

Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência

Ceará State Pharmacovigilance System:
a year of experience

Helena Lutécia Coêlho ¹
Paulo Sérgio Dourado Arrais ¹
Adriana Parente Gomes ^{1,2}

¹ Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos, Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará. Rua Fausto Cabral 1188, Fortaleza, CE 60155-410, Brasil. lutescia@ufc.br
² Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará. C. P. 3212, Fortaleza, CE 60431-327, Brasil.

Abstract *This paper summarizes the first year of activity of the Ceará State Pharmacovigilance System (SIFACE) as a strategy to discuss practical and methodological problems related to developing pharmacovigilance in Brazil. SIFACE is being structured by the Group for the Prevention of Improper Use of Pharmaceuticals (GPUIM), based on hospital pharmacies. A total of 63 reports (119 suspected adverse drug reactions, or ADRs) were processed, the majority among women (55.7%) and children (34.4%). Antibiotics were the drug group most frequently involved, and the most common reactions were dermatological. In 20% of the cases, patients had been re-exposed to drugs previously reported as producing adverse reactions, thus highlighting the importance of pharmacovigilance to prevent ADRs.*

Key words *Pharmacovigilance; Pharmacoepidemiology; Drug Utilization; Drugs*

Resumo *No presente trabalho, o relato do primeiro ano de atividade do Sistema de Farmacovigilância do Ceará (SIFACE) é apresentado como estratégia para a discussão de questões práticas e metodológicas envolvendo as dificuldades na implantação de atividade dessa natureza no Brasil. O SIFACE está sendo estruturado pelo GPUIM (Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos), tendo como ponto de apoio as unidades de farmácias hospitalares. Foram processadas 63 notificações (119 suspeitas de reação adversa), em sua maioria correspondentes a mulheres (55,7%) e a pacientes de 0-14 anos (34,4%), sendo os antibióticos e as reações dermatológicas os medicamentos e os tipos de reações mais frequentes, respectivamente. Em 20% dos casos houve reexposição dos pacientes a fármacos aos quais aqueles eram intolerantes, o que ressalta a importância preventiva da farmacovigilância.*

Palavras-chave *Farmacovigilância; Farmacoepidemiologia; Uso de Medicamentos; Medicamentos*

Introdução

A história da Farmacovigilância é marcada por uma série de tragédias envolvendo medicamentos, sendo a mais marcante o caso talidomida (Laporte et al., 1993; Strom, 1994; Wilholm et al., 1994; Mokhiber, 1995). O nascimento de milhares de bebês (pelo menos 10.000) com deformidades extensas e incapacitantes, atribuídas aos efeitos da exposição à talidomida *in utero*, levou ao reconhecimento de que pouco se conhece sobre o potencial de efeitos adversos de um fármaco, quando do seu registro (Kimbel, 1993; D'Arcy & Griffin, 1994; Faich, 1996). Na esteira desse fato, governos e autoridades reguladoras organizaram serviços de coleta sistemática de reações adversas a medicamentos, dando origem ao que se conhece atualmente por Farmacovigilância (ten Ham, 1992; Wallander, 1993; Lawson, 1997).

Definida por Laporte (1993) como sendo o conjunto de atividades que tem por objetivo identificar reações adversas previamente desconhecidas, identificar seus riscos, tomar medidas reguladoras a respeito e informar aos profissionais de saúde e ao público sobre essas questões, a Farmacovigilância é hoje compreendida como parte da Farmacoepidemiologia, disciplina que estuda os usos e os efeitos dos medicamentos em populações humanas (Porta & Hartzema, 1991). Alguns dos termos em inglês empregados com o mesmo sentido, são: *post-marketing surveillance*, *drug safety monitoring*, *adverse drug reactions monitoring schemes*, ou *pharmacovigilance*.

Entre os métodos empregados na Farmacovigilância para a identificação de reações adversas raras, a notificação espontânea é considerada potencialmente o mais custo-efetivo, ou seja, se implementada adequadamente, comparando-se com outras abordagens, os resultados compensam melhor os custos (Wilholm et al., 1994).

O método baseia-se no acúmulo e na avaliação sistemática de notificações espontâneas de reações adversas, cuja causalidade é avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade, sendo o mais conhecido deles o de Karch & Lasagna (1977). Na medida da consistência da hipótese de causalidade, da gravidade da reação observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas decisões quanto à comunicação à autoridade reguladora e à própria indústria, solicitando as medidas cabíveis, e à ampla informação aos profissionais de saúde ou, mesmo, ao público em geral. É importante ter em mente que o método de notifi-

cação espontânea apenas gera hipóteses, as quais devem ser testadas através de outros tipos de estudos, tais como ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controle (Capellà & Laporte, 1993; Waller, et al., 1996). O resultado da ação de farmacovigilância pode ser a retirada de um medicamento do mercado, mas, de modo geral, conduz apenas a restrições ao uso e/ou a modificações nas informações contidas nos rótulos ou nas bulas, para que contribuam para uma maior segurança no uso do medicamento (Inman, 1993; Waller et al., 1996).

A organização de Centros Nacionais de Farmacovigilância em uma rede internacional, conectada através do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS (*The WHO Drug Monitoring Programme*), atualmente com sede em Uppsala-Suécia, propiciou o acúmulo de notificações em maior escala, o intercâmbio de informações em tempo útil e o desenvolvimento de estudos colaborativos entre países (Wilholm et al., 1994). Tais esforços, aliados a progressos metodológicos na área da epidemiologia e da informática, permitiram a redução do tempo entre a introdução de um novo fármaco no mercado e a identificação de problemas não evidenciados pelos ensaios clínicos (Faich, 1996).

O Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS conta hoje com 49 países membros, tendo acumulado cerca de dois milhões de notificações e contribuído para a retirada do mercado, a restrição do uso ou alteração do conteúdo das bulas de centenas de produtos farmacêuticos (WHO, 1997b). Além desse importante resultado prático, o programa tem colaborado para o desenvolvimento dos centros nacionais, através de capacitação técnica e do fornecimento regular de informações atualizadas e relevantes (ten Ham, 1992; Fucik, 1996).

O Brasil, quinto mercado farmacêutico mundial, não dispõe de um programa ou sistema nacional de Farmacovigilância, apesar de diversas iniciativas feitas nesse sentido (Arrais, 1996; Coelho, 1998; Rozenfeld, 1998). A presença do tema em cursos e sessões de diversos congressos do setor saúde (IV Congresso Brasileiro de Vigilância de medicamentos, I e II Congressos da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia, por exemplo) evidencia o interesse que esta área vem despertando no país, bem como o seu potencial de expansão (Coelho, 1998).

O presente trabalho apresenta os resultados do primeiro ano de funcionamento do Sistema de Farmacovigilância do Ceará (SIFACE) e discute as dificuldades da implantação de um serviço dessa natureza na realidade brasileira.

Metodologia

O Sistema de Farmacovigilância do Ceará (SIFACE) foi criado a partir de um convênio realizado entre a Universidade Federal do Ceará (UFC) e a Secretaria de Estado da Saúde (SESA), tendo como órgão executor o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM). A sua criação foi precedida pela capacitação de membros do grupo em Farmacoepidemiologia, estruturação do Centro de Informação sobre Medicamentos da UFC (CIM - UFC) e do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), setor do GPUIM dedicado à Farmacovigilância.

Instalação

O SIFACE tem como sede as instalações do Centro de Farmacovigilância do Ceará, o qual funciona em uma das salas do GPUIM que, por sua vez, faz parte da estrutura do Departamento de Farmácia do Curso de Farmácia da UFC. O CEFACE dispõe de um microcomputador exclusivo para a atividade de Farmacovigilância e conta com o apoio logístico da secretaria do GPUIM. Nas pesquisas bibliográficas são utilizados os acervos do GPUIM e da biblioteca do Campus da Saúde - UFC, além de fontes de outras bibliotecas e centros de informação nacionais e internacionais e da Internet.

Equipe

O núcleo do CEFACE é constituído pela Coordenadora do GPUIM (farmacêutica, Professora do Curso de Farmácia, Doutora em Farmacologia, com experiência em Farmacoepidemiologia e em atividades na área de Farmacovigilância), pelo responsável técnico do CEFACE (Farmacêutico, professor do Curso de Farmácia, Mestre em Farmacoepidemiologia, com curso de capacitação em Farmacovigilância promovido pela OMS e atividade na área de Farmacovigilância) e por uma farmacêutica hospitalar (bolsista de apoio técnico do CNPq, com curso de capacitação em Farmacovigilância promovido pela OMS e treinamento desenvolvido no GPUIM). Esses profissionais dedicam em média quinze horas semanais à atividade de farmacovigilância e são auxiliados por um número crescente de estudantes e recém-graduados em Farmácia, alguns voluntariamente e outros como bolsistas. Estão previstos a contratação de um médico em tempo parcial e o envolvimento de estudantes de medicina e de enfermagem, bem como a integração de professores da área de farmácia hospitalar.

Faz parte do projeto do SIFACE a organização da Comissão Estadual de Farmacovigilância, composta por profissionais e autoridades da área de Saúde, Defensoria Pública, representantes de entidades profissionais, de consumidores e de pacientes. O Sistema Estadual de Farmacovigilância poderá também formar comitês de assessoria em áreas específicas, de acordo com as necessidades e possibilidades.

Preparo dos instrumentos

A ficha de notificação de reações adversas do SIFACE foi desenvolvida a partir do modelo estabelecido pela comissão nomeada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, em 1995 (MS, 1995), para propor a organização de um Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil. A ficha contém espaço para informações sobre: a) identificação do paciente e do notificador, informações essas que são totalmente confidenciais; b) fármaco(s) suspeito(s) (nome comercial e genérico, laboratório, via de administração, dose, data do início e fim do tratamento, indicação); c) outros fármacos utilizados (incluindo automedicação); d) natureza, localização, características e gravidade dos sintomas da reação adversa suspeita, início e tempo de duração da reação; e) outros dados relevantes (fatores de risco). Foram produzidos, também, como material de divulgação, o primeiro número do boletim trimestral do sistema (Boletim do Centro de Farmacovigilância do Ceará) e um folheto explicativo contendo definições, objetivos e métodos do Sistema de Farmacovigilância.

Divulgação

A existência do SIFACE foi divulgada através de notas enviadas à imprensa, artigos publicados em boletins de diversas entidades da área de saúde (Conselho Regional de Odontologia, Conselho Regional de Medicina, SOBRAVIME), apresentação em congressos, visitas sistemáticas a hospitais, com participação em sessões clínicas, e palestras acompanhadas de larga distribuição do material impresso.

Implantação do sistema

A implantação do SIFACE teve início através das unidades de farmácia hospitalar de quatro hospitais públicos de Fortaleza - Hospital de Messejana, Hospital Universitário Walter Cantídio, Maternidade Escola Assis Chateaubriand e Hospital Nossa Senhora da Conceição - após contato com a direção dos mesmos e com as

chefias das respectivas unidades de farmácia. Foram realizadas palestras *in loco* para os profissionais de saúde e apresentada a ficha de notificação; os farmacêuticos foram convidados a participar de oficinas sobre Farmacovigilância e de dois cursos de curta duração promovidos pelo SIFACE sobre Monitorização de Pacientes Hospitalizados e Tópicos em Epidemiologia Clínica. Cada hospital passou a ser visitado semanalmente (uma ou mais vezes/semana) por membros do CEFACE, que, além de recolherem as notificações coletadas pelo farmacêutico hospitalar, percorrem as enfermarias na busca ativa de casos, entrevistando médicos e enfermeiras e/ou consultando os prontuários.

Busca ativa em revistas científicas nacionais

Outra metodologia empregada na identificação de reações adversas é a busca ativa de casos em revistas científicas nacionais da área médica. A publicação de casos isolados ou série de casos de um mesmo acontecimento adverso em revistas médicas nacionais é uma fonte de informação útil para a avaliação da segurança dos medicamentos. Uma vez por mês um dos membros do CEFACE vai à biblioteca do Campus da Saúde da UFC e verifica nas revistas médicas nacionais se existe publicação de casos envolvendo reações adversas a medicamentos. Para cada caso levantado é preenchida uma ficha de notificação e feita a avaliação conforme metodologia descrita mais adiante. Todos os casos são incluídos no banco de dados.

Quem notifica?

São aceitas notificações provenientes de profissionais de saúde e, em casos especiais, de pessoas leigas e pacientes. Ao notificador é enviada carta de agradecimento acompanhada de informações sobre o caso, quando considerado pertinente, bem como de um exemplar do boletim do SIFACE.

Avaliação das notificações

As notificações recebidas ou coletadas são examinadas para verificação da necessidade de informações complementares e controle de qualidade (fonte da informação, clareza, campos não preenchidos, qualidade do diagnóstico, acompanhamento), sendo em seguida numeradas e codificadas. Nessa segunda fase, emprega-se, para os medicamentos, a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, 1997 – WHO, 1997a), para as rea-

ções adversas, a WHO-ART (*World Health Organization-Adverse Reaction Terminology*, 1997 – WHO, 1997b) e para as doenças, a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde/CID-10 (OMS, 1996). A análise dos casos é acompanhada de revisão bibliográfica, busca de informação em banco de dados, softwares (Micromedex e outros) e Internet. A avaliação da causalidade ou imputabilidade é feita de acordo com a metodologia recomendada pelo Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (Edwards & Biriell, 1994), compreendendo, fundamentalmente, a verificação da compatibilidade de tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento, da compatibilidade entre a natureza do evento e a farmacologia da droga (incluindo o conhecimento da natureza e frequência da reação adversa a medicamento – RAM), bem como da plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, exames de laboratório, anatomia patológica, mecanismo de ação, farmacocinética). Além disso, é verificada a possibilidade ou exclusão de outras causas para o evento observado. De acordo com essa análise, a reação é classificada como: certa, provável, possível, improvável ou condicional/não classificado e não acessível/não classificável.

Análise da gravidade

Para avaliar a gravidade das reações adversas, foi utilizada a seguinte classificação, modificada a partir de Capellà et al., 1988: consideramos *Leve* uma reação de pouca importância e de curta duração, podendo requerer tratamento, mas que não afete substancialmente a vida normal do paciente, por exemplo: diarreia leve, náusea, cefaléia leve, erupções eritematosas, urticária, etc.; na categoria *Moderada*, classificamos as reações que alteram a atividade normal do paciente, provocam hospitalização ou atendimento em serviços de urgência e determinam a ausência ao trabalho ou colégio, por exemplo: injúria hepática, pancitopenia, parkinsonismo, distonia aguda, convulsões, etc.; consideramos *Graves*, as reações que ameaçam diretamente a vida do paciente, por exemplo, agranulocitose, choque anafilático, tromboembolismo pulmonar, etc; e *Fatais* as reações que conduzem ao óbito do paciente.

Processamento dos dados

Os dados são armazenados em computador através de um sistema hierárquico, para guardar o número de registro da notificação, sexo e

idade do paciente, origem da notificação (hospitalar ou extra-hospitalar), hospital de origem, profissão do notificador, código ICD para as doenças, medicamento(s) suspeito(s), código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*), reação(ões) adversa(s), código da reação adversa, imputabilidade/causalidade e gravidade, o que permite a busca rápida e o cruzamento de informações. No desenvolvimento e alimentação do banco de dados, é utilizado o programa Foxpro, enquanto que a análise sistemática dos mesmos é feita com o auxílio do Epi-Info.

Financiamento

Nessa fase inicial, o SIFACE tem recebido o apoio da Secretaria de Estado da Saúde do Ceará (SESA-CE), através da publicação do material informativo e do financiamento de cursos de capacitação; da UFC, através de bolsas de extensão; e do CNPq, por meio de financiamento direto e de bolsas (Pesquisador, Apoio Técnico e Iniciação Científica). Recebeu, também, ajuda pontual da Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa (FUNCAP).

Resultados

Notificações

De novembro de 1996, quando foi criado, até dezembro de 1997, o Centro de Farmacovigilância do Ceará processou 63 notificações relativas a medicamentos, sendo 61 correspondentes a reações adversas e duas a queixas técnicas. Das 61 notificações de suspeitas de reações adversas, 47 foram espontâneas, dez coletadas por busca ativa e quatro encontradas em revistas científicas brasileiras.

A maior parte das notificações (n = 53; 84,0%) provinha da área hospitalar.

Notificadores

Quanto aos notificadores (n = 49), 23 eram profissionais de enfermagem, 16 farmacêuticos, seis médicos, três na categoria outros (auxiliar de farmácia, estudante de farmácia, familiar de paciente) e, em apenas um caso, o próprio paciente.

Pacientes

Quanto ao gênero, 55,7% dos pacientes eram do sexo feminino e 44,3% do sexo masculino, de idade variável entre um mês e 89 anos, com

maior frequência na faixa etária de zero a 14 anos, conforme a Tabela 1. Entre os menores de 14 anos, as crianças de zero a seis anos de idade foram os mais afetados (15 casos). Observa-se uma tendência de redução da frequência de casos até a idade de 38 anos e a reversão da mesma após essa idade.

Medicamentos implicados nas reações adversas

As 61 notificações descreviam 119 suspeitas de reações adversas atribuídas a 81 fármacos. Os grupos medicamentosos mais envolvidos foram (de acordo com o primeiro nível da classificação ATC, 1997): anti-infecciosos gerais de uso sistêmico (n = 31; 38,3%), medicamentos que atuam no SNC (n = 18; 22,2%) e medicamentos de ação sobre o sistema cardiovascular (n = 14; 17,3%) (Tabela 2); os sub-grupos terapêuticos mais frequentes (2º nível da classificação ATC) foram antibióticos de uso sistêmico (n = 31), analgésicos (n = 07) e diuréticos (n = 06), havendo grande dispersão das notificações por outros grupos farmacológicos. Benzilpenicilina (n = 05); amoxicilina (n = 04), ampicilina (n = 04) e hidroclorotiazida (n = 04) foram os fármacos referidos mais frequentemente.

Reações adversas

As reações adversas dermatológicas foram as notificadas com maior frequência (n = 38; 33,0%), envolvendo, sobretudo, erupções cutâneas, urticária e prurido. Outros sistemas afetados são referidos na Tabela 3.

Tabela 1

Frequência de reações adversas a medicamentos por faixa etária e sexo (SIFACE, dezembro de 1996 a janeiro de 1998).

Idade/Sexo	Feminino	Masculino	Total	%
0-14 anos	12	09	21	34,4
15-29 anos	07	06	13	21,3
30-44 anos	04	05	09	14,8
45-59 anos	04	02	06	9,8
> 60	07	03	10	16,4
idade não declarada	-	02	02	3,3
Total	34	27	61	100,0
%	55,7	44,3	100	-

Tabela 2

Freqüência de reações adversas a medicamentos por grupo farmacológico (SIFACE, dezembro de 1996 a janeiro de 1998).

Grupo farmacológico	Freqüência	%
Antibióticos de uso sistêmico ^a	31	38,3
Sistema nervoso central ^b	18	22,2
Sistema cardiovascular ^c	14	17,3
Sistema respiratório	08	9,9
Aparelho digestivo e metabolismo	03	3,7
Sistema músculo-esquelético	03	3,7
Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	02	2,5
Preparações dermatológicas	01	1,2
Hormônios, excluindo-se. hormônios sexuais	01	1,2
Total	81	100,0

^a Benzilpenicilina (5), amoxicilina (4), amicacina (4), cefalotina (3), ampicilina (2), oxacilina (2), ceftriaxona (2), gentamicina (2), vancomicina (2), penicilina procaína (1), ceftazidima (1), eritromicina (1), clindamicina (1), ciprofloxacina (1).

^b Ácido acetilsalicílico (3), dipirona (3), paroxetina (2), citalopram (2), diazepam (2), paracetamol (1), sertralina (1), haloperidol (1), fenitoína (1), carbamazepina (1), selegilina (1).

^c Hidroclorotiazida (4), nifedipina (3), captopril (2), metildopa (2), espeirinolactona (1), furosemida (1), lisinopril (1).

Tabela 3

Freqüência das reações adversas por órgão afetado (SIFACE, dezembro de 1996 a janeiro de 1998).

Órgão afetado (WHO-ART)	Freqüência	%
Pele ^a	38	33,0
Estado geral ^b	17	15,0
SNC e periférico ^c	15	13,0
Distúrbio psiquiátrico ^d	15	13,0
Distúrbio gastrointestinal ^e	13	11,0
Distúrbio do sistema vascular extra-cardíaco ^f	08	7,0
Outros ^g	09	8,0
Total	94	100,0

^a Erupção cutânea (14), urticária (12), prurido (10), alopecia (1), Síndrome de Steven Jonhson (1).

^b Mal estar geral (3), dor de cabeça (3), edema muscular, choque anafilático, moleza, cansaço no corpo, dor no corpo, sudorese excessiva, edema de face, palidez, pressão no tórax, febre, dor nas pernas (1 caso de cada).

^c Hipertonia (4), tremor (3), tontura (3), distonia, agitação, espasmo, formigamento, crise oculogírica (1 de cada).

^d Bruxismo (4), sono profundo (2), anorexia (2), agressividade, irritação, depressão, alucinação, esquecimento, medo, desorientação (1 de cada).

^e Vômito (4), dor estomacal (3), náuseas (3), diarreia (3).

^f Rubor facial (5), calor no corpo (2), vasculite alérgica (1).

^g Dispneia, epistaxe, hemorragia gengival, incontinência urinária, impotência sexual, galactorréia, icterícia, irritação nos olhos, hipotensão (1 de cada).

Análise da gravidade

Com relação à gravidade, a maior parte das reações (72,0%) foram consideradas leves; em dois casos, houve reações graves, com risco de vida para os pacientes. No primeiro desses casos, tratava-se de re-exposição de uma paciente idosa à carbamazepina em dose terapêutica, com o desenvolvimento de Síndrome de Stevens Johnson. A paciente havia sido advertida anteriormente por um médico para não fazer uso de Tegretol, pois era alérgica a esse medicamento, mas supõe-se que não foi esclarecida quanto à importância do nome genérico da substância, sendo re-exposta à carbamazepina. A Síndrome de Stevens Johnson foi diagnosticada por uma junta médica, com a participação de um farmacêutico hospitalar, responsável pela notificação. No segundo caso, um bebê de seis meses, atendido em ambulatório para tratamento de pneumonia, recebeu uma ampola de penicilina procaína (375.000 Unidades), por via intramuscular, apresentando de imediato reação anafilática e recuperando-se após tratamento. O caso foi notificado pela enfermeira que atendeu o paciente.

Causalidade

De acordo com a análise da relação de causalidade, realizada através da aplicação de algoritmo, desenvolvido pelo Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS (Edwards & Biriell, 1994), 47,5% das reações foram consideradas prováveis (Tabela 4), ou seja, havia uma seqüência temporal razoável entre a administração da droga e o aparecimento da reação. O evento não poderia ser explicado pela enfermidade de base ou pelo uso concomitante de um outro medicamento, e a suspensão do tratamento foi acompanhada de redução ou desaparecimento dos sinais ou sintomas. Além desses aspectos, apenas uma das reações descritas não foi encontrada na literatura, tratando-se de um caso de galactorréia em paciente jovem, em uso de itraconazol. A reação cedeu com a retirada do medicamento, e não foram identificadas outras causas prováveis.

Na categoria *definida* (20,0%) foram classificados os casos que, além de obedecerem aos critérios anteriores, derivavam de re-exposição dos pacientes a medicamentos que já haviam lhes causado reações semelhantes. No último grupo, categoria *condicional*, foi classificada uma notificação com dados incompletos e o caso do itraconazol.

Queixas técnicas

As duas queixas técnicas recebidas corresponderam a dificuldades na reconstituição do produto penicilina G benzatina 1.200.000UI e à presença de corpo estranho em um frasco-ampola de oxacilina, após a reconstituição. Ambas eram provenientes de hospitais.

Discussão

O primeiro ano de funcionamento do Sistema de Farmacovigilância do Ceará foi caracterizado pelo recebimento de notificações de origem predominantemente hospitalar (84,1%), por ter sido essa a estratégia adotada no processo de implantação (ver métodos). Os hospitais constituem um local privilegiado para a identificação e o acompanhamento de reações adversas a medicamentos, já que esses eventos respondem em média por 2,0 a 6,0% das internações hospitalares e ocorrem em uma frequência de 10,0 a 20,0% entre pacientes internados (Jenicek & Cleroux, 1983, citado por Laporte & Capellà, 1993). A observação continuada, característica da condição hospitalar, facilita a identificação de reações adversas; por outro lado, o fato de se tratarem de pacientes com quadro clínico mais complexo, em geral fazendo uso simultâneo de vários medicamentos, dificulta o diagnóstico diferencial das mesmas (Laporte & Capellà, 1993).

O perfil das reações adversas observadas (Tabela 3) pode ser caracterizado da seguinte maneira: 1 – reações conhecidas e freqüentes; 2 – reações evidentes, de fácil observação e diagnóstico (manifestações cutâneas, gastrointestinais, queixas do paciente); 3 – reações sem gravidade, na sua grande maioria; 4 – reações ocorridas por re-exposição de pacientes a medicamentos aos quais já haviam demonstrado intolerância (12 casos); 5 – reações a medicamentos de uso comum, incluídos na lista padronizada pelo hospital. Tais características, aliadas ao fato de que no contexto hospitalar há menor dificuldade para se complementar informações sobre os casos, contribuíram para que a análise da imputabilidade fosse facilitada e 67,5% das reações fossem classificadas como certas ou prováveis. Um fator preocupante revelado por essa análise é o alto índice de re-exposição a medicamentos para os quais os pacientes já haviam apresentado intolerância (20,0%). Se considerarmos que se trata de uma porcentagem mínima dos casos reais, teremos a dimensão de quantos prejuízos poderiam ser evitados simplesmente pela informação ade-

Tabela 4

Frequência quanto à relação de causalidade (SIFACE, dezembro de 1996 a janeiro de 1998).

Relação de causalidade	Frequência	%
Certa/Definida	12	20,0
Provável	29	47,5
Possível	18	29,5
Condicional	02	3,0
Total	61	100,0

quada dos pacientes que sofrem de alguma intolerância medicamentosa.

Observamos que as reações foram ligeiramente mais freqüentes em pessoas do sexo feminino e nas faixas etárias extremas, zero a seis anos e acima de 54 anos, o que não reflete necessariamente o perfil de sensibilidade dos pacientes, podendo ser reflexo do tipo de clientela atendida nos diferentes hospitais. Por outro lado, sabe-se que as reações adversas a medicamentos ocorrem com maior frequência nas pessoas do sexo feminino e em idosos e crianças (Hartwig et al., 1992; Kimbel, 1993; Faich, 1996).

O grupo de medicamentos mais freqüentemente envolvido nos problemas foi o dos antibióticos de uso sistêmico, responsáveis por 38,0% das notificações. Trata-se também do grupo medicamentoso de uso mais comum em ambiente hospitalar e bastante conhecido como indutor de reações dermatológicas e gastrintestinais (Prosser & Kamysz, 1990; Conforti et al., 1995; Hartwig, et al., 1995), as quais, neste trabalho, corresponderam respectivamente a 33,0 e 11,0 % das reações adversas notificadas. No grupo dos fármacos que atuam sobre o Sistema Nervoso Central, os analgésicos foram os mais freqüentes (dipirona e ácido acetilsalicílico, três casos cada; paracetamol, uma notificação) com reações tipo alérgicas. Entre os medicamentos cardiovasculares destacaram-se os diuréticos (n = 14), com predominância da hidroclorotiazida (n = 4), envolvida com reações variadas.

No caso das notificações recebidas pelo SIFACE, os notificadores foram, em sua maioria (47,0%), enfermeiras, ainda que o diagnóstico do caso tenha sido do médico, o que era confirmado através do exame dos prontuários. Observamos, já nessa fase inicial, que os médicos preferem referir à enfermeira o ocorrido ou apenas anotar, no prontuário, do que se responsabilizarem pela notificação. Considerando ser a dificuldade do envolvimento dos mé-

dicos um problema comum aos programas de notificação espontânea de RAM (Nelson & Shane, 1983; Inman, 1993; Wilholm et al., 1994; Conforti et al., 1995), é provável que, em nossa realidade, os profissionais de enfermagem possam dar uma grande contribuição ao sistema, particularmente nos hospitais, informando ao farmacêutico sobre a ocorrência de reações adversas ou preenchendo a ficha de notificação. Caberia, então, ao farmacêutico a responsabilidade da busca ativa de casos, coleta das notificações preenchidas e complementação das informações (entrevista com o médico e com o paciente, leitura de prontuário, etc.). A notificação por profissionais não médicos está longe de ser um consenso internacional (Roberts et al., 1994; Ahmad et al., 1996). É claro que, se o principal objetivo de um programa de farmacovigilância é detectar reações adversas de baixa frequência, a ampliação da base de notificadores potenciais contribui para a efetividade do sistema. Com essa abordagem, o *MedWatch*, programa de farmacovigilância do *Food and Drug Administration* dos EUA, recebe notificações de reações adversas advindas de quaisquer profissionais de saúde, bem como de pacientes (Faich, 1996). Estudo recente, comparando a qualidade das notificações encaminhadas por farmacêuticos e médicos ao *MedWatch*, não encontrou diferenças significantes (Ahmad et al., 1996). Já em diversos países da Europa, tais como Bulgária, Dinamarca, Finlândia, Islândia, Itália, Holanda, Noruega, Romênia, Cingapura, Suécia e Reino Unido, apenas os prescritores podem notificar (Ahmad et al., 1996). No caso da Inglaterra, diversas experiências vêm apontando para uma mudança no sentido de incluir os farmacêuticos entre os notificadores (Roberts et al., 1994; Ahmad et al., 1996). Em Portugal, a notificação feita pelo farmacêutico necessita da validação de um médico; no Japão, somente os farmacêuticos hospitalares podem notificar e, nos demais países (Alemanha, Austrália, Bélgica, França, Irlanda, Nova Zelândia), a notificação pelos farmacêuticos é aceita, mas não é estimulada (Ahmad, 1996). Como no Brasil os farmacêuticos estão tomando a iniciativa de desenvolver a farmacovigilância em diversos pontos do país e investindo na capacitação de pessoal para essa área (Coelho, 1998), é pouco provável que possam ser excluídos do processo em algum momento. As perspectivas apontam no sentido da construção de um sistema aberto à contribuição multiprofissional e até mesmo dos próprios pacientes, como ocorre nos EUA e na Alemanha. Em termos práticos, o envolvimento dos profissionais de saúde no programa

esbarra, pelo menos em parte, na sobrecarga de trabalho a que são submetidos tanto no serviço público como no privado, tornando-se a Farmacovigilância mais uma tarefa a cumprir, mais um formulário a preencher. No caso dos farmacêuticos hospitalares, somente com a delegação de tarefas administrativas ou técnicas a pessoal de nível médio, bem treinado e supervisionado, terão esses profissionais disponibilidade de tempo para atividades mais clínicas, como a farmacovigilância.

O objetivo principal do Sistema de Farmacovigilância do Ceará é contribuir para a redução dos riscos relativos à utilização de medicamentos através do acompanhamento sistemático da ocorrência de reações adversas a medicamentos na população local. Conforme descrito na metodologia, a notificação espontânea de RAM é o método empregado. Na verdade, o emprego do termo espontânea, nesse contexto, já foi questionado por Watt (1992), pois não deixa claro que é necessário estimular, provocar, induzir os profissionais a notificar e, até mesmo, fazer busca ativa de casos, particularmente nos primeiros anos de funcionamento de um programa de Farmacovigilância.

As metas para a consolidação e o aprimoramento do Sistema de Farmacovigilância do Ceará incluem, além da continuidade dos esforços para aumentar a base de notificadores, a ampliação e melhor qualificação do corpo técnico, particularmente, com a inserção de novos docentes e de um médico, e a elaboração de projetos de investigação que possam aprofundar questões surgidas no decorrer da atividade do CEFACE.

Uma das limitações do método de notificação espontânea de reações adversas é não permitir o cálculo da incidência, já que o número de pessoas expostas ao medicamento raramente é conhecido (Laporte & Capellà, 1993; Wilholm et al., 1994); daí, a necessidade do desenvolvimento simultâneo de condições que permitam quantificar e acompanhar a utilização de medicamentos, tanto em serviços isolados (farmácias, clínicas, hospitais, etc.) quanto na população. A informatização do sistema de saúde em todos os níveis e a organização de grandes bases de dados sobre a utilização de medicamentos, acessíveis aos pesquisadores e técnicos interessados, são imprescindíveis para dar efetividade a um sistema de Farmacovigilância (Inman, 1993; Laporte et al., 1993; Lawson, 1997). Assim, o GPUIM, como um grupo que desenvolve atividades de Farmacovigilância (através do CEFACE) e Estudos de Utilização de Medicamentos, deverá colaborar com o Estado e outras instâncias da sociedade (conselhos pro-

fissionais, organizações não governamentais, etc.) na sistematização de dados relativos a esse uso. O GPUIM dispõe de dois outros instrumentos importantes, cujo uso deverá ser potencializado pelo CEFACE: o Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM-UFC) e o Núcleo de Educação e Comunicação (NECO), que atuam como canais de comunicação com prescritores, dispensadores e usuários de medicamentos. O envolvimento de docentes do curso de Medicina também será buscado, com o objetivo de contribuir para a formação de médicos mais

conscientes dos riscos relativos ao emprego dos medicamentos. Por outro lado, procurar-se-á uma maior integração com os serviços, bem como com os setores do Estado mais diretamente relacionados ao medicamento, particularmente a Vigilância Sanitária. No âmbito do país, pretende-se contribuir para a estruturação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, colocando à disposição da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde a experiência que vem sendo adquirida pelo GPUIM na implementação da Farmacovigilância no Ceará.

Referências

- AHMAD, S. R.; FREIMAN, J. M.; GRAHAM, D. J. & NELSON, R. C., 1996. Quality of adverse drug experience reports submitted by pharmacists and physicians to the FDA. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5:1-7.
- ARRAIS, P. S. D., 1996. Farmacovigilância: Até que enfim no Brasil. *Saúde em Debate*, 49/50:80-82.
- CAPELLÀ, D.; AVILA, P.; CABEZA, L. V.; VIDAL, X. & LAPORTE, J. R., 1988. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 91:93-96.
- CAPELLÀ, D. & LAPORTE, J. R., 1993. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: *Principios de Epidemiología del Medicamento* (J. R. Laporte & G. Tognoni, org.), pp. 147-170, Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas.
- COELHO, H. L., 1998. Farmacovigilância: Um instrumento necessário. *Cadernos de Saúde Pública*, 14:871-875.
- CONFORTI, A.; LEONE, R.; MORETTI, V.; GUGLIEMMO, L. & VELO, G. P., 1995. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in an Italian region: Six years of analysis and observations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 4:129-135.
- D'ARCY, P. F. & GRIFFIN, J. P., 1994. Thalidomide revisited. *Adverse Drug Reaction Toxicology*, 13:65-76.
- EDWARDS, I. R. & BIRIELL, C., 1994. Harmonization in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 6:115-127.
- FAICH, G. A., 1996. US adverse drug reaction surveillance 1989 - 1994. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5:393-398.
- FUCIK, H. & EDWARDS, E. R., 1996. Impact and credibility of the WHO adverse reactions signals. *Drug Information Journal*, 30:73-80.
- HARTWIG, S. C.; SIEGEL, J. & SCHNEIDER, P. J., 1992. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 49:2229-2232.
- INMANN, B., 1993. 30 Years in post-marketing surveillance. A personal perspective. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2:239-258.
- JENICEK, M. & CLEROUX, R., 1983. *Epidémiologie. Principes, Techniques et Applications*. Paris: Edisem.
- KARCH, F. E. & LASAGNA, L., 1977. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21:247-254.
- KIMBEL, K. H., 1993. Thirty years after thalidomide: Still plenty to do. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 4:1-12.
- LAPORTE, J. R. & CAPELLÀ, D., 1993. Mecanismos de producción y diagnóstico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: *Principios de Epidemiología del Medicamento* (J. R. Laporte & G. Tognoni, org.), pp. 95-109, Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas.
- LAPORTE, J. R.; BAKSAAS, I. & LUNDE, P. K. M., 1993. General background. In: *Drug Utilization Studies: Methods and Uses* (M. N. G. Dukes, ed.), pp. 5-22, WHO Regional Publications, European Series 45. Copenhagen: WHO.
- LAWSON, D. H., 1984. Pharmacoepidemiology: A new discipline. *British Medical Journal*, 289:940-941.
- LAWSON, D. H., 1997. Pharmacovigilance in the 1990s. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44:109-110.
- MS (Ministério da Saúde), 1995. *Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância*. Brasília: Secretaria de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.
- MOKHIBER, R., 1995. *Crimes Corporativos: O Poder das Grandes Empresas e o Abuso da Confiança Pública*. São Paulo: Editora Página Aberta.
- NELSON, R. W. & SHANE, R., 1983. Developing an adverse drug reaction reporting program. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 40:445-446.
- OMS (Organização Mundial Da Saúde), 1996. *CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português/Edusp.
- PORTA, M. S. & HARTZEMA, A. G., 1991. The contribution of Epidemiology to the study of drugs. In:

- Pharmacoepidemiology: An Introduction* (A. G. Hartzema, M. S. Porta & H. H. Tilson, eds.), pp. 2-17, Cincinnati: Harvey Whitney Books.
- PROSSER, T. R. & KAMYSZ, P. L., 1990. Multidisciplinary adverse drug reaction surveillance program. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47:1334-1339.
- ROBERTS, P. I., WOLFSON, D. J. & BOOTH, T. G., 1994. The role of pharmacists in adverse drug reaction reporting. *Drug Safety*, 11:7-11.
- ROZENFELD, S., 1998. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, 14:237-249.
- STROM, B. L., 1994. What is pharmacoepidemiology? In: *Pharmacoepidemiology* (B. L. Strom, ed.), pp. 3-12, New York: Churchill, Livingstone.
- TEN HAM, M. T., 1992. WHO's role in international ADR monitoring. *Post Marketing Surveillance*, 5: 223-230.
- WALLER, R. C.; COULSON, R. & WOOD, S. M., 1996. Regulation pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5:363-375.
- WALLANDER, M. A., 1993. The way towards adverse event monitoring in clinical trials. *Drug Safety*, 8:251-262.
- WATT, A. H., 1992. Spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 33:461-462.
- WHO (World Health Organization), 1997b. Adverse Reaction Terminology. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre.
- WHO (World Health Organization), 1997a. Anatomical Therapeutic Chemical Classification. Uppsala: Nordic Council on Medicines.
- WILHOLM, B. E.; OLSON, S.; MOORE, N. & WOOD, S., 1994. Spontaneous reporting systems outside the United States. In: *Pharmacoepidemiology* (B. L. Strom, ed.), pp. 138-155, Philadelphia: Wiley.