



Unidade 10.5

Reacções Adversas a Medicamentos



Introdução (1)

- A primeira linha de terapia anti-retroviral usada em Moçambique contém medicamentos que podem causar toxicidade severa, p. ex.: a Nevirapina que pode causar o Síndrome Stevens-Johnson ou hepatite; a Zidovudina que pode causar anemia; Tenofovir que pode causar toxicidade renal; o Efavirenz, problemas neuropsiquiátricos



Introdução (2)

- Os medicamentos da primeira linha alternativa também podem ser tóxicos, como no caso da Estavudina que pode causar neuropatia periférica.
- Os principais desafios do Técnico de Medicina são:
 - Diferenciar as reacções adversas das infecções oportunistas e outras complicações do SIDA;
 - Saber quando suspender um medicamento em caso de reacção adversa severa.



Objectivos de Aprendizagem

No final desta unidade, os formandos devem ser capazes de:

- Identificar as reacções adversas mais comuns no doente HIV positivo ao TARV, CTZ e tratamento de TB
- Classificar o grau de reacção adversa
- Gerir as reacções adversas ao TARV, CTZ e tratamento para TB



Definição da Reacção Adversa

- Quando os doentes iniciam o TARV, pode haver certo desconforto que resulta da reacção dos medicamentos que estão sendo tomados. Essa situação chama-se efeitos adversos ou efeitos secundários.
- Muitas vezes, os efeitos adversos são leves. Em alguns casos, podem ser severos e até fatais.

Características das Reacções Adversas (1)



- A Reacção adversa a medicamentos (RAM) é um fenómeno relativamente frequente, que muitas vezes não é grave, mas tem um impacto negativo na adesão e no sucesso do TARV.
- O diagnóstico diferencial das reacções adversas precisa de conhecimentos teóricos e de raciocínio clínico.

Características das Reacções Adversas (2)



- Sinal ou sintoma que começa depois de iniciar um medicamento (CTZ, ARV, tratamento para TB, etc..)
- A relação entre o medicamento e o sinal/sintoma é conhecida (sabemos que o medicamento pode causar o problema)
- Não há outra causa mais provável para o sinal ou sintoma (não pode ser explicado melhor por IO, SIR ou outro)

Como Reconhecer as Reacções Adversas



- O clínico deve fazer uma avaliação sistemática dos sinais e sintomas que o doente apresenta;
- O clínico deve pesquisar reacções adversas activamente nas visitas de seguimento (anamnese e exame físico completo e dirigido).

Anamnese: Busca Activa de Reacções Adversas



- Após o início de um fármaco (TARV ou não), deve-se perguntar ao doente, nas consultas de seguimento, se apresenta:
 - Fadiga, mal-estar, fraqueza?
 - Erupção cutânea, feridas na boca?
 - Dor abdominal, diarreia, náuseas?
 - Dispneia, cansaço?
 - Insónia, cefaleia ?
 - Dor ou formigueiro dos pés?

Exame Físico: Busca Activa de Reacções Adversas



- Examinar:
 - Palidez
 - Taquipneia
 - Linfadenopatia
 - Erupção cutânea
 - Icterícia, Hepatomegalia, Dor abdominal
 - Perda da sensibilidade ou dos reflexos das pernas
 - Edemas

Diagnóstico Diferencial das Reacções Adversas



- O clínico deve considerar outras possíveis causas dos sinais ou sintomas (diagnóstico diferencial):
 - Doença infecciosa (oportunista ou não)
 - Síndrome de Imuno-restauração (SIR)



Abordagem das Tabelas de Reacções Adversas

Abordagem das Tabelas de RAM (1)



Tabela 1: Sinais e sintomas de possível reacção adversa a fármacos que possam estar implicados. Esta tabela permite ao clínico relacionar um sinal ou sintoma que o doente refira com certos fármacos.

Abordagem das Tabelas de RAM (2)



Tabela 2: Fármacos usados nos doentes HIV, seus efeitos adversos mais frequentes e manejo dos mesmos (1ª linha, 1ª linha alternativa, fármacos para TB, profilaxia de IOs)



Actividade

- **Folha de exercícios - Uso das tabelas de RAM**
- **Pontos para Discussão:**
 - ✓ Caso 1
 - ✓ Uso de tabelas de RAM

Classificação dos Graus de Gravidade de Reacções Adversas



Quatro categorias de reacção adversa ao **TARV**

- Grau 1: leves
- Grau 2: moderadas
- Grau 3: graves
- Grau 4: graves com risco de vida
- **Outros medicamentos** (CTZ, medicamentos para TB): classificação e manejo das reacções adversas semelhantes.

Gravidade das Reacções Adversas (Clínica)



QUADRO XI. Sinais e sintomas clínicos dos efeitos adversos no adolescente e adulto

ITEM	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
GASTROINTESTINAL				
NAUSEA	Ligeira ou transitória; Razoável ingestão mantida	Mal estar moderado ou ingestão ↓ por 3 dias	Mal estar severo ou ingestão mínima por 3 dias	Hospitalização necessária
VÔMITOS	Ligeira ou transitória; 2-3 episódios por dia ou vômitos ligeiros há < 1 semana	Moderado ou persistente; 4-5 episódios por dia ou vômitos há >1 semana	Vômitos de todos alimentos/ fluidos em 24 h ou hipotensão ortostática ou necessitando tttº IV	Shock hipotensivo ou hospitalização necessária para tttº IV
DIARREIA	Ligeira ou transitória; 3-4 dejeções/dia ou ligeira diarreia há < 1 semana	Moderada ou persistente; 5-7 dejeções/dia ou diarreia >1 semana	Diarreia c/sangue; ou hipotensão ortostática ou >7 dejeções/dia ou necessitando tttº IV	Shock hipotensivo ou hospitalização necessária
NEUROLÓGICO				
NEURO-SENSITIVO	Ligeira diminuição (↓ da sensibilidade, p.ex, vibratória, pinprick, quente/frio in great toes) em áreas focais ou distribuição simétrica	Moderada diminuição (moderada ↓ da sensibilidade, p.ex, vibratória, pinprick, quente/frio nos tornozelo) e/ou joint position ou ligeira ↓ em áreas não simétricas	Marcada diminuição (↓ ou perda da sensibilidade na rótula ou pulso) ou perda da sensibilidade pelo menos em grau moderado em múltiplas e diferentes áreas do corpo (p.ex, extremidades inf. E sup.)	Perda da sensibilidade envolvendo pernas e tronco
NEURO-PSICO/HUMORAL			Alterações severas do humor requerendo intervenção médica	Psicose aguda requerendo hospitalização
PARESTESIAS (sensação de queimadura, formigueiro, etc.)	Ligeiro desconforto; não requerendo tttº	Moderado desconforto; requerendo analgesia não-narcótica (Amitriptilina)	Severo desconforto; ou requerendo analgesia narcótica com melhoria sintomática	Incapacitante; ou não responde a analgésicos narcóticos
CEFALEIAS	Ligeira; não requer tttº	Moderada; ou requerendo analgésicos não narcóticos	Severa; ou responde a tttº inicial com narcóticos	Intratável ou requerendo tttº narcótico repetido

Gravidade das Reacções Adversas (Laboratório)



QUADRO X. Anomalias biológicas nos efeitos adversos nos adolescentes e adultos

ITEM	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hemoglobina	8.0–9.4 g/dL	7.0-7.9 g/dL	6.5-6.9 g/dL	< 6.5 g/dL
N.º Neutrófilo	1-1.5x10 ⁹ /L	0.75-0.99x10 ⁹ /L	0.5-0.74x10 ⁹ /L	< 0.5x10 ⁹ /L
Plaquetas	0.75-0.99x10 ³ /L	0.50-0.74x10 ³ /L	0.20-0.49x10 ³ /L	<0.20x 10 ³ /L
Creatinina	>1.0-1.5x ALN	>1.5-3.0x ALN	>3.0-6.0x ALN	>6.0x ALN
ALT (SGPT)	1.25-2.5x ALN	>2.5-5.0x ALN	>5.0-10.0x ALN	>10.0x ALN
Lipase	>1.0-1.5x ALN	>1.5-2.0x ALN	>2.0-5.0x ALN	>5.0x ALN
Triglicéridos	3-4.51 mmol/L	4.52-8.48 mmol/L	8.49-13.56 mmol/L	>13.56 mmol/L
Colesterol	>1.0-1.3x ALN	>1.3-1.6x ALN	>1.6-2.0x ALN	>2.0x ALN
Glicemia	116-160mg/dL	161-250mg/dL	251-500mg/dL	> 500mg/dL
Procedimento	Continuar TARV Repetir os testes 2 semanas mais tarde e reavaliar		Suspender TARV imediatamente. Repetir os testes semanalmente e avaliar de novo. Se necessário consultar médico de referência sobre a conduta.	
Os desequilíbrios lipídicos podem ser controlados com dieta, exercício e farmacologicamente com o uso de fibratos e estatinas.				
EM CASO DE DÚVIDA, CONSULTAR SEMPRE A REFERÊNCIA				

Nota: a repetição dos testes pode requerer mais consultas que as programadas como rotina.

Abreviações: ALN – Acima dos Limites Normais

Conduta de Acordo com o Grau de Reacção Adversa



- Considere sempre o diagnóstico diferencial e investigue outras possíveis causas da anormalidade
- Trate com base nos sintomas e vigie de perto se a reacção for de grau 1 e 2;
- Consulte o médico ou refira, se a reacção for de grau 3 ou 4;
- Consulte o médico se o doente estiver a tomar medicamentos para TB e TARV.



Descrição das Reacções Adversas mais Frequentes



Nevirapina: Hepatite (1)

- Também **Efavirenz, Cotrimoxazol, Isoniazida, Rifampicina**
- Risco elevado nas primeiras semanas e meses do tratamento
- Factores de risco (para hepatite por Nevirapina):
 - Mulheres
 - $CD4 > 250 \text{ cel/mm}^3$ (na mulher) e $> 400 \text{ cel/mm}^3$ (no homem);
 - Transaminases elevadas no início;
 - Tratamento concomitante para TB.



Nevirapina: Hepatite (2)

- **Sinais e sintomas:** Febre, dor abdominal, dor muscular, náuseas, vômitos, cansaço, icterícia, erupção cutânea e/ou elevação das transaminases. Nos casos avançados, ocorre o coma hepático
- Por vezes, só há elevação das transaminases, sem sintomas ou sinais
- É importante fazer a **avaliação inicial das transaminases** (antes do início do TARV)

Hepatite por Nevirapina: Tratamento (1)



Casos menos graves:

- No doente com elevações pequenas das transaminases (Grau 1 ou 2), sem sintomas de hepatite e sem erupção cutânea, deve-se continuar com o TARV, observar, repetir as transaminases em duas semanas e reavaliar.

Hepatite por Nevirapina: Tratamento



Casos mais graves:

- Hepatite sintomática ou elevação das transaminases com erupção cutânea; ou grandes elevações das transaminases (Grau 3 ou 4): Consultar urgentemente o médico. Suspende a Nevirapina imediatamente; uma semana depois, suspender os outros anti-retrovirais

Erupção Cutânea: Síndrome de Stevens-Johnson (1)



- **Nevirapina, Cotrimoxazol, Fansidar, Efavirenz**
- Aparece nas primeiras semanas. Pode estar associada à hepatite (Nevirapina)
- Tratamento:
 - Formas leves (prurido ou rash sem febre, sem lesões nas mucosas, sem vesículas): Continue TARV. Controlo clínico de perto. Solicite transaminases.
 - Formas graves (erupção associada com febre, vesículas, lesões nas mucosas, síndrome de Stevens-Johnson): Suspenda o TARV. Consulte o médico.

Erupção Cutânea: Síndrome de Stevens-Johnson (2)



Casos mais graves:

- A reacção cutânea pode aparecer associada à hepatite
- Qualquer grau de reacção cutânea associada à hepatite sintomática ou à grande elevação das transaminases (Grau 3 ou 4) exige consultar o médico e suspender o tratamento.



Outras Reacções Adversas (1)

- **Citopenias: Zidovudina (AZT), Cotrimoxazol.**
 - Sinais e sintomas: Palidez, taquicardia aguda; cansaço significativo.
 - Controle com hemograma nos doentes em TARV com AZT (segundo o Protocolo Nacional).
- **Acidose láctica: Estavudina (também outros INTR)**
 - Sinais e sintomas: Cansaço, anorexia, dor abdominal, dor muscular, perda de peso, dispneia. Reacção sub-aguda (3 ou mais meses após início do TARV).
 - Se suspeita: solicite avaliação pelo médico.



Outras Reacções Adversas (2)

- **Insuficiencia renal:Tenofovir (TDF)**
 - Às vezes não aparece algum sintoma inicial e apenas se manifesta quando o quadro já está estabelecido e é irreversível.
 - Sinais e sintomas: edemas nos membros inferiores e na face, elevação da TA , anemia e astenia intensa
 - Déve-se avaliar a função renal com a creatinina no soro antes e perante o tratamento



Outras Reacções Adversas (3)

- **Reacção de hipersensibilidade: Abacavir**
 - Ocorre nos primeiros dias/semanas
 - Sinais e sintomas: febre, erupção cutânea, mal estar, fadiga, dor abdominal, sintomas gastrointestinais, dispneia, shock (casos graves).
 - No caso de suspeita: suspenda o fármaco. Consulte o médico.
- **Pancreatite: Estavudina**
 - Sinais e sintomas: Dor abdominal, vômitos
 - No caso de suspeita, solicite amilase ou lipase
 - Suspenda o tratamento e consulte o médico. A pancreatite é sempre grave.



Outras Reacções Adversas (4)

- **Neuropatia periférica: Estavudina, Isoniazida**
 - Sinais e sintomas: dormência, dor, ardor ou formigueiro em ambos os pés. Reacção sub-aguda (meses)
- **Alterações neuropsiquiátricas: Efavirenz**
 - Sinais e sintomas: insónia, depressão, confusão, problemas de concentração e/ou memória, alucinações, pesadelos
 - Normalmente nas primeiras semanas de tratamento, com melhoria espontânea



Actividade

- **Folha de Exercícios** – Casos clínicos sobre Reacções Adversas aos Fármacos
- **Pontos para Discussão:**
 - ✓ Casos 1-4
 - ✓ Uso de tabelas RAM



Pontos-chave

As reacções adversas a anti-retrovirais e outros medicamentos usados nos cuidados de HIV:

- São frequentes;
- Podem ser confundidas com outros problemas, por exemplo: novas infecções;
- Causam morbilidade e, às vezes, mortalidade;
- Têm impacto na adesão;
- A detecção atempada pode evitar casos graves
- Caso sejam importantes, devem sempre ser avaliadas pelo médico