivas no tratamento da toxicidade causada pela amantadina ao SNC. Em casos agudos de superdosagem, medidas gerais de suporte, incluindo lavagem gástrica, devem ser empregadas. Deve-se forçar a ingestão de líquidos e, se necessário, deve-se fazer a reposição de fluidos endovenosa. O pH urinário influencia a taxa de excreção da amantadina e a administração de fármacos que acidificam a urina pode aumentar a eliminação da amantadina. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitoradas, pois há risco de anormalidades do batimento cardíaco e hipotensão. Também se deve monitorar alterações eletrocardiográficas, a frequência respiratória, a temperatura, os eletrólitos sanguíneos, o débito urinário e o pH urinário. Há risco de convulsões, assim, sedação e terapia anticonvulsivante podem ser necessárias, bem como terapia antiarrítmica e pressórica. Sugestão de conduta:

- Para reduzir a absorção - descontaminação gástrica com carvão ativado; após ingestão oral recente, efetuar lavagem gástrica. O vômito não deve ser induzido devido ao risco de crises convulsivas.
- Para aumentar a eliminação - acidificantes urinários devem ser usados para aumentar a eliminação da amantadina, já que a taxa de excreção da amantadina aumenta rapidamente quando a urina está ácida.
- Tratamento específico – a administração intravenosa de fisostigmina pode ser usada para tratar a toxicidade sobre o SNC. Quando necessários antiarrítmicos apropriados, anticonvulsivantes e terapia pressórica devem ser administrados; no entanto, deve-se ter cuidado na administração de agentes adrenérgicos, tais como o isoproterenol, pois a atividade dopaminérgica da amantadina pode induzir arritmias malignas. Um sedativo pode ser administrado se for observada hiperatividade. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

EMA:

A dose letal mínima do fármaco foi de 2g. Manifestações de superdosagem de PARKADINA têm incluído ligeira dilatação das pupilas que contraem minimamente à luz; retenção urinária, médias perturbações ácido – base, e uma manifestada psicose aguda tóxica como desorientação, alucinações visuais e comportamento agressivo. Se a superdosagem da PARKADINA for recente, uma lavagem gástrica imediata ou a indução de emesis é o indicado. Medidas gerais de suporte (incluindo trocas respiratórias adequadas por manutenção em meio arejado, controle da respiração e administração de oxigênio) e monitorização do estado cardiovascular, eletrólitos do soro, volume urinário e pH da urina deverão ser instituídos. Devem ser fornecidos líquidos e se necessário administrados por via venosa. Agentes acidificantes podem ser administrados a fim de aumentar a excreção de cloridrato de amantadina. Lenta administração IV de doses de 1 e 2 mg de fisostigmina em intervalos de 1 a 2 horas para os adultos e doses de 0,5 mg a intervalos de 5 a 10 minutos (até um máximo de 2 mg/hora) em crianças tem-se manifestado eficaz na melhoria da toxicidade para o CNS provocada pelo cloridrato de amantadina.

FDA:

Foram relatadas mortes por overdose com SYMMETREL. A dose letal aguda mais baixa relatada foi de 1 grama. Como alguns pacientes tentaram o suicídio com uma overdose de amantadina, as prescrições devem ser escritas para a menor quantidade consistente com o bom gerenciamento do paciente. A toxicidade aguda pode ser atribuída aos efeitos anticolinérgicos da amantadina. A superdosagem com drogas resultou em toxicidade cardíaca, respiratória, renal ou no sistema nervoso central. A disfunção cardíaca inclui arritmia, taquicardia e hipertensão. Foram relatados edema pulmonar e dificuldade respiratória (incluindo síndrome do desconforto respiratório do adulto - SDRA); pode ocorrer disfunção renal, incluindo aumento da uréia, diminuição da depuração da creatinina e insuficiência renal. Os efeitos do sistema nervoso central que foram relatados incluem insônia, ansiedade, agitação, comportamento agressivo, hipertonia, hipercinesia, ataxia, anormalidade na marcha, tremor, confusão, desorientação, despersonalização, medo, delírio, alucinações, reações psicóticas, letargia, sonolência e coma. Convulsões podem ser exacerbadas em pacientes com histórico prévio de distúrbios convulsivos. A hipertermia também foi observada nos casos em que ocorreu uma overdose de medicamentos. Não existe antídoto específico para uma superdosagem de SYMMETREL. No entanto, foram relatados que fisostigmina intravenosa administrada lentamente em doses de 1 e 2 mg em adultos em intervalos de 1 a 2 horas e doses de

0,5 mg em uma criança em intervalos de 5 a 10 minutos até um máximo de 2 mg / hora é eficaz no controle da toxicidade do sistema nervoso central causada pelo cloridrato de amantadina. Para superdosagem aguda, medidas gerais de suporte devem ser empregadas juntamente com lavagem gástrica imediata ou indução de êmese. Os líquidos devem ser forçados e, se necessário, administrados por via intravenosa. Foi relatado que o pH da urina influencia a taxa de excreção de SYMMETREL. Como a taxa de excreção de SYMMETREL aumenta rapidamente quando a urina é ácida, a administração de medicamentos acidificantes na urina pode aumentar a eliminação do medicamento pelo organismo. A pressão sanguínea, pulso, respiração e temperatura devem ser monitorados. O paciente deve ser observado para hiperatividade e convulsões; se necessário, deve-se administrar sedação e terapia anticonvulsivante. O paciente deve ser observado quanto ao possível desenvolvimento de arritmias e hipotensão; se necessário, deve ser administrada terapia antiarrítmica e anti-hipotensiva apropriada. A monitorização eletrocardiográfica pode ser necessária após a ingestão, pois as taquiarritmias malignas podem aparecer após a overdose. Deve-se tomar cuidado ao administrar agentes adrenérgicos, como o isoproterenol, a pacientes com overdose de SYMMETREL, uma vez que a atividade dopaminérgica de SYMMETREL foi relatada como indutora de arritmias malignas. Os eletrólitos sanguíneos, o pH da urina e o débito urinário devem ser monitorados. Se não houver registro de micção recente, o cateterismo deve ser realizado.

DOXEPINA

ANVISA: -

EMA: -

FDA: Podem ocorrer mortes por superdosagem com essa classe de medicamentos. A ingestão múltipla de drogas (incluindo álcool) é comum na sobredosagem deliberada de antidepressivos tricíclicos. Como o gerenciamento é complexo e está mudando, recomenda-se que o médico entre em contato com um centro de controle de intoxicações para obter informações atuais sobre o tratamento. Os sinais e sintomas de toxicidade se desenvolvem rapidamente após a overdose de antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário o monitoramento hospitalar o mais rápido possível. Manifestações: As manifestações críticas de sobredosagem incluem: disritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou largura do QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade antidepressiva tricíclica. Outros sinais de sobredosagem podem incluir: confusão, concentração perturbada, alucinações visuais transitórias, pupilas dilatadas, agitação, reflexos hiperativos, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômitos, hipotermia, hiperpirexia ou qualquer um dos sintomas listados em REAÇÕES ADVERSAS. Foram relatadas mortes envolvendo overdose de doxepina. Recomendações gerais: Geral: obtenha um eletrocardiograma e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja as vias aéreas do paciente, estabeleça uma linha intravenosa e inicie a descontaminação gástrica. Recomenda-se um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de SNC ou depressão respiratória, hipotensão, disritmias cardíacas e / ou bloqueios de condução e convulsões. Se ocorrerem sinais de toxicidade a qualquer momento durante esse período, recomenda-se um monitoramento prolongado. Há relatos de casos de pacientes sucumbindo a disritmias fatais tardiamente após overdose; esses pacientes apresentaram evidências clínicas de intoxicação significativa antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. O monitoramento dos níveis plasmáticos de medicamentos não deve orientar o manejo do paciente. Descontaminação gastrointestinal: Todos os pacientes com suspeita de overdose de antidepressivos tricíclicos devem receber descontaminação gastrointestinal. Isso deve incluir lavagem gástrica de grande volume seguida por carvão ativado. Se a consciência estiver comprometida, as vias aéreas devem ser protegidas antes da lavagem. Emese é contra-indicado. Cardiovascular: Uma duração máxima de

QRS de membro-chumbo de $\geq 0,10$ segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da overdose. O bicarbonato de sódio intravenoso deve ser usado para manter o pH sérico na faixa de 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, a hiperventilação também pode ser usada. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser realizado com extrema cautela, com monitoramento frequente do pH. Um pH > 7,60 ou um pCO₂ mm Hg é indesejável. As disritmias que não respondem à terapia / hiperventilação com bicarbonato de sódio podem responder à lidocaína, bretilo ou fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contra-indicados (por exemplo, quinidina, disopirâmida e procainamida). Em casos raros, a hemoperfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com toxicidade aguda. Entretanto, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusões de troca e diurese forçada geralmente têm sido relatadas como ineficazes no envenenamento por antidepressivos tricíclicos. SNC: Em pacientes com depressão do SNC, recomenda-se a intubação precoce devido ao potencial de deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas que ameaçam a vida que não respondem a outras terapias e, somente depois, em consulta com um centro de controle de intoxicações. Acompanhamento psiquiátrico: Como a sobredosagem costuma ser deliberada, os pacientes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. O encaminhamento psiquiátrico pode ser apropriado. Manejo Pediátrico: Os princípios de manejo de sobredosagens de crianças e adultos são semelhantes. É altamente recomendável que o médico entre em contato com o centro local de controle de venenos para tratamento pediátrico específico.

COLCHICINA

ANVISA: A colchicina apresenta um índice terapêutico estreito, sem distinção clara entre as doses não tóxicas, as doses tóxicas e as doses letais, diante disso, não recomendamos a ingestão de doses acima de 7 mg. A sintomatologia da superdose inicia-se de 2 a 5 horas após a dose tóxica ter sido ingerida e inclui sensação de queimação na boca e garganta, febre, vômitos, diarreia, dor abdominal e insuficiência renal. Doses entre 0,5 e 0,8 mg/kg podem induzir falência medular resultante de reação aplásica por hiperinibição da mitose e resultar em morte. O início da falência de múltiplos órgãos pode ocorrer em 24 a 72 horas e cursar com choque hipovolêmico resultante de dano vascular e da perda de fluidos pelo trato gastrointestinal. Adicionalmente, insuficiência renal, leucopenia, anemia, fraqueza muscular e falência respiratória podem ocorrer. A recuperação pode começar em 6 a 8 dias. Conduta em casos de superdose: Não há antídoto específico para a colchicina. O paciente deve ser tratado em ambiente hospitalar. A eliminação da droga pode ser tentada por lavagem gástrica seguida de aspiração duodenal. O tratamento é sintomático, com suporte cardiocirculatório, pulmonar e renal. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA: Dose tóxica: cerca de 10 mg. Dose constatada mortal: acima de 40 mg. Intoxicação rara, mas grave (30% de mortalidade), sobretudo voluntária. Clínica Prostração: 1 a 8 horas, em média 3 horas. Perturbações digestivas: dores abdominais difusas, vômitos, diarreias profusas levando a desidratação e perturbações circulatórias. Perturbações hematológicas: hiperleucocitose, depois leucopenia e hipoplaquetose por depressão medular. Polipneia frequente. Alopecia ao 10º dia. Toxicidade renal aguda com oligúria e hematuria. Evolução imprevisível. Morte, se ocorrer é em geral ao 2º ou 3º dia por desequilíbrio hidroeletrólítico, choque séptico. Tratamento Não há antídoto específico da colchicina. Ineficácia da hemodiálise (volume de distribuição aparente) Vigilância clínica e biológica constante em meio hospitalar. Eliminação do tóxico por lavagem ao estômago e depois por aspiração duodenal. Tratamento unicamente sintomático: reequilíbrio hidroeletrólítico, antibioterapia oral e/ou intravenosa maciça, assistência respiratória.

FDA: Apresentação clínica: A sobredosagem aguda com ABSTRAL pode se manifestar por depressão respiratória, sonolência progredindo para estupor ou coma, flacidez do músculo esquelético, pele fria e úmida, pupilas contraídas e, em alguns casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, obstrução parcial ou completa das vias aéreas, ronco atípico e morte. Midríase acentuada em vez de miose pode ser observada com hipóxia em situações de overdose. Tratamento da sobredosagem: No caso de sobredosagem, as prioridades são o restabelecimento de uma via aérea patente e protegida e a instituição de ventilação assistida ou controlada, se necessário. Empregue outras medidas de apoio (incluindo oxigênio e vasopressores) no tratamento do choque circulatório e edema pulmonar, conforme indicado. Parada cardíaca ou arritmias exigirão técnicas avançadas de suporte à vida. Os antagonistas dos opióides, naloxona ou nalmefeno, são antídotos específicos para a depressão respiratória resultante de overdose de opióides. Para depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa secundária à sobredosagem com fentanil, administre um antagonista dos opióides. Antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa, secundária à sobredosagem com fentanil. Como se espera que a duração da reversão opióide seja menor que a duração da ação do fentanil no ABSTRAL, monitore cuidadosamente o paciente até que a respiração espontânea seja restabelecida com segurança. Se a resposta a um antagonista opióide for abaixo do ideal ou apenas de natureza breve, administre antagonista adicional conforme indicado pelas informações de prescrição do produto. Num indivíduo fisicamente dependente de opióides, a administração da dose habitual recomendada do antagonista precipitará uma síndrome de abstinência aguda. A gravidade dos sintomas de abstinência experimentados dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado. Se for tomada uma decisão para tratar a depressão respiratória grave no paciente fisicamente dependente, a administração do antagonista deve ser iniciada com cuidado e por titulação com doses menores do que o habitual do antagonista.

TAPENTADOL

ANVISA: -

EMA: Sintomas. A experiência no Homem com a sobredosagem de tapentadol é muito limitada. Dados pré-clínicos sugerem que, após intoxicação com tapentadol, são de esperar sintomas semelhantes aos que ocorrem com outros analgésicos de ação central com atividade agonista sobre os recetores opióides μ . Em princípio, estes sintomas incluem, consoante o enquadramento clínico, especialmente miose, vômitos, colapso cardiovascular, perturbações da consciência que podem ir até ao coma, convulsões e depressão respiratória que pode levar a paragem respiratória. Tratamento. O tratamento da sobredosagem deve centrar-se no tratamento dos sintomas resultantes do efeito agonista opióide μ . Em caso de suspeita de sobredosagem de tapentadol, primeiramente deve ser dada especial atenção ao restabelecimento das vias respiratórias e à instituição de ventilação assistida ou controlada. Os antagonistas puros dos recetores opióides, como a naloxona, são antídotos específicos da depressão respiratória resultante da sobredosagem com opióides. A depressão respiratória após uma sobredosagem pode ultrapassar a duração da ação do antagonista dos recetores opióides. A administração de um antagonista dos recetores opióides não substitui a monitorização contínua das vias respiratórias, da respiração e da circulação, após uma sobredosagem com opióides. Se a resposta aos antagonistas dos recetores opióides não for a ideal, ou apenas de natureza breve, deve ser administrada uma dose adicional de antagonista (como a naloxona), conforme indicado pelo fabricante do produto. A remoção gastrointestinal poderá ser ponderada a fim de eliminar o fármaco não absorvido. A remoção gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica, poderá ser realizada no período de duas horas após a administração. Antes de proceder à remoção gastrointestinal, deve ter-se o cuidado de garantir o funcionamento das vias respiratórias.

FDA: Apresentação clínica: A sobredosagem aguda com os comprimidos NUCYNTA pode manifestar-se por depressão respiratória, sonolência, progredindo para estupor ou coma, flacidez muscular esquelética, pele fria e úmida, pupilas contraídas e, em alguns casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, via aérea parcial ou completa obstrução, ronco atípico e morte. Midríase acentuada em vez de miose pode ser observada devido a hipóxia grave em situações de overdose. Tratamento de sobredosagem: Em caso de sobredosagem, as prioridades são o restabelecimento de uma via aérea patente e protegida e a instituição de ventilação assistida ou controlada, se necessário. Empregue outras medidas de apoio (incluindo oxigênio e vasopressores) no tratamento do choque circulatório e edema pulmonar, conforme indicado. Parada cardíaca ou arritmias exigirão técnicas avançadas de suporte à vida. Os antagonistas dos opióides, naloxona ou nalmefeno, são antídotos específicos para a depressão respiratória resultante de overdose de opióides. Para depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa secundária à overdose de tapentadol, administre um antagonista dos opióides. Antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa secundária à overdose de tapentadol. Como se espera que a duração da reversão opióide seja menor que a duração da ação do tapentadol nos comprimidos NUCYNTA, monitore cuidadosamente o paciente até que a respiração espontânea seja restabelecida com segurança. Se a resposta a um antagonista opióide for abaixo do ideal ou apenas de natureza breve, administre antagonista adicional, conforme indicado nas informações de prescrição do produto. Num indivíduo fisicamente dependente de opióides, a administração da dose habitual recomendada do antagonista precipitará uma síndrome de abstinência aguda. A gravidade dos sintomas de abstinência experimentados dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado. Se for tomada uma decisão para tratar a depressão respiratória grave no paciente fisicamente dependente, a administração do antagonista deve ser iniciada com cuidado e por titulação com doses menores do que o habitual do antagonista.

AMITRIPTILINA

ANVISA: Podem ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível. Manifestações. As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia ou hiperpirexia. Conduta. Geral. Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardiamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrointestinal. Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrointestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada. Cardiovascular. A duração máxima do segmento QRS de $\geq 0,10$ segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH $>7,60$ ou uma $pCO_2 < 20$ mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida). Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico. SNC. Em pacientes com depressão do SNC, intubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se estes forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser administrada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia. Acompanhamento Psiquiátrico. Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente. Conduta Pediátrica. Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA:

A sobredosagem com antidepressivos tricíclicos pode provocar disritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões, depressão do SNC e coma. Alterações no ECG, particularmente no eixo ou amplitude QRS, são indicadores clinicamente significativos de toxicidade induzida por antidepressivos tricíclicos. Outros sinais de sobredosagem podem incluir: confusão, perturbações da concentração, alucinações visuais passageiras, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômitos, hipotermia, hiperpirexia ou qualquer uma das reações adversas referidas na secção 4.8. O tratamento é sintomático e de suporte. Deve ser efetuado um ECG e proceder-se imediatamente à monitorização cuidadosa da função cardíaca. Deve-se manter a via aérea permeável, estabelecer uma linha intravenosa e iniciar a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de 6 horas de observação com monitorização cardíaca e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória: hipotensão, disritmias cardíacas, bloqueios da condução e convulsões. Caso ocorram sinais de toxicidade durante este período, é necessário prolongar a monitorização. Existem relatos de casos de doentes com arritmias fatais após sobredosagem; estes doentes tinham evidências clínicas de envenenamento significativo antes da morte, e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. A monitorização dos níveis plasmáticos do fármaco não deve servir de guia para o tratamento do doente. Descontaminação gastrointestinal: deve ser efetuada em todos os doentes com suspeita de sobredosagem. Deve incluir lavagem gástrica de grande volume seguida da administração de carvão ativado. Se existir perturbação do estado de consciência, deve manter-se a via aérea desobstruída. A emese está contraindicada. Cardiovascular: uma duração máxima do complexo QRS na derivação dos membros inferiores de $\geq 0,10$ segundos pode ser o melhor indicador da gravidade da sobredosagem. Para manter o pH sérico entre 7,45- 7,55 deve-se utilizar bicarbonato de sódio I.V. Se a resposta for inadequada, pode-se utilizar também a hiperventilação. A sua utilização concomitante deve ser efetuada com precaução extrema e deve-se monitorizar frequentemente o pH. Não é desejável um pH $> 7,60$ ou uma $pCO_2 < 20$ mmHg. As

disritmias que não respondem a esta terapêutica podem responder à lidocaína, bretilio ou fenitoína. Os antiarrítmicos do tipo 1A e 1C (ex. quinidina, disopirâmida, procainamida) estão geralmente contraindicados. Em casos raros, a hemo perfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular aguda refratária em doentes com toxicidade aguda. No entanto, a hemodiálise, diálise peritoneal, exa sanguíneo-transfusões e a diurese forçada têm sido geralmente relatadas como ineficazes no envenenamento por antidepressivos tricíclicos. SNC: em doentes com depressão do SNC é aconselhável a entubação precoce devido ao potencial de deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepinas ou, caso estas sejam ineficazes, com outros anti convulsivantes (ex. fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina só é recomendada em situações potencialmente fatais que não respondem a outras terapêuticas e após consulta ao CIAV. Acompanhamento psiquiátrico: dado que a sobredosagem é frequentemente intencional, os doentes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação, pelo que é aconselhável o acompanhamento psiquiátrico.

FDA: Podem ocorrer mortes por superdosagem com essa classe de medicamentos. A ingestão múltipla de drogas (incluindo álcool) é comum na sobredosagem deliberada de antidepressivos tricíclicos. Como o gerenciamento é complexo e está mudando, recomenda-se que o médico entre em contato com um centro de controle de intoxicações para obter informações atuais sobre o tratamento. Sinais e sintomas de toxicidade se desenvolvem rapidamente após a overdose de antidepressivos tricíclicos, portanto, é necessário o monitoramento hospitalar o mais rápido possível. Manifestações: As manifestações críticas de sobredosagem incluem: disritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou largura do QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade antidepressiva tricíclica. Além disso, uma mudança de eixo para a direita no complexo QRS terminal, juntamente com um intervalo QT prolongado e taquicardia sinusal, são indicadores específicos e sensíveis da sobredosagem tricíclica de primeira geração. A ausência desses achados não é excludente. Intervalo PR prolongado, alterações da onda ST-T, taquicardia ventricular e fibrilação também podem ocorrer. Outros sinais de sobredosagem podem incluir: contratilidade miocárdica prejudicada, confusão, concentração perturbada, alucinações visuais transitórias, pupilas dilatadas, distúrbios da motilidade ocular, agitação, polirradiculoneuropatia de reflexos hiperativos, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômitos, hipotermia, hiperpirexia ou qualquer um dos os sintomas listados em REAÇÕES ADVERSAS. Gerenciamento: Geral: Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja as vias aéreas do paciente, estabeleça uma linha intravenosa e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de SNC ou depressão respiratória, hipotensão, disritmias cardíacas e / ou bloqueios de condução e convulsões. Se ocorrerem sinais de toxicidade a qualquer momento durante o período, é necessário um monitoramento prolongado. Há relatos de casos de pacientes sucumbindo a disritmias fatais tardiamente após overdose; esses pacientes apresentaram evidências clínicas de intoxicação significativa antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrointestinal inadequada. O monitoramento dos níveis plasmáticos de medicamentos não deve orientar o manejo do paciente. Descontaminação gastrointestinal: Todos os pacientes com suspeita de overdose de antidepressivos tricíclicos devem receber descontaminação gastrointestinal. Isso deve incluir lavagem gástrica de grande volume seguida por carvão ativado. Se a consciência estiver comprometida, as vias aéreas devem ser protegidas antes da lavagem. A EMESIS É CONTRA-INDICADA. Cardiovascular: Uma duração máxima de QRS de chumbo nos membros de $\geq 0,10$ segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da overdose. O bicarbonato de sódio intravenoso deve ser usado para manter o pH sérico na faixa de 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, a hiperventilação também pode ser usada. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser realizado com extrema cautela, com monitoramento frequente do pH. Um pH > 7,60 ou um pCO₂ < 20 mm Hg é indesejável. As disritmias que não respondem à terapia / hiperventilação com bicarbonato de sódio podem responder à lidocaína, bretilio ou fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1 A e 1 C são geralmente contra-indicados (por exemplo, quinidina,

disopiramida e procainamida). Em casos raros, a hemoperfusão pode ser benéfica na instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com toxicidade aguda. Entretanto, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusões de troca e diurese forçada geralmente têm sido relatadas como ineficazes no envenenamento por antidepressivos tricíclicos. SNC. Em pacientes com depressão do SNC, recomenda-se a intubação precoce devido ao potencial de deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou, se forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo, fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas que ameaçam a vida que não respondem a outras terapias e, somente depois, em consulta com um centro de controle de intoxicações. Acompanhamento psiquiátrico: Como a sobredosagem costuma ser deliberada, os pacientes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. O encaminhamento psiquiátrico pode ser apropriado. Manejo Pediátrico: Os princípios de manejo de sobredosagens pediátricas e de adultos são semelhantes. É altamente recomendável que o médico entre em contato com o centro local de intoxicação para tratamento pediátrico específico.

MORFINA

ANVISA: Sinais e sintomas. A superdose com morfina é caracterizada por depressão respiratória (com diminuição da frequência respiratória e/ou volume corrente, respiração Cheyne-Stokes, cianose), muita sonolência progredindo para entorpecimento ou coma, miose, flacidez muscular esquelética, pele fria ou úmida, pupilas contraídas, e em alguns casos edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca e óbito. Tratamento. A primeira atenção deve ser dada para o restabelecimento da troca respiratória adequada, através de desobstrução respiratória e instituição de ventilação assistida ou controlada. Utilizar medidas de suporte (incluindo oxigênio e vasopressores) no manejo de choque circulatório e do edema pulmonar que acompanham a superdose, como indicado. Parada cardíaca ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação. O antagonista opioide naloxona é o antídoto específico contra a depressão respiratória que pode resultar da superdose ou sensibilidade não usual aos opioides, incluindo-se a morfina. Portanto, uma dose apropriada de naloxona (dose inicial usual para adulto: 0,4 mg) deve ser administrada preferencialmente por via endovenosa e simultaneamente com recursos disponíveis para a ressuscitação respiratória. A duração da ação da morfina pode exceder a do antagonista, devendo o paciente ser mantido sob contínua vigilância. Doses repetidas do antagonista devem ser administradas, se necessário, para a manutenção adequada da respiração. Um antagonista não deve ser administrado na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativa. Oxigênio, fluidos endovenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicados. O esvaziamento gástrico pode ser útil na remoção do fármaco não absorvido. Reversão completa ou abrupta à superdose de morfina pode precipitar uma síndrome de abstinência. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

EMA: Existe pouca experiência clínica de sobredosagem com a apomorfina através desta via de administração. Os sintomas da sobredosagem podem ser tratados empiricamente, como sugerido abaixo: - A emese excessiva pode ser tratada com domperidona. - A depressão respiratória pode ser tratada com naloxona. - Hipotensão: devem ser tomadas medidas adequadas, como por exemplo, levantar os pés da cama. - A bradicardia pode ser tratada com atropina.

FDA: Apresentação clínica: A superdosagem aguda de morfina pode se manifestar por depressão respiratória, sonolência progredindo para estupor ou coma, flacidez do músculo esquelético, pele fria e úmida, pupilas contraídas e, em alguns casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensão, obstrução parcial ou completa das vias aéreas, ronco

atípico e morte. Midríase acentuada em vez de miose pode ser observada devido a hipóxia grave em situações de overdose. Tratamento de sobredosagem: Em caso de sobredosagem, as prioridades são o restabelecimento de uma via aérea patente e protegida e a instituição de ventilação assistida ou controlada, se necessário. Empregue outras medidas de apoio (incluindo oxigênio, vasopressores) no tratamento do choque circulatório e edema pulmonar, conforme indicado. Parada cardíaca ou arritmias exigirão técnicas avançadas de suporte à vida. Os antagonistas dos opióides, naloxona ou nalmefeno, são antídotos específicos para a depressão respiratória resultante de overdose de opióides. Para depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa secundária à overdose de morfina, administre um antagonista dos opióides. Antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória clinicamente significativa, secundária a overdose de morfina. Como se espera que a duração da reversão seja menor que a duração da ação da morfina no ARYMO ER, monitore cuidadosamente o paciente até que a respiração espontânea seja restabelecida com segurança. O ARYMO ER continuará liberando morfina e aumentando a carga de morfina por 24 a 48 horas ou mais após a ingestão, necessitando de monitoramento prolongado. Se a resposta a um antagonista opióide for abaixo do ideal ou apenas de natureza breve, administre antagonista adicional conforme indicado pelas informações de prescrição do produto. Num indivíduo fisicamente dependente de opióides, a administração da dose recomendada do antagonista precipitará uma síndrome de abstinência aguda. A gravidade dos sintomas de abstinência experimentados dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado. Se for tomada uma decisão para tratar a depressão respiratória grave no paciente fisicamente dependente, a administração do antagonista deve ser iniciada com cuidado e por titulação com doses menores do que o habitual do antagonista.

APÊNDICE C – Reações adversas a medicamentos e gestão de intoxicações apresentadas na base de dados clínica, *UpToDate* dos 10 medicamentos mais envolvidos em morbimortalidade, de acordo com o *36TH ANNUAL REPORT*, publicado pela *American Association of Poison Control Centers (AAPCC)*, 2018.

FENTANIL

RAM: 10%: Sistema nervoso central: Confusão, tontura, sonolência, fadiga, dor de cabeça, estado sedado. Endócrino e metabólico: Desidratação. Gastrointestinal: Obstipação, náusea, vômito. Local: eritema no local da aplicação (dispositivo transdérmico). Neuromuscular e esquelético: Astenia. Respiratório: Dispneia. 1% a 10%: Cardiovascular: fibrilação atrial, bigeminia, arritmia cardíaca, dor no peito, trombose venosa profunda, edema, hipertensão, hipotensão, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, palpitações, edema periférico, embolia pulmonar (spray nasal), taquicardia sinusal, síncope, taquicardia, vasodilatação. Sistema nervoso central: sonhos anormais, marcha anormal, anormalidade no pensamento, agitação, olfato alterado, amnésia, ansiedade, ataxia, calafrios, depressão, desorientação, disforia, euforia, alucinação, hipertonia, hipoestesia, hipotermia, insônia, irritabilidade, falta de concentração, letargia, mal-estar, alterações do estado mental, enxaqueca, nervosismo, neuropatia, paranóia, parestesia, inquietação, distúrbio da fala, estupor, vertigem, síndrome de abstinência. Dermatológico: Alopecia, celulite, úlcera de decúbito, diaforese, eritema, esfoliação da pele (local de aplicação, dispositivo transdérmico), hiperidrose, suores noturnos, palidez, pápula (local de aplicação, dispositivo transdérmico), prurido, pústulas (local de aplicação, dispositivo transdérmico), erupção cutânea, erupção cutânea vesicobolhosa (local de aplicação, dispositivo transdérmico). Endócrino e metabólico: ondas de calor, hipercalcemia, hiperglicemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, perda de peso. Gastrointestinal: Distensão abdominal, dor abdominal, anorexia, diminuição do apetite, diarreia, disgeusia, dispepsia, disfagia (comprimido bucal / filme / spray sublingual), flatulência, gastrite, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal (gengival, lábio, boca; uso transmucoso / spray nasal), dor gengival (comprimido bucal), gengivite (losango), glossite (losango), hematêmese, obstrução intestinal, abscesso periodontal (losango / comprimido bucal), dor retal, estomatite (losango / comprimido bucal / comprimido sublingual / spray sublingual), doença da língua (comprimido sublingual), xerostomia. Geniturinário: retenção urinária (3%), dificuldade em micção, disúria, disfunção erétil, mastalgia, incontinência urinária, infecção do trato urinário, urgência urinária, hemorragia vaginal, vaginite. Hematológico e oncológico: Anemia (3%), equimose, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia. Hepático: Ascite, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da AST sérica, icterícia. Hipersensibilidade: reação de hipersensibilidade. Infecção: Abscesso. Local: queima do local de aplicação (dispositivo transdérmico), descarga do local de aplicação (dispositivo transdérmico), edema no local de aplicação (dispositivo transdérmico), irritação no local de aplicação, prurido no local de aplicação (dispositivo transdérmico), dor no local de aplicação, erupção cutânea no local de aplicação (dispositivo transdérmico), vesículas no local de aplicação (dispositivo transdérmico). Neuromuscular e esquelético: artralgia, dor nas costas, câibra nos membros inferiores, dor nos membros, mialgia, tremor. Oftalmológico: blefaroptose, visão turva, diplopia, síndrome do olho seco, estrabismo, inchaço dos olhos, distúrbio visual. Renal: síndrome da insuficiência renal. Respiratório: apneia, asma, atelectasia, bronquite, tosse, dispnéia ao esforço, epistaxe, sintomas gripais, hemoptise, hiperventilação, hipoventilação, hipóxia, laringite, congestão nasal (spray nasal), desconforto nasal (spray nasal), nasofaringite, faringite dor faringolaríngea, pneumonia, gotejamento pós-nasal (spray nasal), rinite, rinorreia (spray nasal), sinusite, infecção do trato respiratório superior, chiado no peito. Diversos: Febre. <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: dermatite alérgica, choque anafilactóide,

anafilaxia, angina de peito, bradicardia, broncoconstrição, candidíase, rigidez da parede torácica, clonus, dermatite de contato, pele com crostas, cianose, diminuição da libido, cárie dentária, dermatite dependência de drogas (física e psicológica; com uso prolongado), eczema, labilidade emocional, eructação, estenose esofágica, dermatite esfoliativa, queda, impactação fecal, dor no flanco, rubor, espasmo do trato geniturinário, hemorragia gengival, recessão gengival, hematúria, soluços, hostilidade, hiperestesia, hipoglicemia, hipogonadismo (Brennan 2013; Debono 2011), consciência prejudicada, aumento das secreções brônquicas, inchaço nas articulações, hemorragia local, reação de hipersensibilidade local, infecção localizada, hiperpigmentação cutânea local (durou 2 a 3 semanas), necrose tecidual local, perda de consciência, miose, rigidez muscular (transitória; observada em bebês cujas mães foram tratadas com fentanil IV), espasmo muscular, espasmos musculares, miastenia, noctúria, oligúria, pancitopenia, derrame pleural, poliúria, depressão respiratória, respiratória angústia, convulsão, distúrbio sexual, erosão da pele, síndrome de Stevens-Johnson, inchaço, língua inchada, epilepsia tônico-clônica, perda dentária, dor abdominal superior, urticária, distúrbio de voz.

GI: Medidas básicas e terapia antidotal - O tratamento geral do paciente com overdose é discutido em outro lugar. (Consulte "Abordagem geral do envenenamento por drogas em adultos"). Estratégias específicas de manejo da toxicidade por opióides são discutidas abaixo. Uma tabela de resumo para facilitar o gerenciamento emergente é fornecida (tabela). Quando houver suspeita de toxicidade por opióides, o tratamento inicial deve se concentrar no suporte das vias aéreas e na respiração do paciente. Deve-se prestar atenção à profundidade e taxa de ventilação. Embora a oximetria de pulso seja útil para monitorar a oxigenação, não é útil para medir a ventilação quando está sendo administrado oxigênio suplementar. A capnografia pode ser usada para monitorar a ventilação do paciente. A presença de CO₂ expirado de maré final (EtCO₂) em pacientes tóxicos aos opióides pode predizer complicações, embora sua ausência não possa excluí-las. Em um estudo de coorte prospectivo de 201 pacientes envenenados com depressores respiratórios, a EtCO₂ não invasiva das marés finais > 50 mmHg previu complicações da hipoventilação com 46% de sensibilidade e 86% de especificidade (Consulte "Monitoramento de dióxido de carbono (capnografia)"). Administrar naloxona, um antagonista opióide de ação curta, de preferência pela via intravenosa. O paciente apneico e pacientes com taxas respiratórias extremamente baixas ou respirações superficiais devem ser ventilados com máscara de válvula de bolsa acoplada ao oxigênio suplementar antes e durante a administração de naloxona para reduzir a chance de síndrome do desconforto respiratório agudo. Pacientes apnéicos devem receber doses iniciais mais altas de naloxona (0,2 a 1 mg). Pacientes em parada cardiorrespiratória após possível overdose de opioides devem receber no mínimo 2 mg de naloxona. (Consulte "Gerenciamento básico de vias aéreas em adultos" e 'Lesão pulmonar e SDRA' abaixo e "Síndrome do desconforto respiratório agudo: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos".) Quando ventilações espontâneas estão presentes, uma dose inicial de 0,04 a 0,05 mg por via intravenosa é um ponto de partida apropriado, e a dose deve ser titulada para cima a cada poucos minutos até que a frequência respiratória seja 12 ou maior. O objetivo da administração de naloxona NÃO é um nível normal de consciência, mas uma ventilação adequada. Na ausência de sinais de abstinência de opióides, não há dose máxima segura de naloxona. No entanto, se um efeito clínico não ocorrer após 5 a 10 mg, o diagnóstico deve ser reconsiderado. A naloxona pode ser administrada por via nasal, subcutânea ou intramuscular se houver um atraso na segurança do acesso intravenoso. Quando administrado por essas vias, há absorção mais lenta e eliminação tardia, dificultando a titulação do medicamento. A naloxona também é absorvida no trato respiratório e, portanto, pode ser administrada em um tubo endotraqueal ou nebulizada. Conceitualmente, há pouco papel para a naloxona nebulizada ou nasal no ambiente hospitalar, porque a dose administrada é determinada pela ventilação do paciente, portanto, os pacientes com intoxicação severa absorvem a menor quantidade de antídoto. A via respiratória e outras vias de administração são menos previsíveis. Além disso, é necessário acesso intravenoso nesses pacientes, pois podem ser necessários outros medicamentos (como dextrose hipertônica). Se o clínico "exceder" a dose

apropriada de naloxona em um indivíduo dependente de opióides, ocorrerá a retirada. Os sintomas de abstinência devem ser gerenciados apenas com expectativa, NÃO com opióides adicionais. Para superar o antagonismo da naloxona, é necessária uma grande dose de opióides. Mais importante, como a naloxona tem uma curta duração de ação, qualquer opioide administrado resultará em ainda mais toxicidade quando os efeitos da naloxona desaparecerem. (Consulte "Retirada de opióides em situações de emergência".) Após a restauração da ventilação com naloxona, doses repetidas podem ser necessárias, dependendo da quantidade e duração da ação do opioide. Como alternativa à repetição da dose, uma infusão de naloxona pode ser preparada determinando a dose inicial total necessária para restabelecer a respiração e administrando dois terços dessa dose a cada hora. Se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de abstinência durante a infusão, pare a infusão. Se a toxicidade retornar, reinicie a infusão com metade da taxa inicial. Se o paciente desenvolver depressão respiratória durante a infusão, re-administre metade do bolo inicial a cada poucos minutos até que os sintomas melhorem, aumente a infusão pela metade da taxa inicial.

Descontaminação gastrointestinal - Carvão ativado e esvaziamento gástrico quase nunca são indicados na toxicidade de opióides. A descontaminação gastrointestinal apresenta algum risco e a toxicidade dos opióides é facilmente tratável por outros meios. Enquanto a lavagem orogástrica pode remover os comprimidos ainda no estômago e o carvão ativado liga os opióides, cada uma dessas terapias produz um risco de aspiração, especialmente no paciente oblíquo e envenenado por opióides. A descontaminação gastrointestinal deve ser reservada para pacientes que apresentam coingestantes potencialmente fatais, não apenas para opióides, e deve ser realizada apenas se as vias aéreas estiverem seguras. (Veja "Descontaminação gastrointestinal do paciente envenenado").

Remoção extracorpórea - O grande volume de distribuição dos opióides impede a remoção de uma quantidade significativa de fármaco por hemodiálise.

Embalagem do corpo e enchimento do corpo - A embalagem do corpo é descrita como o ato de engolir pacotes ou recipientes de drogas para fins de contrabando. Os embaladores de corpos geralmente são participantes de redes internacionais de medicamentos que transportam grandes quantidades de remédios bem embalados através das fronteiras internacionais. Heroína e cocaína são mais frequentemente implicadas do que outras drogas. "Enchimento corporal" refere-se à deglutição de uma quantidade menor de droga devido ao medo de prisão. Comparado com os embaladores de corpos, os carregadores de corpos normalmente carregam uma quantidade muito menor de droga, mas a droga é mais mal embalada. Em muitos casos, os embaladores de corpos são identificados pelos agentes da lei e encaminhados aos médicos para avaliação, mas um número substancial de embaladores presentes aos médicos com sintomas relacionados à obstrução intestinal ou toxicidade de drogas. O reconhecimento da embalagem do corpo é realizado através da história, dos resultados dos exames e das imagens de diagnóstico. A toxicidade grave causada por vazamentos de embalagens ou grandes ingestões representa uma grande ameaça para esses pacientes e intervenções agressivas podem ser necessárias. Grandes quantidades de heroína ou outros opióides podem ser liberados de um pacote com vazamento, exigindo doses extremamente altas de naloxona. A apresentação, o diagnóstico e o gerenciamento de embaladores e revendedores são analisados em detalhes separadamente. (Veja "Ocultação interna de drogas de abuso (acondicionamento do corpo)" e "Ingestão aguda de drogas ilícitas (enchimento do corpo)").

Lesão pulmonar e SDRA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SDRA) é um potencial efeito adverso da morfina, heroína, metadona e outros opióides. Os sinais, que geralmente incluem estertores, hipóxia e escarro ocasionalmente espumoso, geralmente ocorrem quando o paciente está se recuperando da depressão respiratória induzida por opióides. A fisiopatologia não é clara, mas em alguns casos a SDRA ocorre no cenário de reversão iatrogênica da toxicidade opioide (como a naloxona). Nesses casos, a rápida precipitação da retirada no cenário de PCO₂ elevado está associado a um aumento nas concentrações de catecolaminas, aumentando assim a pós-carga, o que causa edema intersticial seguido de preenchimento alveolar. Por esse motivo, doses muito pequenas de naloxona (0,04 a 0,05 mg no início) devem ser usadas nos pacientes com hipoventilação acentuada e devem ser ventiladas com uma máscara de válvula de bolsa antes da administração de

naloxona. (Consulte 'Medidas básicas e terapia antidotal' acima e "Gerenciamento básico das vias aéreas em adultos"). O manejo da SDRA relacionada aos opióides e à naloxona é favorável e o prognóstico geralmente é bom se for identificado e abordado prontamente. As manifestações clínicas e o tratamento da SDRA são discutidos em outro lugar. (Consulte "Síndrome do desconforto respiratório agudo: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos" e "Estratégias de manejo do ventilador para adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo" e "Síndrome do desconforto respiratório agudo: cuidados de suporte e oxigenação em adultos").

TRANILCIPROMINA

RAM: Frequência não definida. Cardiovascular: Edema, hipotensão ortostática, palpitações, taquicardia. Sistema nervoso central: Agitação, ansiedade, calafrios, tontura, sonolência, dor de cabeça, insônia, mania, mioclonia, dormência, parestesia, inquietação. Dermatológica: Diaforese, urticária. Endócrino e metabólico: SIADH (síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético). Gastrointestinal: Dor abdominal, anorexia, constipação, diarreia, náusea, xerostomia. Geniturinário: distúrbio sexual (anorgasmia, distúrbio ejaculatório, impotência), retenção urinária. Hematológico e oncológico: agranulocitose, anemia, leucopenia, trombocitopenia. Neuromuscular e esquelético: espasmo muscular, tremor, fraqueza. Oftalmológico: Visão turva. Ótica: Zumbido. <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Acne vulgar (acne cística), acinesia, alopecia, amnésia, ataxia, queilite (angular), confusão, desorientação, hepatite, poliúria, esclerodermia (localizada), erupção cutânea, incontinência urinária, síndrome de abstinência.

GI: -

CLOMIPRAMINA

RAM: > 10%: Sistema nervoso central: Tontura (adultos: 54%; crianças e adolescentes: 41%), sonolência (46% a 54%), dor de cabeça (adultos: 52%), fadiga (35% a 39%), insônia (adultos: 25 %; crianças e adolescentes: 11%), nervosismo (adultos: 18%; crianças e adolescentes: 4%), mioclonia (adultos: 13%; crianças e adolescentes: 2%). Dermatológica: Diaforese (adultos: 29%; crianças e adolescentes: 9%). Endócrino e metabólico: mudança na libido (adultos: 21%), ganho de peso (adultos: 18%; crianças e adolescentes: 2%). Gastrointestinal: Xerostomia (adultos: 84%, crianças e adolescentes: 63%), constipação (adultos: 47%; crianças e adolescentes: 22%), náusea (adultos: 33%), dispepsia (13% a 22%), anorexia (12% a 22%), diarreia (7% a 13%), dor abdominal (adultos: 11%), aumento do apetite (adultos: 11%). Geniturinário: falha na ejaculação (adultos: 42%, crianças e adolescentes: 6%), impotência (adultos: 20%), dificuldade de micção (adultos: 14%; crianças e adolescentes: 4%). Neuromuscular e esquelético: Tremor (adultos: 54%; crianças e adolescentes: 33%), mialgia (adultos: 13%). Oftálmica: Perturbação visual (adultos: 18%; crianças e adolescentes: 7%). Respiratório: Faringite (adultos: 14%), rinite (adultos: 12%). 1% a 10%: Cardiovasculares: rubor (7% a 8%), dor no peito (crianças e adolescentes: 7%), hipotensão ortostática (crianças, adolescentes e adultos: 4% a 6%), palpitações (4%), taquicardia (crianças, adolescentes e adultos: 2% a 4%), anormalidade no ECG (2%), síncope (crianças e adolescentes: 2%). Sistema nervoso central: Ansiedade (adultos: 9%; crianças e adolescentes: 2%), parestesia (adultos: 9%), comprometimento da memória (7% a 9%), distúrbio do sono (4% a 9%), espasmos (adultos : 7%), depressão (adultos: 5%), falta de concentração (adultos: 5%), dor (3% a 4%), hipertonia (2% a 4%), sonhos anormais (adultos: 3%), agitação (adultos: 3%), enxaqueca (adultos: 3%), distúrbio psicossomático (adultos: 3%), distúrbio da fala (adultos: 3%), bocejo (adultos: 3%), confusão (2% a 3%) , comportamento agressivo (crianças e adolescentes: 2%), calafrios (adultos: 2%), despersonalização (2%),

instabilidade emocional (adultos: 2%), irritabilidade (crianças e adolescentes: 2%), parestesia (crianças e adolescentes : 2%), miastenia (1% a 2%), ataque de pânico (1% a 2%), anormalidade no pensamento ($\geq 1\%$), vertigem ($\geq 1\%$), convulsão ($\leq 1\%$). Dermatológico: erupção cutânea (4% a 8%), prurido (adultos: 6%), odor corporal (crianças e adolescentes: 2%), dermatite (adultos: 2%), xeroderma (adultos: 2%), urticária (adultos: 1%). Endócrino e metabólico: perda de peso (crianças e adolescentes: 7%), ondas de calor (2% a 5%), doença menstrual (adultos: 4%), amenorréia (adultos: 1%). Gastrointestinal: Disgeusia (4% a 8%), vômito (7%), flatulência (adultos: 6%), estomatite aftosa (crianças e adolescentes: 2%), disfagia (adultos: 2%), doença gastrointestinal (adultos: 2%), halitose (crianças e adolescentes: 2%), esofagite (adultos: 1%). Geniturinário: retenção urinária (crianças e adolescentes: 7%; adultos: 2%), infecção do trato urinário (adultos: 6%), frequência urinária (adultos: 5%), lactação (não puerperal; adultos: 4%), hipertrofia mamária (adultos: 2%), cistite (adultos: 2%), leucorréia (adultos: 2%), vaginite (adultos: 2%), mastalgia (adultos: 1%). Hematológico e oncológico: doença purpúrica (adultos: 3%). Hepático: aumento da alanina aminotransferase sérica ($> 3 \times$ LSN: 3%), aumento do aspartato sérico aminotransferase ($> 3 \times$ ULN: 1%). Hipersensibilidade: reação de hipersensibilidade (crianças e adolescentes: 7%) Neuromuscular e esquelético: Astenia (1% a 2%). Oftalmológico: lacrimação anormal (adultos: 3%), anisocoria (crianças e adolescentes: 2%), blefarospasmo (crianças e adolescentes: 2%), midríase (adultos: 2%), alergia ocular (crianças e adolescentes: 2%), conjuntivite (adultos: 1%). Ótica: Zumbido (4% a 6%). Respiratório: Broncoespasmo (crianças e adolescentes: 7%; adultos: 2%), sinusite (adultos: 6%), dispnéia (crianças e adolescentes: 2%), epistaxe (adultos: 2%), laringite (crianças e adolescentes: 2%). Diversos: Febre (adultos: 4%). <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Eletroencefalograma anormal, sintomas sensoriais anormais, distúrbio de acomodação, infarto agudo do miocárdio, agranulocitose, albuminúria, alopecia, olfato alterado, anemia, aneurisma, glaucoma de ângulo fechado, síndrome anticolinérgica, apatia afasia, apraxia, ataxia, flutter atrial, blefarite, sangue nas fezes, depressão da medula óssea, bradicardia, doença cerebral, fibroadenose mamária, bronquite, bloqueio de ramo, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, estado catatônico, celulite, hemorragia cerebral, displasia cervical, queilite, cloasma, síndrome colinérgica, coreoatetose, cromatopsia, enterite crônica, colite, coma, hemorragia conjuntival, cianose, surdez, desidratação, delírio, delírios, cárie dentária, úlcera dérmica, diabetes mellitus, diplopia, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, duodenite, discinesia, distonia, eczema, edema, edema (oral), hiperplasia do endométrio, endometriose, aumento das glândulas salivares, epididimite, erupção cutânea eritematosa, exoftalmia, exostose, reação extrapiramidal, extra-sístoles úlcera gástrica, doença do refluxo gastroesofágico, glicosúria, bócio, gota, ginecomastia, alucinação, bloqueio cardíaco, hematúria, hemiparesia, hemoptise, lesão hepática (grave), hepatite, hostilidade, hiperacusia, hipercolesterolemia, hiperestesia, hiperglicemia, atividade muscular hiperkinética, atividade muscular hiperkinética, hipertermia, hipertireoidismo, hiperuricemia, hiperventilação, alucinações hipnagógicas, hipoestesia, hipocalemia, hipocinesia, hiponatremia, hipotireoidismo, hipoventilação, obstrução intestinal, síndrome do intestino irritável, cardiopatia isquêmica, queratite, laringismo, reação leucemóide, leucopenia, inflamação local (uterina), erupção cutânea tipo lúpus eritematoso, linfadenopatia, erupção cutânea maculopapular, reação maníaca, espasmo muscular, mutismo, miopatia, miosite, nefrolitíase, neuralgia, neuralgia crise oculogênica, paralisia do nervo oculomotor, cisto ovariano, pancitopenia, íleo paralítico, ideação paranóica, úlcera péptica, periarterite nodosa, isquemia periférica, edema faríngeo, fobia, ftofobia, pneumonia, ejaculação precoce, pseudolinfoma, pirose, psoríase, psoríase, psoríase, psoríase, psicose, psicose, hemorragia retal, cisto renal, distúrbio esquizofreniforme, esclerite, síndrome da serotonina, SIADH, hipertrofia da pele, fotosensibilidade da pele, sonambulismo, estrabismo, estupor, ideação suicida, tendências suicidas, aperto de dentes, trombocitopenia, tromboflebite, úlcera na língua, torcicolo, incontinência urinária, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vasoespasmo, taquicardia ventricular, defeito no campo visual, distúrbio da voz, síndrome de abstinência.

GI:

Ressuscitação inicial - O tratamento inicial do paciente com uma overdose de antidepressivo tricíclico (TCA) centra-se na avaliação e, se necessário, na proteção das vias aéreas, respiração e circulação do paciente. Pacientes envenenados por ATC são freqüentemente moribundos e requerem intubação para proteção e ventilação das vias aéreas. Em pacientes hipotensos, evite agentes de indução que possam piorar a hipotensão. Oxigênio suplementar deve ser administrado conforme necessário. É fornecida uma tabela de resumo para facilitar o gerenciamento emergente de overdose de TCA (tabela 1). A ressuscitação inicial inclui as seguintes medidas: Bicarbonato de sódio para tratar a toxicidade cardíaca, manifestada por um complexo QRS prolongado ou arritmia ventricular. (Veja 'Bicarbonato de sódio para toxicidade cardíaca' abaixo). Solução salina isotônica administrada em bólus intravenoso (IV) para tratar a hipotensão. Bolus intravenosos de 250 a 500 mL podem ser administrados e repetidos com base na resposta do paciente. Benzodiazepínicos para controle da agitação. Sugerimos lorazepam (1 mg IV) ou diazepam (5 mg IV), repetidos em intervalos de 5 a 10 minutos, conforme necessário. Os benzodiazepínicos devem ser usados criteriosamente, pois a agitação pode rapidamente dar lugar a sedação profunda (por efeitos anti-histamínicos). Apesar da proeminente toxicidade anticolinérgica em alguns pacientes com envenenamento por ATC, a fisostigmina é contra-indicada, pois está associada à parada cardíaca no cenário de toxicidade por ATC. (Consulte 'Terapias inúteis e contra-indicadas' abaixo). A reavaliação frequente de pacientes com intoxicação por ATC conhecida ou suspeita é essencial, pois seu nível de alerta pode mudar rapidamente. Os pacientes podem manifestar agitação psicomotora e delírium nas primeiras horas após a ingestão, apenas para desenvolver obturação progressiva e coma em estágios posteriores. Portanto, é necessária uma monitoração cuidadosa, incluindo oximetria de pulso e monitor cardíaco. Em pacientes que necessitam de tratamento com bicarbonato de sódio, uma linha arterial facilita a realização de testes frequentes de pH. Bicarbonato de sódio para toxicidade cardíaca - O bicarbonato de sódio é a terapia inicial padrão para hipotensão ou arritmia devido à toxicidade do TCA. A terapia com bicarbonato de sódio é indicada em pacientes com envenenamento por ATC que desenvolvem aumento do intervalo QRS > 100 mseg ou arritmia ventricular. A dose inicial de bicarbonato de sódio hipertônico é de 1 a 2 mEq / kg, administrada como uma rápida injeção intravenosa através de um cateter intravenoso de grande diâmetro. Nos adultos, uma abordagem comum é administrar dois a três frascos para injectáveis ou seringas pré-cheias (50 ml cada) de 8,4% de bicarbonato de sódio. Se não houver resposta à dose inicial, ela pode ser repetida após cinco minutos. É útil executar um ECG contínuo de 12 derivações durante a infusão para demonstrar a presença (ou ausência) de estreitamento do complexo QRS, uma diminuição na amplitude da onda R no AVR principal ou a resolução de qualquer arritmia (forma de onda 1 e figura 2). Se o QRS diminuir após a terapia em bolus, inicie uma infusão IV contínua de bicarbonato de sódio . Misturamos 150 mEq de bicarbonato de sódio em 1 L de dextrose a 5% (D5W) e infundimos a 250 mL / hora em adultos. O mesmo fluido deve ser administrado às crianças com o dobro da taxa de fluidos de manutenção. A ressuscitação excessiva de líquidos, que pode contribuir para as complicações pulmonares às vezes associadas à overdose de TCA, deve ser evitada. Se um intervalo QRS alargado falhar em diminuir após a terapia em bolus com bicarbonato de sódio, ainda sugerimos que seja iniciada uma infusão IV de bicarbonato de sódio, na ausência de um diagnóstico alternativo. A falha de um QRS alargado em responder à terapia em bolus não exclui a possibilidade de toxicidade do TCA, e a acidemia sistêmica potencializa os efeitos do envenenamento por TCA. Medições freqüentes de pH no sangue arterial devem ser obtidas durante o tratamento com bicarbonato de sódio; uma meta razoável de pH é de 7,50 a 7,55. Sobrecarga de volume, hipocalemia, hipernatremia e alcalose metabólica podem resultar de infusões prolongadas de bicarbonato, e os parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser seguidos de perto para evitar essas complicações. Medimos o pH arterial a cada hora, até que esteja na faixa terapêutica e estável. Posteriormente, as medições podem ser obtidas a cada quatro a seis horas. A concentração sérica de potássio deve ser medida simultaneamente com o pH arterial. A maioria dos toxicologistas diminui a terapia com bicarbonato após a resolução das alterações no ECG, que podem ocorrer de horas a dias. Uma abordagem razoável é reduzir a taxa de infusão em cerca de 25% por hora,

durante quatro horas. Se o intervalo QRS aumentar durante o afinilamento, forneça um bolus adicional de bicarbonato de sódio e reinicie a taxa de infusão original. O benefício do bicarbonato de sódio provavelmente se deve ao aumento do pH sérico e ao aumento do sódio extracelular. O aumento do pH sérico favorece a forma neutra (isto é, não ionizada) da droga, tornando-a menos disponível para se ligar aos canais de sódio. Aumentar a concentração extracelular de sódio aumenta o gradiente eletroquímico através das membranas celulares cardíacas, atenuando potencialmente o bloqueio induzido por TCA dos canais rápidos de sódio. (Veja 'Farmacologia' acima). A maioria dos pacientes com prolongamento do intervalo QRS induzido por TCA parece responder à terapia com bicarbonato. De acordo com séries de casos retrospectivas, 80% dos pacientes com um intervalo QRS aumentado demonstraram uma diminuição na resposta ao tratamento, enquanto 90% dos pacientes hipotensos aumentaram sua pressão arterial. A justificativa para essa terapia é baseada em parte em estudos usando modelos animais de envenenamento por TCA, mostrando que o bicarbonato de sódio hipertônico restringe o complexo QRS, melhora a pressão arterial sistólica e controla as arritmias ventriculares. No entanto, existe uma evidente ausência de ensaios clínicos randomizados em humanos, e a maior parte das evidências de eficácia se baseia na experiência clínica.

Terapia anti-convulsiva - Os benzodiazepínicos continuam sendo o tratamento de escolha para convulsões induzidas por TCA. As opções razoáveis de tratamento inicial incluem diazepam 5 mg IV ou lorazepam 2 mg IV. (Consulte "Tratamento inicial do adulto gravemente doente com uma overdose desconhecida", seção "D": Incapacidade e estabilização neurológica e "Status convulsivo epiléptico em adultos: tratamento e prognóstico", seção "Terapia farmacológica inicial"). Convulsões induzidas por TCA provavelmente são causadas em grande parte pela inibição central do receptor GABA-A. Portanto, é lógico tratar convulsões com agonistas do GABA, como benzodiazepínicos, em vez de medicamentos bloqueadores dos canais de sódio. No caso incomum de benzodiazepínicos são ineficazes, barbitúricos podem ser usados para controlar convulsões. No entanto, eles são considerados terapia de segunda linha devido aos seus efeitos adversos sobre a pressão arterial.

Descontaminação gastrointestinal - Após a proteção das vias aéreas, respiração e circulação, pode-se voltar a atenção para a descontaminação gastrointestinal. A menos que haja suspeita de obstrução intestinal, íleo ou perfuração, sugerimos tratamento com 1 g / kg de carvão ativado (dose máxima de 50 g) em pacientes que se apresentam dentro de duas horas após a ingestão. O carvão deve ser retido em pacientes sedados e talvez não consiga proteger as vias aéreas, a menos que a intubação traqueal seja realizada primeiro. No entanto, a intubação traqueal não deve ser realizada apenas com a finalidade de fornecer carvão. (Veja "Descontaminação gastrointestinal do paciente envenenado"). Como regra geral, não recomendamos irrigação intestinal total ou carvão multidoso, pois estes não demonstraram melhorar os resultados. A lavagem gástrica pode ser contra-indicada no quadro de arritmias devido ao aumento do tônus vagal.

Gestão da toxicidade refratária - Bicarbonato de sódio continua sendo a base do tratamento para antiarritmia ou hipotensão relacionada ao envenenamento por TCA. Na circunstância incomum de que o bicarbonato de sódio e outras medidas iniciais de ressuscitação sejam ineficazes, vários tratamentos alternativos estão disponíveis. Estes são descritos abaixo, juntamente com vários tratamentos propostos que devem ser evitados. Não existem critérios claros e estabelecidos para determinar quando a terapia com bicarbonato de sódio falhou e a terapia adjunta deve ser administrada. Uma abordagem razoável é começar a administrar terapias adjuntas a qualquer paciente que permaneça hipotenso com um amplo intervalo QRS, apesar de dois tratamentos com bicarbonato de sódio, conforme descrito acima. Como a toxicidade refratária é incomum e sugere que o paciente será difícil de gerenciar, recomendamos a consulta com um toxicologista médico ou centro de controle de intoxicações nesses casos. (Veja 'Bicarbonato de sódio para toxicidade cardíaca' acima e 'Recursos adicionais' abaixo).

Hipotensão refratária. Vasopressores - Os vasopressores são indicados em pacientes com hipotensão refratária ao bicarbonato de sódio e terapia agressiva de ressuscitação com fluidos IV. Os agonistas alfa-adrenérgicos de ação direta (por exemplo, noradrenalina ou fenilefrina) são preferidos porque combatem os efeitos antagonistas alfa-adrenérgicos dos ACTs. A infusão IV do vasopressor selecionado é

titulada para efetivar. Um pequeno estudo retrospectivo de pacientes envenenados por TCA demonstrou uma resposta universal à infusão de norepinefrina, incluindo pacientes que anteriormente não haviam respondido à infusão de dopamina. Solução salina hipertônica (3%) - Sugerimos que a solução salina hipertônica seja usada apenas quando a hipotensão for refratária a todos os outros tratamentos de primeira linha, incluindo bicarbonato de sódio e ressuscitação agressiva de fluidos. Pacientes que permanecem instáveis após a alcalinização adequada, conforme determinado pelo pH arterial, e cuja hipotensão não melhorou apesar da ressuscitação agressiva do fluido IV e do tratamento com um vasopressor de ação direta (por exemplo, noradrenalina) podem ser tratados com solução salina hipertônica. Damos um bolus IV de 100 mL de solução salina a 3%; se os sintomas persistirem, uma ou possivelmente mais duas doses podem ser administradas em intervalos de dez minutos. Nenhuma solução salina hipertônica adicional deve ser administrada e a concentração sérica de sódio deve ser monitorada. Alguns toxicologistas defendem a solução salina hipertônica (3%) como uma alternativa à terapia com bicarbonato de sódio. No entanto, os relatórios sobre sua eficácia são conflitantes e não há benefício claro sobre o bicarbonato de sódio. A terapia salina hipertônica melhora a hipotensão, mas, com exceção de um relato de caso, há poucas evidências de que melhore as arritmias. Arritmias refratárias. Magnésio - Não recomendamos o magnésio como terapia de primeira linha para envenenamento por TCA, mas pode ser usado como tratamento adjuvante em pacientes cuja arritmia não responde ao bicarbonato de sódio. Não há recomendações de dosagem padrão para magnésio nesta configuração. Uma abordagem razoável é administrar 1 a 2 g em 15 minutos ou mais rápido, se o paciente estiver em parada cardíaca. Um estudo randomizado, vários relatos de casos e estudos com animais apóiam o uso de magnésio intravenoso para ajudar a controlar arritmias causadas por envenenamento por TCA, mas refratárias à terapia com bicarbonato de sódio. Em um estudo randomizado de 72 pacientes com envenenamento por TCA, aqueles tratados com magnésio, além da terapia com bicarbonato de sódio, sofreram mortalidade mais baixa do que aqueles tratados apenas com bicarbonato de sódio. Lidocaína - A lidocaína (Classe IB) tem sido usada para tratar o envenenamento por ATC com alguns resultados encorajadores, mas não defendemos seu uso rotineiro como terapia de primeira linha. Sugerimos que a lidocaína seja considerada apenas quando a terapia com bicarbonato de sódio for ineficaz (ou seja, a arritmia persistir). Caso a lidocaína seja necessária, sugerimos doses antiarrítmicas padrão, incluindo uma dose em bolus (1 a 1,5 mg / kg IV), seguida de uma infusão (1 a 4 mg / minuto). A fenitoína, outro agente da Classe IB, foi estudada no envenenamento por TCA, mas seu uso é controverso e geralmente não é recomendado. (Consulte 'Terapias inúteis e contra-indicadas' abaixo). Instabilidade hemodinâmica grave e parada cardíaca iminente. Emulsão lipídica - A emulsão lipídica tem sido usada para neutralizar a atividade de drogas lipofílicas em overdose, incluindo TCAs [57-61]. O mecanismo, evidência, dosagem e efeitos colaterais da terapia de emulsão lipídica IV são discutidos em detalhes separadamente. (Veja "Intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio", seção "Terapia por emulsão lipídica"). Embora não tenham sido estabelecidas indicações claras, a terapia lipídica pode ser usada em pacientes com overdose de TCA que não respondem a terapias padrão, incluindo bicarbonato de sódio, permanecem instáveis e em pacientes que sofrem uma parada cardíaca. Recomendamos a consulta com um toxicologista médico ou centro de controle de intoxicações sempre que possível antes de iniciar a terapia lipídica. O protocolo de dosagem mais amplamente relatado consiste em um bolus intravenoso de 1 a 1,5 mL / kg administrado durante um minuto de uma solução de emulsão lipídica a 20%. A mesma dose pode ser repetida em casos de parada cardíaca a cada três a cinco minutos, para um total de três doses em bolus. Após o bolus inicial, uma infusão é iniciada a uma taxa de 0,25 a 0,5 mL / kg por minuto até ocorrer recuperação hemodinâmica. Idealmente, a infusão deve ser descontinuada antes de atingir um máximo de 8 mL / kg. Caso a instabilidade hemodinâmica persista, o gotejamento pode ser continuado por uma hora. Outras terapias em potencial - Embora raramente sejam usadas para envenenamento por ATC, a estimulação cardíaca foi usada com sucesso em um caso incomum de bradicardia juncional após a ingestão de imipramina. Não há dados claros que apóiem o uso de suporte hemodinâmico mecânico, oxigenação por

membrana extracorpórea ou procedimentos semelhantes. Terapias inúteis e contra-indicadas. Eliminação aprimorada - Vários relatos de casos descrevem o uso bem-sucedido de várias terapias para a toxicidade do TCA, incluindo troca de plasma e hemoperfusão de carvão vegetal. No entanto, esses são geralmente casos isolados e é difícil determinar a eficácia, bem como se os participantes estavam envolvidos. Em geral, é provável que intervenções para melhorar a eliminação de medicamentos não sejam eficazes devido ao grande volume de distribuição de ACTs, e não são recomendadas trocas plasmáticas e hemoperfusão. Medicamentos - Flumazenil é contra-indicado em pacientes com uso conhecido ou suspeito de TCA. Em pacientes que coagulam ACT e benzodiazepínicos de forma aguda, o flumazenil pode diminuir o limiar convulsivo. Em pacientes com ingestão isolada de TCA que usam benzodiazepínicos cronicamente, o flumazenil pode induzir convulsões por abstinência de benzodiazepínicos. Apesar da proeminente toxicidade anticolinérgica em alguns pacientes com envenenamento por ATC, a fisostigmina é contra-indicada, pois está associada à parada cardíaca no cenário de toxicidade por ATC. Com exceção da lidocaína e magnésio (discutido acima), as preocupações envolvem o uso de todas as classes de drogas antiarrítmicas no cenário de envenenamento por TCA. Os agentes da classe IA (por exemplo, procainamida) e da classe IC (por exemplo, flecainida) são contra-indicados devido à sua inibição dos canais rápidos de sódio, um efeito semelhante ao induzido pelos ACTs. Os agentes da classe III (por exemplo, amiodarona) são pouco estudados nesse cenário e o prolongamento do QTc associado a esses medicamentos os torna potencialmente perigosos. Embora um agente de classe IB como a lidocaína, a fenitoína geralmente não seja recomendada no cenário de envenenamento por TCA. (Veja "Excitabilidade cardíaca, mecanismos de arritmia e ação de drogas antiarrítmicas"). Considerações pediátricas - O envenenamento por ATC na população pediátrica geralmente segue um curso semelhante ao dos adultos, e as recomendações de avaliação e tratamento mencionadas acima se aplicam. Em qualquer ingestão pediátrica, os profissionais de saúde devem verificar como a criança teve acesso ao medicamento, bem como aconselhar os profissionais de saúde quanto à segurança dos medicamentos, conforme apropriado. Disposição - Pacientes com alteração do estado mental, hipotensão, alterações da condução cardíaca ou convulsões devem ser admitidos em uma unidade de terapia intensiva. Pacientes com sintomas leves, como taquicardia isolada sem evidência de anormalidades de condução (QRS <100 ms) durante várias horas de observação, poderiam ser admitidos em um ambiente de tratamento não intensivo com monitoramento cardíaco. Pacientes assintomáticos que não manifestam anormalidades de condução no ECG e são monitorados por pelo menos seis horas em um ambiente de tratamento agudo podem receber alta com segurança ou ser transferidos para um serviço psiquiátrico para avaliação. (Veja "Ideação suicida e comportamento em adultos").

METADONA

RAM: Frequência não definida: Cardiovascular: Bigeminia, bradicardia, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, alterações no ECG, edema, extra-sístoles, rubor, hipotensão, inversão da onda T no ECG, palpitações, flebite, intervalo QT prolongado no ECG, choque, síncope, taquicardia, torsades de pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular. Sistema nervoso central: Agitação, confusão, desorientação, tontura, dependência de drogas (dependência física), disforia, euforia, alucinação, dor de cabeça, insônia, sedação, convulsão. Dermatológico: Diaforese, urticária hemorrágica (rara), prurido, erupção cutânea, urticária. Endócrino e metabólico: insuficiência adrenocortical, nível hormonal alterado (deficiência de androgênio; uso crônico de opioides), amenorréia, efeito antidiurético, diminuição da libido, diminuição da testosterona plasmática, hipocalcemia, hipomagnesemia, ganho de peso. Gastrointestinal: Dor abdominal, anorexia, espasmo do trato biliar, constipação, glossite, náusea, vômito, xerostomia. Geniturinário: astenospermia, diminuição do volume ejaculado, doença genital masculina (secreções reduzidas da vesícula seminal), doença prostática (redução da secreção prostática), distúrbio dos espermatozoides (anormalidades morfológicas), hesitação

urinária, retenção urinária. Hematológico: trombocitopenia (reversível, relatada em pacientes com hepatite crônica). Local: Eritema no local da injeção (intramuscular / subcutâneo), dor local (intramuscular / subcutânea), inchaço local (intramuscular / subcutâneo). Neuromuscular e esquelético: amiotrofia, fratura óssea, osteoporose, fraqueza. Oftalmológico: Perturbação visual. Respiratório: edema pulmonar, depressão respiratória. <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Hipoglicemia (dosagem > 40 mg / dia [Flory 2016]), hipogonadismo, aumento da prolactina sérica (aumento transitório com uso crônico; Molitch 2008).

GI: Medidas básicas e terapia antidotal - O tratamento geral do paciente com overdose é discutido em outro lugar. (Consulte "Abordagem geral do envenenamento por drogas em adultos"). Estratégias específicas de manejo da toxicidade por opióides são discutidas abaixo. Uma tabela de resumo para facilitar o gerenciamento emergente é fornecida (tabela 1). Quando houver suspeita de toxicidade por opióides, o tratamento inicial deve se concentrar no suporte das vias aéreas e na respiração do paciente. Deve-se prestar atenção à profundidade e taxa de ventilação. Embora a oximetria de pulso seja útil para monitorar a oxigenação, não é útil para medir a ventilação quando está sendo administrado oxigênio suplementar. A capnografia pode ser usada para monitorar a ventilação do paciente. A presença de CO₂ expirado de maré final (EtCO₂) em pacientes tóxicos aos opióides pode prever complicações, embora sua ausência não possa excluí-las. Em um estudo de coorte prospectivo de 201 pacientes envenenados com depressores respiratórios, a EtCO₂ não invasiva das marés finais > 50 mmHg previu complicações da hipoventilação com 46% de sensibilidade e 86% de especificidade (Consulte "Monitoramento de dióxido de carbono (capnografia)"). Administrar naloxona, um antagonista opióide de ação curta, de preferência pela via intravenosa. O paciente apneico e pacientes com taxas respiratórias extremamente baixas ou respirações superficiais devem ser ventilados com máscara de válvula de bolsa acoplada ao oxigênio suplementar antes e durante a administração de naloxona para reduzir a chance de síndrome do desconforto respiratório agudo. Pacientes apnéicos devem receber doses iniciais mais altas de naloxona (0,2 a 1 mg). Pacientes em parada cardiorrespiratória após possível overdose de opioides devem receber no mínimo 2 mg de naloxona [31,32]. (Consulte "Gerenciamento básico de vias aéreas em adultos" e "Lesão pulmonar e SDRA" abaixo e "Síndrome do desconforto respiratório agudo: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos"). Quando ventilações espontâneas estão presentes, uma dose inicial de 0,04 a 0,05 mg por via intravenosa é um ponto de partida apropriado, e a dose deve ser titulada para cima a cada poucos minutos até que a frequência respiratória seja 12 ou maior. O objetivo da administração de naloxona NÃO é um nível normal de consciência, mas uma ventilação adequada. Na ausência de sinais de abstinência de opióides, não há dose máxima segura de naloxona. No entanto, se um efeito clínico não ocorrer após 5 a 10 mg, o diagnóstico deve ser reconsiderado. A naloxona pode ser administrada por via nasal, subcutânea ou intramuscular se houver um atraso na segurança do acesso intravenoso. Quando administrado por essas vias, há absorção mais lenta e eliminação tardia, dificultando a titulação do medicamento. A naloxona também é absorvida no trato respiratório e, portanto, pode ser administrada em um tubo endotraqueal ou nebulizada. Conceitualmente, há pouco papel para a naloxona nebulizada ou nasal no ambiente hospitalar, porque a dose administrada é determinada pela ventilação do paciente, portanto, os pacientes com intoxicação severa absorvem a menor quantidade de antídoto A via respiratória e outras vias de administração são menos previsíveis. Além disso, é necessário acesso intravenoso nesses pacientes, pois podem ser necessários outros medicamentos (como dextrose hipertônica). Se o clínico "exceder" a dose apropriada de naloxona em um indivíduo dependente de opióides, ocorrerá a retirada. Os sintomas de abstinência devem ser gerenciados apenas com expectativa, NÃO com opióides adicionais. Para superar o antagonismo da naloxona, é necessária uma grande dose de opioides. Mais importante, como a naloxona tem uma curta duração de ação, qualquer opióide administrado resultará em ainda mais toxicidade quando os efeitos da naloxona desaparecerem. (Consulte "Retirada de opioides em situações de emergência"). Após a restauração da ventilação com naloxona, doses repetidas podem

ser necessárias, dependendo da quantidade e duração da ação do opioide. Como alternativa à repetição da dose, uma infusão de naloxona pode ser preparada determinando a dose inicial total necessária para restabelecer a respiração e administrando dois terços dessa dose a cada hora. Se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de abstinência durante a infusão, pare a infusão. Se a toxicidade retornar, reinicie a infusão com metade da taxa inicial. Se o paciente desenvolver depressão respiratória durante a infusão, re-administre metade do bolo inicial a cada poucos minutos até que os sintomas melhorem, aumente a infusão pela metade da taxa inicial.

Descontaminação gastrointestinal - Carvão ativado e esvaziamento gástrico quase nunca são indicados na toxicidade de opióides. A descontaminação gastrointestinal apresenta algum risco e a toxicidade dos opióides é facilmente tratável por outros meios. Enquanto a lavagem orogástrica pode remover os comprimidos ainda no estômago e o carvão ativado liga os opióides, cada uma dessas terapias produz um risco de aspiração, especialmente no paciente oblíquo e envenenado por opióides. A descontaminação gastrointestinal deve ser reservada para pacientes que apresentam coingestantes potencialmente fatais, não apenas para opióides, e deve ser realizada apenas se as vias aéreas estiverem seguras. (Veja "Descontaminação gastrointestinal do paciente envenenado").

Remoção extracorpórea - O grande volume de distribuição dos opióides impede a remoção de uma quantidade significativa de fármaco por hemodiálise.

Embalagem do corpo e enchimento do corpo - A embalagem do corpo é descrita como o ato de engolir pacotes ou recipientes de drogas para fins de contrabando. Os embaladores de corpos geralmente são participantes de redes internacionais de medicamentos que transportam grandes quantidades de remédios bem embalados através das fronteiras internacionais. Heroína e cocaína são mais frequentemente implicadas do que outras drogas. "Enchimento corporal" refere-se à deglutição de uma quantidade menor de droga devido ao medo de prisão. Comparado com os embaladores de corpos, os carregadores de corpos normalmente carregam uma quantidade muito menor de droga, mas a droga é mais mal embalada. Em muitos casos, os embaladores de corpos são identificados pelos agentes da lei e encaminhados aos médicos para avaliação, mas um número substancial de embaladores presentes aos médicos com sintomas relacionados à obstrução intestinal ou toxicidade de drogas. O reconhecimento da embalagem do corpo é realizado através da história, dos resultados dos exames e das imagens de diagnóstico. A toxicidade grave causada por vazamentos de embalagens ou grandes ingestões representa uma grande ameaça para esses pacientes e intervenções agressivas podem ser necessárias. Grandes quantidades de heroína ou outros opióides podem ser liberados de um pacote com vazamento, exigindo doses extremamente altas de naloxona. A apresentação, o diagnóstico e o gerenciamento de embaladores e revendedores são analisados em detalhes separadamente. (Veja "Ocultação interna de drogas de abuso (acondicionamento do corpo)" e "Ingestão aguda de drogas ilícitas (enchimento do corpo)").

Lesão pulmonar e SDRA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SDRA) é um potencial efeito adverso da morfina, heroína, metadona e outros opióides. Os sinais, que geralmente incluem estertores, hipóxia e escarro ocasionalmente espumoso, geralmente ocorrem quando o paciente está se recuperando da depressão respiratória induzida por opióides. A fisiopatologia não é clara, mas em alguns casos a SDRA ocorre no cenário de reversão iatrogênica da toxicidade opióide (como a naloxona). Nesses casos, a rápida precipitação da retirada no cenário de PCO_2 elevado está associado a um aumento nas concentrações de catecolaminas, aumentando assim a pós-carga, o que causa edema intersticial seguido de preenchimento alveolar. Por esse motivo, doses muito pequenas de naloxona (0,04 a 0,05 mg no início) devem ser usadas nos pacientes com hipoventilação acentuada e devem ser ventiladas com uma máscara de válvula de bolsa antes da administração de naloxona. (Consulte "Medidas básicas e terapia antidotal" acima e "Gerenciamento básico das vias aéreas em adultos"). O manejo da SDRA relacionada aos opióides e à naloxona é favorável e o prognóstico geralmente é bom se for identificado e abordado prontamente. As manifestações clínicas e o tratamento da SDRA são discutidos em outro lugar. (Consulte "Síndrome do desconforto respiratório agudo: características clínicas, diagnóstico e complicações em adultos" e "Estratégias de manejo do ventilador para

adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo" e "Síndrome do desconforto respiratório agudo: cuidados de suporte e oxigenação em adultos").

AMANTADINA

RAM: > 10%: Cardiovasculares: hipotensão ortostática ($\leq 29\%$; pode ser mais comum em homens), pré-síncope ($\leq 29\%$), síncope ($\leq 29\%$), edema periférico (1% a 16%). Sistema nervoso central: tontura ($\leq 29\%$), delírios ($\leq 25\%$), alucinação ($\leq 25\%$), ilusão ($\leq 25\%$), paranóia ($\leq 25\%$), queda (13%). Gastrointestinal: Xerostomia (1% a 16%; pode ser mais comum em mulheres), constipação (1% a 13%). 1% a 10%: Cardiovascular: Livedo reticular (1% a 6%; pode ser mais comum em mulheres). Sistema nervoso central: insônia (5% a 10%), ansiedade (1% a 7%), depressão (1% a 6%), dor de cabeça (1% a 6%), sonhos anormais (1% a 5%; podem ser mais comum em mulheres), agitação (1% a 5%), ataxia (1% a 5%; pode ser mais comum em homens e adultos com idade ≥ 65 anos), confusão (1% a 5%), sonolência (1% a 5%), fadiga (1% a 5%), irritabilidade (1% a 5%), nervosismo (1% a 5%), discromia (3%), distonia (3%), apatia (2%), ideação suicida ($\leq 2\%$). Gastrointestinal: Náusea (5% a 10%; pode ser mais comum em mulheres), apetite diminuído (6%), anorexia (1% a 5%), diarreia (1% a 5%), vômitos (3%). Geniturinário: infecção do trato urinário (10%), hipertrofia prostática benigna (6%). Hematológico e oncológico: Hematoma (6%). Neuromuscular e esquelético: inchaço das articulações (3%), espasmo muscular (3%). Oftálmica: visão turva (4%), catarata (3%; pode ser mais comum em mulheres), xerofthalmia (3%). Respiratório: nariz seco (1% a 5%), tosse (3%). <1%, pós-comercialização e / ou relatos de caso: marcha anormal, anormalidade no pensamento, insuficiência respiratória aguda, comportamento agressivo, agranulocitose, amnésia, anafilaxia, arritmia cardíaca (incluindo arritmias malignas), insuficiência cardíaca, coma, edema da córnea, diminuição libido, diminuição da acuidade visual, delírio, diaforese, disfagia, dispnéia, eczema, edema, alterações no padrão EEG, euforia, febre, hipercinesia, reação de hipersensibilidade, hipertensão, hipertonia, hipocinesia, hipotensão, distúrbio de controle de impulso, aumento de nitrogênio da ureia no sangue, aumento da creatina fosfoquinase, aumento da gama-glutamil transferase, aumento da lactato desidrogenase, aumento da libido, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da ALT sérica, aumento da AST sérica, aumento da bilirrubina sérica, aumento da bilirrubina sérica, aumento da creatinina sérica, ceratite, leucocitose, leucopenia, mania, midríase, síndrome maligna dos neurolépticos (associada à redução da dose ou retirada abrupta da amantadina), neutropenia, crise oculogênica, paralisia do nervo óptico, parestesia, jogo patológico, prurido, psicose, edema pulmonar, convulsão, fotosensibilidade da pele, erupção cutânea, fala arrastada, estupor, taquicardia, taquipnéia, tremor, retenção urinária, distúrbio visual (incluindo opacidade subepitelial pontual ou outra opacidade da córnea), fraqueza distúrbio visual (incluindo opacidade subepitelial pontual ou outra opacidade da córnea), fraqueza distúrbio visual (incluindo opacidade subepitelial pontual ou outra opacidade da córnea), fraqueza.

GI: -

DOXEPINA

RAM: A frequência real pode depender do diagnóstico. Cardiovascular: Hipertensão (pacientes com insônia crônica $\leq 3\%$), edema, rubor, hipotensão, taquicardia. Sistema nervoso central: Sedação (pacientes com insônia crônica de 6% a 9%), tontura (pacientes com insônia crônica $\geq 1\%$), ataxia, calafrios, confusão, desorientação, sonolência, reação extrapiramidal, fadiga, alucinação, dor de cabeça, dormência, parestesia, convulsão, discinesia tardia. Dermatológico: Alopecia, diaforese (excessiva), prurido, fotosensibilidade da pele, erupção cutânea. Endócrino e metabólico: glicose sérica alterada, alteração da libido, galactorréia, ginecomastia, SIADH, ganho de peso.

Gastrointestinal: Náusea (pacientes com insônia crônica 2%), gastroenterite (pacientes com insônia crônica $\leq 2\%$), anorexia, estomatite aftosa, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, vômitos, xerostomia. Geniturinário: hipertrofia mamária, inchaço testicular, retenção urinária. Hematológico e oncológico: agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia. Hepático: icterícia. Neuromuscular e esquelético: Tremor, fraqueza. Oftalmológico: Visão turva. Ótica: Zumbido. Respiratório: infecção do trato respiratório superior (pacientes com insônia crônica 4%), exacerbação da asma. $<1\%$, pós-comercialização e / ou relatos de casos: dor abdominal, sonhos anormais, marcha anormal, acne rosácea, adenocarcinoma (pulmão, estágio I), distúrbio de ajuste, ageusia, pressão arterial alterada (inadequadamente controlada), anemia, fechamento do ângulo glaucoma, ansiedade, artralgia, bloqueio atrioventricular, lesão nas costas, dor nas costas, blefaroespasmos, fratura óssea, cisto da mama, bronquite, acidente vascular cerebral, alteração do apetite, dor no peito, confusão, tosse, frequência cardíaca diminuída, lacrimação diminuída, neutrófilos diminuídos, diminuição de desempenho em neuropsicometria, diminuição da amplitude de movimento (articulações), depressão, dermatite, diplopia, distúrbio da atenção, dismenorreia, dispnéia, disúria, anormalidade no ECG (segmento ST-T, complexo QRS, eixo QRS), eritema, infecção ocular, dor ocular vermelhidão ocular, queda, sensação de peso, foliculite, infecção por fungos, doença do refluxo gastroesofágico, erosão da linha das gengivas, hematochezia, hematoma, hemoglobinúria, herpes zoster, ondas de calor, hiperbilirrubinemia, hiperidrose, hipercalemia, hipermagnesemia, hipersensibilidade, hipoacusia, hipocalemia, aumento da ALT sérica, aumento das transaminases séricas, influenza, entorse articular, letargia, dor nos membros, bolha labial, infecção do trato respiratório inferior, melanoma maligno, enxaqueca, elevação do humor, enjôo, câibras musculares, mialgia, congestão nasal, distúrbio nasofaríngeo, dor no pescoço, pesadelos, noctúria, onicomiose, otalgia, palidez, palpitações membrana timpânica perfurada, edema periférico, faringite, dor faringolaríngea, pneumonia, estertores, rinorréia, congestão sinusal, sinusite, irritação da pele, paralisia do sono, sonambulismo (comportamento complexo relacionado ao sonocozinhar ou comer, fazer ligações telefônicas), celulite estafilocócica, síncope, tenossinovite, infecção dentária, incontinência urinária, infecção do trato urinário, síncope vasodepressora, contrações prematuras ventriculares, infecção viral, sibilos.

GI: A mesma adotada na CLOMIPRAMINA.

COLCHICINA

RAM: Frequência nem sempre definida. $> 10\%$: Gastrointestinal: doença gastrointestinal (26% a 77%), diarreia (23% a 77%), vômito (17%), náusea (4% a 17%). 1% a 10% : Sistema nervoso central: fadiga (1% a 4%), dor de cabeça (1% a 2%). Endócrino e metabólico: gota (4%). Gastrointestinal: Cólicas abdominais, dor abdominal. Respiratório: dor faringolaríngea (2% a 3%). $<1\%$, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Alopecia, anemia aplástica, azoospermia, depressão da medula óssea, dermatite, coagulação intravascular disseminada, disgeusia (Syed 2016), granulocitopenia, hepatotoxicidade, reação de hipersensibilidade, aumento da creatina fosfoquinase na amostra de sangue, aumento alanina aminotransferase sérica, aspartato aminotransferase sérica aumentada, intolerância à lactose, leucopenia, erupção cutânea maculopapular, mialgia, miastenia, miopatia, miotonia, neuropatia, oligospermia, pancitopenia, neurite periférica, neurite periférica, púrpura não trombocitopênica, rabdomiólise, rabdomiólise, rabdomiólise.

GI: -

TAPENTADOL

RAM: $> 10\%$: Sistema nervoso central: tontura (24%), sonolência (15%) Gastrointestinal: Náusea (30%), vômito (18%). 1% a 10% : Sistema nervoso central: fadiga (3%), insônia (2%), sonhos anormais (1%), ansiedade (1%), confusão (1%), letargia (1%).

Dermatológico: Prurido (3% a 5%), hiperidrose (3%), erupção cutânea (1%). Endócrino e metabólico: flash quente (1%). Gastrointestinal: Obstipação (8%), xerostomia (4%), diminuição do apetite (2%), dispepsia (2%). Geniturinário: Infecção do trato urinário (1%). Neuromuscular e esquelético: artralgia (1%), tremor (1%). Respiratório: Nasofaringite (1%), infecção do trato respiratório superior (1%). <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: sofrimento abdominal, anormalidade no pensamento, agitação, angioedema, ataxia, tosse, pressão arterial diminuída, frequência cardíaca diminuída, atraso no esvaziamento gástrico, diarreia, desorientação, abstinência, disartria, dispnéia, edema, euforia, sensação de peso, flatulência, alucinação, dor de cabeça, hipersensibilidade, hipoestesia, hipogonadismo (Brennan, 2013; Debono, 2011), consciência prejudicada, gama-glutamil transferase aumentada, frequência cardíaca aumentada, ALT sérico aumentado, AST sérico aumentado, sensação intoxicada, irritabilidade, falta de concentração, comprometimento da memória, espasmo muscular, nervosismo, dessaturação de oxigênio, palpitações, parestesia, polakiúria, pré-síncope, depressão respiratória, inquietação, sedação, convulsão, síncope, hesitação urinária, urticária, distúrbio visual. **Libertação prolongada:** > 10%: Sistema nervoso central: tontura (17% a 18%), dor de cabeça (10% a 15%), sonolência (12% a 14%). Gastrointestinal: Náusea (21% a 27%), constipação (13% a 17%), vômitos (8% a 12%). 1% a 10%: Cardiovascular: Hipotensão (1%). Sistema nervoso central: fadiga (9%), ansiedade (2% a 5%), insônia (4%), irritabilidade (2%), letargia (2%), sonhos anormais (1% a 2%), vertigem (1% a 2%), calafrios (1%), depressão (1%), hipoestesia (1%), falta de concentração (1%), nervosismo (1%), sedação (1%), síndrome de abstinência (1%). Dermatológico: Prurido (1% a 8%), hiperidrose (3% a 5%), erupção cutânea (1%). Endócrino e metabólico: flash quente (2% a 3%). Gastrointestinal: diarreia (7%), xerostomia (7%), diminuição do apetite (2% a 6%), dispepsia (1% a 3%), angústia abdominal (1%). Geniturinário: Disfunção erétil (1%). Neuromuscular e esquelético: Tremor (1% a 3%), fraqueza (2%). Oftalmológico: Visão turva (1%). Respiratório: Dispnéia (1%). <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Anormalidade no pensamento, agitação, estado mental alterado, anafilaxia, angioedema, ataxia, confusão, pressão arterial diminuída, frequência cardíaca diminuída, dependência de drogas, disartria, equilíbrio perturbação, euforia, sensação de anormalidade, alucinação, hipersensibilidade, hipogonadismo (Brennan, 2013; Debono, 2011), ilusão, consciência prejudicada, aumento da frequência cardíaca, sensação de embriaguez, bloqueio do ramo esquerdo, comprometimento da memória, pesadelos, palpitações, ataque de pânico, parestesia, pollakiúria, pré-síncope, depressão respiratória, dificuldade sexual, ideação suicida, síncope, hesitação urinária, urticária, distúrbio visual, perda de peso.

GI: A mesma adotada na METADONA,

AMITRIPTILINA

RAM: Efeitos anticolinérgicos podem ser pronunciados; pode ocorrer sedação moderada a acentuada (geralmente ocorre tolerância a esses efeitos). Frequência não definida. Cardiovascular: Distúrbio da condução atrioventricular, arritmia cardíaca, cardiomiopatia (rara), acidente vascular cerebral, alterações no ECG (inespecíficas), edema, edema facial, bloqueio cardíaco, hipertensão, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, palpitações, síncope, taquicardia. Sistema nervoso central: Ansiedade, ataxia, disfunção cognitiva, coma, confusão, delírios, desorientação, tontura, sonolência, abstinência (náusea, dor de cabeça, mal-estar, irritabilidade, inquietação, distúrbios dos sonhos e do sono, mania [rara] e hipomania [rara]), disartria, alterações no padrão do EEG, excitação, reação extrapiramidal (incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia), fadiga, alucinação, dor de cabeça, hiperpirexia, insônia, falta de concentração, pesadelos, dormência, parestesia, neuropatia periférica, inquietação, sedação, convulsão, formigamento nas extremidades. Dermatológico: erupção cutânea alérgica, alopecia, diaforese, fotosensibilidade da pele, urticária. Endócrino e metabólico: glicose sérica alterada, diminuição da libido, galactorréia, ginecomastia, aumento da libido, SIADH,

ganho de peso, perda de peso. Gastrointestinal: Ageusia, anorexia, constipação, diarreia, melanglossia, náusea, íleo paralítico, aumento da glândula parótida, estomatite, sabor desagradável, vômito, xerostomia. Geniturinário: hipertrofia mamária, impotência, edema testicular, frequência urinária, retenção urinária, dilatação do trato urinário. Hematológico e oncológico: depressão da medula óssea (incluindo agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia), eosinofilia, púrpura. Hepático: insuficiência hepática, hepatite (raro; incluindo alteração da função hepática e icterícia). Hipersensibilidade: edema da língua. Neuromuscular e esquelético: síndrome do tipo lúpus, tremor, fraqueza. Oftalmológico: distúrbio de acomodação, visão turva, aumento da pressão intra-ocular, midríase. Ótica: Zumbido. Pós-comercialização e / ou relatos de casos: glaucoma de ângulo fechado, síndrome maligna dos neurolépticos (raro; Stevens, 2008), síndrome da serotonina (rara).

GI: A mesma adotada na CLOMIPRAMINA.

MORFINA

RAM: > 10%: Sistema nervoso central: sonolência (oral: 9% a > 10%), dor de cabeça (<2% a > 10%). Gastrointestinal: Constipação (9% a > 10%), náusea (7% a > 10%), vômitos (2% a > 10%). Geniturinário: retenção urinária (<2%). 1% a 10%: Cardiovasculares: edema periférico (3% a 10%), dor no peito (oral: 2%), fibrilação atrial (oral: <2%), bradicardia (oral, retal: <2%), edema (oral, retal: <2 %), rubor facial (oral, retal: <2%), rubor (oral: <2%), hipertensão (oral: <2%), hipotensão (oral: <2%), palpitações (oral, retal: <2 %), síncope (oral, retal: <2%), taquicardia (oral: <2%), vasodilatação (oral: <2%). Sistema nervoso central: Depressão (oral: <2% a 10%), insônia (oral, retal: <2% a 10%), parestesia (oral: <2% a 10%), tontura (6%), ansiedade (≤6%), anormalidade no pensamento (oral: <5%), confusão (<5%), convulsão (<5%), dor (oral: 3%), sonhos anormais (oral: <2%), agitação (oral, retal: <2%), amnésia (oral: <2%), apatia (oral: <2%), ataxia (oral: <2%), calafrios (oral: <2%), diminuição do reflexo da tosse (< 2%), euforia (<2%), alucinação (oral: <2%), hipoestesia (oral: <2%), falta de concentração (oral: <2%), letargia (oral: <2%), mal-estar (oral: <2%), mioclonia (<2%), fala arrastada (oral: <2%), vertigem (oral: <2%), distúrbio de voz (oral: <2%), síndrome de abstinência (oral: < 2%). Dermatológica: erupção cutânea (oral, retal: 3% a 10%), diaforese (oral, retal: 2% a 10%), úlcera de decúbito (oral: <2%), palidez (oral: <2%), prurido (<2%). Endócrino e metabólico: amenorréia (oral: <2%), diminuição da libido (oral, retal: <2%), ginecomastia (oral: <2%), hiponatremia (oral: <2%), SIADH (oral: <2%). Gastrointestinal: dor abdominal (oral: 3% a 10%), anorexia (oral, retal: 3% a 10%), diarreia (3% a 10%), xerostomia (oral, retal: 3% a 10%), biliar cólica (oral: <2%), esvaziamento gástrico tardio (oral: <2%), dispepsia (oral: <2%), disfagia (oral: <2%), atonia gástrica (oral: <2%), refluxo gastroesofágico doença (oral: <2%), soluços (oral: <2%). Geniturinário: impotência (oral: <2%), hesitação urinária (oral, retal: <2%), anormalidade na urina (oral: <2%). Hematológico e oncológico: Anemia (oral: 2% a <5%), trombocitopenia (oral: <5%), leucopenia (oral: 2%). Neuromuscular e esquelético: dor nas costas (oral: <2% a 10%), tremor (oral: 2%), astenia (oral, retal: ≤2%), artralgia (oral: <2%), queda de pé (oral) : <2%), ostealgia (oral: <2%). Oftalmológico: ambliopia (oral: <2%), visão turva (oral: <2%), conjuntivite (oral: <2%), diplopia (oral: <2%), miose (oral, IV: <2%), distúrbio do nistagmo (oral: <2%). Respiratório: dispnéia (3% a 10%), sintomas gripais (orais: <2% a 10%), hipoventilação (<5%), asma (oral: <2%), atelectasia (oral: <2%) hipóxia (oral: <2%), edema pulmonar (oral: <2%; inclui não cardiogênico), depressão respiratória (IV, epidural, intratecal: <2%), insuficiência respiratória (oral: <2%), rinite (oral) : <2%). Diversos: Lesão acidental (oral: 2% a 10%), febre (oral: 2% a 10%), aumento da gravidade da condição (oral: 3%). Frequência não definida: Cardiovascular: Depressão circulatória (oral, IV), hipotensão ortostática (como primário, IV), insuficiência vascular periférica (IV), flebite (IV), pré-síncope (oral, retal), choque. Sistema nervoso central: marcha anormal (oral), estado mental alterado (IV), coma (oral), delírio (oral), desorientação (oral, retal), interrupção da regulação da temperatura corporal (IV, epidural, intratecal), disforia, dissinergia (oral), medo (IV), sensação anormal (oral), aumento de catecolaminas (IV, peridural, intratecal), aumento da pressão intracraniana (oral), alterações de humor (oral),

nervosismo (oral), nervosismo (oral), estimulação paradoxal do sistema nervoso central (IV, epidural, intratecal), estado sedado (oral, retal), psicose tóxica (como primário, IV, epidural, intratecal). Dermatológico: urticária hemorrágica (IV, retal), urticária, xeroderma (oral). Endócrino e metabólico: efeito anti-diurético (oral, retal), aumento da sede (oral), perda de peso (oral). Gastrointestinal: espasmo do trato biliar (retal), apetite diminuído (IV), disgeusia (oral), gastroenterite (oral), hipermotilidade gastrointestinal (IV; em pacientes com colite ulcerativa crônica), doença retal (oral), megacólon tóxico (IV; pacientes com colite ulcerosa crônica). Geniturinário: Disúria (oral), distúrbio ejaculatório (oral), disfunção erétil (IV), hipogonadismo (oral), oligúria, espasmo ureteral (IV). Hematológico e oncológico: Granuloma (IV, peridural, intratecal). Hepático: aumento das enzimas hepáticas (oral). Hipersensibilidade: Anafilaxia não imune (como primário). Local: Eritema no local da injeção (IV), endurecimento no local da injeção (SC), irritação local (IV, epidural, intratecal), inchaço local (IV, intratecal, epidural; inchaço genital em homens após cirurgia de implante de dispositivo de infusão), dor no local da injeção (SC), massa residual no local da injeção (inflamatória; IV, peridural, intratecal). Neuromuscular e esquelético: Diminuição da densidade mineral óssea (oral), laringoespasmo (oral), rigidez muscular (oral), espasmo muscular (IV, peridural, intratecal; espasmo mioclônico das extremidades inferiores), espasmos musculares (oral), espasmo do esfíncter da vesícula (IV). Oftalmológico: Dor ocular (oral), distúrbio visual (oral, retal). Respiratório: Apneia (oral, IV). Diversos: Desempenho físico prejudicado (IV). <1%, pós-comercialização e / ou relatos de casos: Anafilaxia, broncoespasmo, desidratação, dificuldade em pensar, fadiga, hiperalgesia, reação de hipersensibilidade, hipertonia, aumento da prolactina sérica (Molitch 2008; Vuong 2010), obstrução intestinal, sepse.

GI: A mesma adotada na METADONA.

Fonte: Autor, 2020. GI = Gestão de intoxicação.