

Eudiana Vale Francelino¹
Mirian Parente Monteiro¹
Talita Oliveira dos Santos¹
Sarah Resende Araújo¹
Maria Cleonice Araújo Silva¹
Paulo Sérgio Dourado Arrais¹

**Pharmacovigilance in the
Northeast of Brazil: an
analysis of 10 years of work
in favor of safety in the use of
medicines**

| Ações de Farmacovigilância no Nordeste do Brasil: uma análise de 10 anos de trabalho em prol da segurança no uso de medicamentos

ABSTRACT | Introduction: Medications are among the most widely used therapeutic approaches, and, along with pharmacovigilance, they cover the scope of health surveillance. **Objective:** To evaluate the reports of Adverse Drug Reaction (ADR) and Technical Complaints (TC) found at the Pharmacovigilance Center of Ceará (CEFACE) during its 16 years of operation. **Methods:** The following variables were analyzed: gender, age, origin of the notification, disease notifier, medication (s) involved, and data from the CEFACE database from January / 97 to December / 13, ADR (classification and severity), TC type and medication or medical materials involved. **Results:** CEFACE registered 2,076 notifications. Of these, 1,954 (94.1%) were cases of ADR and 122 (5.9%) of QT. The female gender was the most affected by ADR (57.72%). The mean number of drugs involved / notification was 1.6. The predominant therapeutic group in the ADR records was that of anti-infective for systemic use (28.54%). Most of these records came from Spontaneous Notification (SN) by: a) physician (n = 173); b) pharmaceutical (n = 371); c) nurse (n = 172); d) patient (n = 43). **Conclusion:** The study of ADR and TC, and the determination of the conditioning factors carried out by a pharmacovigilance center, is of great importance in the monitoring of risk.

Keywords | Use of medication; Side effects and adverse drug reactions.

RESUMO | Introdução: Os medicamentos estão entre as abordagens terapêuticas mais utilizadas, e a farmacovigilância compõe o escopo de atuação das vigilâncias sanitárias. **Objetivo:** Avaliar as notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT) presentes no Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) durante os seus 16 anos de funcionamento. **Métodos:** Foram coletadas as notificações de RAM e QT do banco de dados do CEFACE, de janeiro/97 a dezembro/13, e foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, origem da notificação, notificador, medicamento(s) envolvido(s), RAM referida e sua classificação quanto à causalidade e gravidade, tipo de QT e medicamento ou material médico envolvido. **Resultados:** O CEFACE registrou 2.076 notificações. Dessas, 1.954 (94,1%) foram casos de RAM e, 122, (5,9%) de QT. O gênero feminino foi o mais acometido por RAM (57,72%). A média de medicamentos envolvidos/notificação foi igual a 1,6. O grupo terapêutico preponderante nas notificações de RAM foi o de anti-infecciosos de uso sistêmico (28,54%). A maioria dessas notificações foi realizada por Notificação Espontânea (NE) por: a) médico (n=173); b) farmacêutico (n=371); c) enfermeiro (n=172); d) paciente (n=43). **Conclusão:** O estudo de RAM e QT, bem como o estabelecimento de seus fatores condicionantes por um centro de farmacovigilância, tem grande importância no monitoramento de risco.

Palavras-chave | Uso de medicamentos; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

¹Universidade Federal do Ceará. Fortaleza/CE. Brasil.

INTRODUÇÃO |

Os medicamentos são a principal abordagem terapêutica para a recuperação ou manutenção das condições de saúde da população¹. A Política Nacional de Medicamentos, aprovada pela Portaria nº 3.916/1998 traz, como propósito, garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade desses produtos, assim como promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. A Organização Mundial de Saúde (OMS)³ ressalta a necessidade de estudos pós-comercialização, em que são imprescindíveis mais informações sobre o uso de medicamentos em grupos de indivíduos diversos quando combinados com outros medicamentos. No Brasil, é de grande importância o desenvolvimento de ações de farmacovigilância, uma vez que não há, entre os profissionais de saúde e usuários, uma cultura crítica voltada para o consumo de tecnologias médicas, acrescido do fato de que as atividades dos órgãos oficiais regulamentadores são frágeis⁴. A partir do ano de 2002, a OMS criou um Programa Internacional de Vigilância de Produtos Farmacêuticos, formado por uma rede de centros nacionais de farmacovigilância e um centro colaborador, que tem proporcionado e mantido ações conjuntas perante questões relacionadas à segurança de fármacos na população⁶. No Brasil, as atividades de farmacovigilância realizadas por autoridades de saúde compõem o escopo de atuação das vigilâncias sanitárias nos níveis municipal, estadual e federal, e as competências de cada nível apresentam especificidades variáveis⁶. Nesse contexto, ocorre uma necessidade de implantar e implementar sistemas de farmacovigilância os quais podem subsidiar estudos farmacoepidemiológicos para mensuração dos riscos. O objetivo deste estudo consistiu em analisar o banco de dados do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFAC), com foco nos casos registrados de Reação Adversa a Medicamento (RAM) e Queixa Técnica (QT), como forma de apresentar a experiência do grupo na avaliação criteriosa das notificações.

MÉTODOS |

O estudo foi do tipo exploratório, descritivo, realizado por meio da análise do banco de dados do CEFAC, unidade vinculada ao Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos, Programa de Extensão da Universidade Federal do Ceará (UFC), vinculado ao Departamento de Farmácia, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2013.

As variáveis exploradas para notificações de RAM foram: características do paciente, como gênero (masculino e feminino), idade (em anos), origem da notificação, se hospitalar (rede privada, pública e outros) ou extra-hospitalar (revista – casos de RAM publicados, farmácia comercial, comunidade, ambulatório e outros), notificador (notificação espontânea por médico, farmacêutico, enfermeiro, paciente, outros e não informado), busca ativa realizada por acadêmicos de farmácia vinculados ao serviço, medicamento (s) envolvido (s) na reação e tipo de RAM notificada. Essas variáveis foram coletadas a partir da extração de informações de um banco de dados do próprio serviço pelo farmacêutico pesquisador.

Para cada tipo de RAM notificada, foram realizadas as seguintes classificações:

1) Classificação quanto à causalidade, conforme é descrita pelo *World Health Organization* (adaptado) (WHO)⁵: a) *definida*: um evento clínico ocorrendo em um espaço de tempo plausível à administração de um medicamento e que não pode ser explicado pela doença de base; a resposta à retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível e o evento poderá surgir diante de uma reexposição; b) *provável*: apresenta relação temporal razoável com a administração de um medicamento, sem atribuição à doença de base e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada; c) *possível*: relação temporal razoável com a administração do medicamento, mas que poderia também ser explicada pela doença de base ou por substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara; d) *condicional*: são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação e e) *não relacionada*: um evento clínico que não pode ser julgado porque a informação é insuficiente ou contraditória e que não pode ser suplementada ou verificada; 2) a classificação quanto à gravidade foi baseada na descrição de Capellá⁷: a) *leve*: não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento; b) *moderada*: exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do medicamento agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; c) *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 e d) *fatal*: contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente. Para as variáveis relacionadas às Queixas Técnicas, foi considerada a origem da notificação

(hospitalar e extra-hospitalar), tipo de queixa técnica, medicamento ou material médico-hospitalar envolvido e tipo de notificador.

A organização e extração dos dados, provenientes dessas notificações (RAM e QT), foi feita de forma anual, com utilização dos comandos SELECT e FREQ do Programa EPI Info 6.04. Os medicamentos foram classificados de acordo com o 1º nível (sistema ou órgão em que o medicamento atua) do *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medical Depot*, recomendado pelo *WHO-Drug Utilization Research Group*⁵. Para as reações adversas, utilizou-se o *Adverse Reaction Terminology (ART)*, terminologia na versão em português, elaborada para ser empregada no Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (WHO)^{5,9}.

A análise do banco de dados é, por si mesma, uma ação do próprio serviço. Por esse motivo, o estudo foi realizado apenas com a autorização do Coordenador do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE) da UFC, mediante assinatura do termo de fiel depositário. Foi mantida a confidencialidade dessas informações, um procedimento operacional padrão do serviço.

RESULTADOS |

De janeiro de 1997 a dezembro de 2013, o CEFACE totalizou 2.076 notificações, sendo 55,5% notificações espontâneas, 44,5% notificações por busca ativa e três não identificadas quanto ao método utilizado. Desse total, foram registradas 1.954 (94,1%) notificações de casos suspeitos de reações adversas a medicamentos e 122 (5,9%) queixas técnicas ou de desvio de qualidade.

Avaliando-se a evolução ano a ano das notificações de RAM, a média anual de notificações de forma espontânea foi de 60,5 de acordo com o método preconizado pela Organização Mundial de Saúde, ou seja, enviadas diretamente por profissional de saúde ou pelo próprio paciente.

Com relação às Queixas Técnicas, os dados de 1997 a 2005 estão representados na Tabela 1, em que todas foram por notificação espontânea. Não ocorreram casos de QT no período de 2006-2013.

Tabela 1 - Distribuição das notificações de Queixas Técnicas, CEFACE, 1997 a 2005

Ano	N
1997	4
1998	12
1999	44
2000	3
2001	2
2002	12
2003	20
2004	4
2005	21

Das 1.954 notificações de RAM analisadas pelo CEFACE, 1.128 (57,72%) eram relacionadas ao gênero feminino, 747 (38,24%) ao gênero masculino. Em relação à faixa etária, a mais acometida por RAM foi a de um a 10 anos (n = 337; 17,25 %), seguida da faixa etária de 21 a 30 anos (n = 296; 15,15 %). A maioria das notificações de RAM foi realizada por Notificação Espontânea (NE) (n=1.030; 52,71%), seguida por busca ativa (BA) (n= 916; 46,88%). As notificações espontâneas foram assim distribuídas: a) enfermeiro (n=172; 8,80%); b) farmacêutico (n=371; 18,99%); c) médico (n=173; 8,85 %); d) paciente (n=43; 2,20%); e) outros (n=271; 13,87%). Quanto à origem da notificação, 1.476 (75,54%) notificações de RAM foram provenientes de instituições hospitalares, e 396 (20,27%) foram provenientes do meio extra-hospitalar. Oitenta e duas notificações não tiveram sua origem informada (Quadro 1).

Os dados relacionados ao Grupo Terapêutico (GT) foram ordenados de acordo com o 1º nível do *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)* e seu maior envolvimento nas suspeitas de RAM. Um total de 14 grupos terapêuticos estava envolvido nas suspeitas de RAM. A partir desse critério de identificação pelo ATC, o grupo terapêutico mais notificado foi dos anti-infecciosos de uso sistêmico (n=893; 28,54 %); seguido do grupo que atua no *sistema nervoso central* (n = 602; 21,95%), *pele e anexos cutâneos* (457; 16,67%), *sistema cardiovascular* (n=184; 6,71 %), *sangue e órgãos hematopoiéticos* (n=128; 4,67%) *sistema nutricional e metabolismo* (n=111; 4,05 %), *sistema respiratório* (n=103; 3,76%), *sistema musculoesquelético* (n=83; 3,03%), *terapia antineoplásica* (n= 44; 1,60%), *parasitologia* (n= 42; 1,53%), *sistema geniturinário e hormônios sexuais* (n = 28; 1,02 %), *hormônios de uso sistêmico*, com exceção dos *sexuais* (n = 27; 0,98 %), *vários* (n= 26; 0,95 %), *órgãos sensoriais* (n=14; 0,51 %). O grupo designado

Quadro 1 - Distribuição das notificações de reações adversas de acordo com o sexo do paciente, idade, notificador e origem, CEFACE, 1997-2013

Variável	Frequência	%
1. Sexo		
I. Feminino	1.128	57,72%
II. Masculino	747	38,24%
III. Não informado	79	4,04%
2. Idade		
I. < 0	64	3,28%
II. 1-10	337	17,25%
III. 11-20	213	10,90%
IV. 21-30	296	15,15%
V. 31-40	276	14,12%
VI. 41-50	196	10,03%
VII. 51-60	92	4,71%
VIII. > 60	224	11,46%
IX. Não informado	256	13,10%
3. Notificador		
I. Busca Ativa	916	46,88%
II. Notificação Espontânea	1030	52,71%
III. Médico	173	8,85%
IV. Farmacêutico	371	18,99%
V. Enfermeira	172	8,80%
VI. Paciente	43	2,20%
VII. Outros	271	13,87%
VIII. Não informado	8	0,41%
4. Origem		
I. Hospitais	1476	75,54%
II. Hospital Público	1319	67,50%
III. Hospital Privado	149	7,63%
IV. Outros	8	0,41%
V. Extrahospitais	396	20,27%
VI. Revista	47	2,41%
VII. Farmácia comercial	20	1,02%
VIII. Comunidade	53	2,71%
IX. Ambulatório	50	2,56%
X. Outros	226	11,57%
XI. Não informado	82	4,20%

Fonte: Centro de Farmacovigilância do Ceará – CEFACE.

por *vários* (n= 26; 0,83 %) pelo ATC corresponde aos excipientes avaliados como possíveis causadores de RAM. Pôde ser observado o acometimento de mais de um sistema/órgão em alguns indivíduos com RAM notificada pelo CEFACE. Um total de 3.129 medicamentos utilizados por esta população analisada estava envolvido nas notificações de RAM. A média foi de 1,60 medicamentos envolvidos/notificação.

A relação de causalidade entre o(s) medicamento(s) e o surgimento da RAM presente nas notificações (n = 1.954) coletadas do banco de RAM ficou assim distribuída: a) *definida* (n=242; 12,38 %); b) *provável* (n=727; 37,21%); c) *possível* (n=643; 32,91%); d) *condicional* (n=104; 5,33%); e) *não relacionada* (n=75; 3,83%); f) não informado (n= 163;

8,34%). Em vários casos (n=163; 8,34%) não constava essa informação, pois as informações estavam incompletas nos prontuários e, conseqüentemente, nas fichas de notificação enviadas ao CEFACE. Quanto à classificação de gravidade, as RAM foram assim distribuídas: a) leve (n = 500; 25,59%); b) moderada (n = 1.077; 55,12%); c) grave (n = 74; 3,79%); d) fatal (n = 18; 0,92%).

Quanto à gravidade, 179 RAM tiveram causalidade condicional e não relacionada, às quais não é atribuída a classificação de gravidade (por não se ter certeza do agente causal ou por não estar relacionada ao medicamento, respectivamente) e 285 registros não apresentaram gravidade.

Quanto à diferença restante (n=106; 5,4%), esse dado sobre a gravidade estava incompleto, sendo passível de posterior auditoria comparando a ficha de notificação física com a inserida no banco de dados.

DISCUSSÃO |

Em dezesseis anos de atividades voltadas para a monitoração de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT), o Centro de Farmacovigilância do Ceará promoveu a análise e a classificação de 1.954 notificações de RAM e 122 de QT.

Os sistemas de farmacovigilância têm tido grande importância e motivado uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde. Uma avaliação de percepção desses profissionais sobre farmacovigilância foi abordada por Ponciano⁹ como um fator condicionante para a implementação de um serviço de farmacovigilância em uma instituição hospitalar e, conseqüentemente, seu envolvimento nessas atividades. No seu estudo, 100% dos profissionais farmacêuticos confirmaram a necessidade de implantação de um sistema de vigilância hospitalar para a terapia medicamentosa administrada nos pacientes, seguidos pelos médicos (84,4%) e pelos enfermeiros (83,4%). Essa implantação, ainda segundo esse estudo, poderia proporcionar inúmeros benefícios no âmbito hospitalar por meio do estabelecimento de protocolos de tratamento, sugerindo uma padronização de medicamentos, melhoria da prescrição médica, qualificação da história clínica do paciente, diminuição da incidência de internações por reações adversas, promoção do uso racional de medicamentos e diminuição do número de exames complementares. Os benefícios citados acima foram, em sua maioria, mencionados por profissionais médicos (71,4%) no ambiente hospitalar analisado.

A obrigatoriedade do envio da notificação de suspeita de RAM por parte dos profissionais de saúde é uma circunstância que aponta a possibilidade de um aumento do número de dados de RAM e sua manutenção¹⁰, como motivo ou para provocar uma reflexão para um futuro próximo dos sistemas de farmacovigilância. Porém, isso dependerá, com certeza, de resoluções determinadas pela agência reguladora de cada país.

Das notificações de RAM, coletadas e analisadas do banco de dados do CEFACE, 1.128 (aproximadamente 57,72%)

foram referentes ao gênero feminino, correspondendo à maioria das pessoas envolvidas nos casos suspeitos.

Estudo realizado por Monstastruc *et al.*¹¹ estima que as RAM ocorram em aproximadamente 5% dos pacientes que tomam algum medicamento e que diversas características têm sido sugeridas como fatores de risco para o seu desenvolvimento. Entre essas características, o autor cita no seu estudo: a) idade avançada; b) história prévia de RAM; c) tempo de internação hospitalar e d) problemas renais ou hepáticos. No caso do gênero, Monstastruc *et al.*¹¹ encontraram um percentual de 53,1% para o gênero feminino em 927 notificações de RAM. Bastante semelhante foi o estudo de Castellani¹², cujo trabalho encontrou um percentual de 64% de mulheres acometidas por RAM.

No nosso estudo, pode ser citada, como um fator adicional, a procedência elevada de notificações de RAM de maternidade pública, correspondente a aproximadamente 20% dos registros do gênero feminino (n = 217). Isso pode ser decorrente da grande utilização desse serviço público pelas mulheres, tanto nas cirurgias quanto nas cesáreas e partos normais. Os medicamentos mais envolvidos nesses casos suspeitos de RAM foram a morfina e a cefazolina (esta cefalosporina é usada como profilaxia antimicrobiana), componentes presentes no elenco de medicamentos para procedimentos anestésicos e cirúrgicos na instituição.

Em relação à faixa etária, a mais acometida foi a de crianças de um a 10 anos (17,25%), seguida da de adultos de 21 a 30 anos (15,15%). A partir de dados do Sistema de Farmacovigilância de Cuba no ano de 2003, foi demonstrado um maior número de RAM notificadas para a faixa etária de 21 a 39 anos¹³, corroborando nosso resultado na faixa etária considerada de adultos jovens. Outro estudo comparativo foi o de Figueiras¹⁴, no qual a maioria das notificações de RAM acometeu a faixa etária de 15 a 44 anos (44%), também muito semelhante ao nosso estudo. Vale salientar que a literatura menciona a presença, entre os fatores que predispõem ao surgimento de RAM, os extremos de idade, do gênero e da hipersensibilidade a fármacos¹⁵.

Em relação ao tipo de notificador, a maioria das RAM foi proveniente da notificação espontânea (52,71%). Esse é um resultado satisfatório, considerando que a subnotificação é um problema universal, fato este descrito por diversos autores^{16,17,18}. Um passo importante a ser incorporado nas práticas de farmacovigilância é promover

discussões dessa temática dentro das salas de graduação, intensificando a importância de descrever com qualidade, de forma completa e precisa, as informações acerca do evento adverso, sua evolução e seu desfecho clínico, um dos problemas que foi observado no nosso estudo.

O CEFACE promoveu, dentro do contexto da saúde pública, uma importante sensibilização de profissionais de saúde no âmbito hospitalar por meio de oficinas e palestras. Na área da produção científica, tem contribuído com informes sobre o risco e a segurança do uso de medicamentos e elaborado trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos publicados em revista e boletim específicos. A elaboração de 125 alertas em farmacovigilância, ao longo desse período, promoveu significativo impacto (por exemplo, o retorno por e-mail ou ligações telefônicas por parte do profissional/acadêmicos de saúde, de solicitações de informações adicionais sobre o alerta recém-enviado). Em alguns desses alertas, foram transcritas e adicionadas informações complementares de outras fontes acerca de fatos ocorridos no mercado nacional e internacional sobre a retirada de medicamentos, bem como a extensão do estudo de causalidade para outros fatores contribuintes para a reação adversa.

Quanto à origem, as instituições hospitalares foram preponderantes, com 75,54% dos casos. Esse resultado pode ser influenciado pelo projeto inicial do Centro, no qual foram propostas atividades de monitorização dos casos de RAM em meio hospitalar por se tratar de um ambiente onde há facilidade de integração entre os profissionais de saúde, há pacientes polimedicados, com diversos quadros clínicos, e há problemas relacionados a medicamentos passíveis de intervenção. Um estudo internacional evidenciou que a notificação de RAM em hospitais de um modo geral é muito importante, porque *pode haver* (grifo nosso) o uso de medicamentos novos e inovadores e há uma maior possibilidade da ocorrência de RAM graves, além da detecção mais fácil das RAM em geral e uma maior exatidão e acompanhamento das notificações espontâneas¹⁷. Um dado semelhante ao nosso estudo foi obtido por Camargo¹⁹, demonstrando que 80,3% das RAM ocorrem no âmbito hospitalar. No sistema público brasileiro, *a priori*, prevalece a adoção da lista de medicamentos essenciais no que concerne ao foco da promoção do uso racional de medicamentos, com redução de custos associados com prescrições inadequadas, efeitos adversos e utilização incorreta²⁰. É, nesse processo, que se observa a grande importância da política que regulamenta

um dos maiores gastos no serviço público de saúde, que é representado pelos medicamentos²¹.

Outra possibilidade dos dados apresentarem uma maior visibilidade para o âmbito hospitalar é que as RAM, quando diagnosticadas, impõem custos importantes ao sistema de saúde e são clinicamente relevantes, representando de 5% a 10% dos custos hospitalares^{22,23}. Também deve ser considerado que pacientes hospitalizados diferem consideravelmente dos não hospitalizados, já que os primeiros sofrem geralmente de mais doenças agudas e são tratados com mais medicamentos de forma concomitante, quando comparados ao segundo grupo²³.

Ainda, considerando as RAM quanto à origem, os dados referentes à comunidade (n=53), obtidos no banco de dados, foram decorrentes da monitoração de eventos adversos realizada em um trabalho de doutorado⁽²⁴⁾, de acordo com a percepção dos pacientes, os quais faziam uso de medicamentos nos 15 dias que antecederam a entrevista. Além do uso abusivo de medicamentos de venda livre, o uso de produtos naturais e remédios caseiros, bem como a questão da automedicação, têm sido fatores de risco avaliados no contexto da farmacovigilância, o que provavelmente contribui para o surgimento de RAM na população em geral¹⁵.

O maior número de notificações de RAM foi referente ao grupo dos anti-infecciosos de uso sistêmico (28,54%), seguido do grupo que atua no SNC (19,24%). Um estudo feito por Camargo¹⁹ também encontrou dados semelhantes em termos de grupos mais envolvidos nas notificações de 143 pacientes hospitalizados, destacando-se os agentes anti-infecciosos (18,1%), fato já esperado quando se trata de instituições hospitalares, seguidos daqueles que atuam no sistema nervoso central (14,4%), geralmente medicamentos prescritos para dor e febre, segundo a classificação ATC.

Quanto à média de medicamentos envolvidos/objetos de notificação, foi de 1,6 medicamentos por notificação de suspeita de RAM. Com relação aos medicamentos notificados, é importante dar ênfase ao uso da morfina (n=153) e da oxacilina (n=112). O elevado número de notificações de RAM para a morfina deve-se à sua grande utilização em maternidade pública em decorrência da sua padronização no elenco de medicamentos para anestesia nessa instituição. No tocante à oxacilina, em dois hospitais da rede pública com 130 pacientes expostos a esse fármaco, 27 pacientes apresentaram RAM, caracterizada

principalmente por febre seguida de exantema²⁵. Um parâmetro bastante utilizado neste estudo, como referencial para facilitar a detecção de RAM, foi a prescrição de corticóide e anti-histamínico.

O percentual relativo à classificação das RAM quanto à causalidade (*definida* 12,38%; *provável* 37,21%; *possível* 32,91%) pode ser comparado àquele identificado no estudo de Bordet²⁷. De acordo com o autor, que analisou 16.916 pacientes hospitalizados com 371 RAM classificadas, foi identificado um percentual de 15% para *definida*, 21% para *provável* e 25% para *possível*. Já o resultado publicado por Nashiyama²⁶, utilizando o algoritmo de Naranjo, refere-se a um percentual de *definidas* em 4,8%, *prováveis* em 56,7% e *possíveis* em 34,6%, situação na qual nossos dados apresentaram semelhanças com os dele.

As notificações do CEFACE foram, na sua grande maioria, procedentes do meio hospitalar. Isso poderia levar a um maior percentual da classificação possível²⁷ durante o estudo da relação de causalidade entre o(s) medicamento(s) e a suspeita de RAM, por ocasião da existência de pacientes polimedicados nesse ambiente. A explicação para um maior percentual do tipo *provável* (37,21%) seria a implicação de um medicamento (oxacilina) durante a análise de causalidade, tendo o grupo dos antibióticos predominado (n=614; 31,42%), o que era esperado por serem fármacos reconhecidamente causadoras de reações adversas, sendo facilmente evidenciáveis quando são fatores causais para a reação adversa suspeita.

A classificação quanto à gravidade das RAM analisadas pelo CEFACE (*leve*, 25,59%; *moderada*, 55,12%; *grave*, 3,79%; *fatal*, 0,92%) mostrou resultado diferenciado do encontrado por Figueiras¹⁴ no Sistema de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (*leve* 47,1%; *moderada* 31,1%; *grave* 21,8%). Dados estatísticos obtidos no *Servicio de Toxicología Del Sanatorio de Niños de Rosario*²⁸ detectaram um percentual de 59,9% do tipo *leve*, 35,6% *moderado*, 3,6% *grave* e 0,9% *letal*. Os dados demonstram que a necessidade de uma intervenção é mais observada nitidamente quando se monitoram pessoas acometidas por RAM no meio hospitalar, caracterizando uma gravidade do tipo moderada (intervenção detectada), onde o percentual foi maior (57,35%). De 1.954 registros de notificações de RAM encontrados no banco de dados, 1.475 (78,54%) eram registros hospitalares que sofreram algum tipo de intervenção. Essas intervenções são uso de medicamentos específicos, como corticoides ou anti-histamínicos, sendo

facilitadas pela presença de uma equipe multidisciplinar nas instituições hospitalares. Essa presença tem sido abordada como um facilitador da farmacovigilância hospitalar pela *World Health Organization* (WHO)⁵.

Um meio de colaboração proposto para evitar reexposições ao medicamento responsável pela reação foi a elaboração de um cartão de reação adversa, fornecido ao paciente, como forma de identificar os princípios ativos, bem como os nomes comerciais. A experiência do cartão foi inicialmente desenvolvida em um hospital da rede pública, na época da estruturação e implantação do CEFACE, mas foi desarticulada posteriormente do nosso trabalho, pois esse hospital passou a constituir a rede do Projeto Hospital Sentinela.

Quanto à análise das notificações de Queixas Técnicas (QT), pôde ser observado um ápice de envio no período relacionado a 1999. Não houve uma explicação evidente para esse aumento. Setenta por cento desse recebimento, cuja origem derivou de um hospital especializado na área cardiopulmonar, foi do tipo falta de eficácia durante o uso de anestésicos de determinado laboratório farmacêutico em procedimento cirúrgico. Provavelmente, o processo de compra por licitação e pelo menor preço poderia ser uma explicação para o grande número de notificações de QT nesse período.

Dados obtidos pelo Sistema de Farmacovigilância de São Paulo¹⁴, que consideraram exclusivamente relatos de QT, revelaram que 20 notificações (de um total de 40 notificações) foram encaminhadas à divisão técnica responsável. Interessante abordar ainda que 10 notificações (n=40) foram consideradas como reações adversas, pois resultaram em um efeito indesejável ao paciente. Não foi relatado, pelo autor, qual medicamento ou classe terapêutica foi ineficaz. Um fator determinante nos nossos dados referentes às Queixas Técnicas ou Desvios de Qualidade é que muitos produtos de saúde são provenientes de compras por licitações/pregões, processo bastante utilizado em instituições públicas. Isso pode gerar produtos de qualidade duvidosa, já que o preço mais baixo é a variável determinante da aquisição do medicamento. Quando comparamos nossos dados com os obtidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²⁹, no período de 2006 a 2014, enviados pelo estado do Ceará em sua totalidade (n= 7.609), observa-se uma associação clara dos primeiros envios de notificações de QT a ANVISA com a implantação da Rede Hospitais Sentinela, evoluindo

de forma posterior durante anos, sedimentando-se, assim, o apoio institucional para a descentralização das atividades de monitoramento.

CONCLUSÃO |

O CEFACE tem contribuído com o registro e monitoramento de atividades em farmacovigilância desde sua implantação, bem como tem auxiliado na formação de gerações na área acadêmica e profissional. Podemos dizer que o pequeno número de notificações encaminhadas ao CEFACE durante o período analisado, a pouca sensibilização dos profissionais de saúde e usuários de medicamentos em notificar e a restrição dos resultados ao cenário do estudo impossibilitaram maiores extrapolações, ressaltando as vicissitudes do nosso Centro, em que pese nossos esforços para sua implementação ao longo desses anos. Dessa forma, o tema abordado pode ser considerado importante e atual, uma vez que os centros estaduais de farmacovigilância ainda continuam sua luta para promoção e disseminação das atividades de vigilância a fármacos na comunidade.

REFERÊNCIAS |

1. Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007; 12(1):213-20.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria nº. 344, de 12 de maio de 1998. Aprova regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União* 31 dez 1998.
3. Organização Mundial da Saúde. *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Ginebra: OMS; 2004.
4. Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS. Pharmacovigilance history in Brazil. *Rev Bras Farm*. 2008; 89(3):246-51.
5. Organização Mundial da Saúde. *Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reactions*. Ginebra: OMS; 2002.
6. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2011; 14(4):565-79.
7. Capellà D, Avila P, Cabeza LV, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clín (Barcelona)* 1988; 91(3):93-6.
8. Organização Mundial da Saúde. *Adverse reaction terminology*. Ginebra: OMS; 1995.
9. Ponciano AMS. Avaliação do nível de informação e valorização do estudo das reações adversas a medicamentos em um hospital universitário. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.
10. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacist's role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13(7):457-64
11. Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002; 16(5):343-46.
12. Castellani S, Carletti R, Benini A, Romanazzi C, Sabbatini L, Scanavacca P. La segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) nella provincia di Ferrara, 2005. *Giorn Ital Farmac Clin*. 2006; 20(1):30-3.
13. Debesa García F, Jimenez G, Bastanzuri T, Ávila Pérez J, González B, Pérez Peña J, et al. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilância em el año 2003. *Rev Cubana Farm*. 2004; 38(3):1.
14. Figueiras A, Napchan BM, Bergsten, Mendes GB. *Farmacovigilância: ação na reação*. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2002.
15. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 125-45.
16. Laporte JR, Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diogène E, Pérez Peña J, et al. Spontaneous reporting of adverse

- drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54(3):333-6.
17. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for reporting adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(6):653-8.
18. Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug: systematic review. *Clin Epidemiol.* 2009; 1:75-92.
19. Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in a internal medicine unit at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(2):143-9.
20. Colombo D, Santa Helena ET, Agostinho ACMG, Didjurgeit JSMA. Padrão de prescrição de medicamentos nas unidades de programa de saúde da família de Blumenau. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2004; 40(4):549-58.
21. Giroto E, Silva PV. A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. *Rev Bras Epidemiol.* 2006; 9(2):226-34.
22. Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49(3):335-41.
23. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49(2):158-67.
24. Arrais PSD, Fonteles MMF, Coelho HLL. Farmacovigilância hospitalar. In: Maia Neto JF. Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde. São Paulo: RX; 2005. p. 273-300.
25. Dias MF, Souza NR, Figueiredo PM, Lacerda E, Carvalho JP, Costa AA, et al. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bol Soc Bras Vig Med (Boletim Sobravime).* 2005; 44/45:1-34.
26. Nishiyama P, Bonetti MFS, Böhm ACF, Margonato FB. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Sci.* 2002; 24(3):749-55.
27. Bordet R, Gautier S, Le Luoet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in a hospitalised patient. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 56(12):935-41.
28. Piola JC, Aita A, Cagna B, Prada DB, Evangelista M. Dados estatísticos de reações adversas a medicamentos em Rosário. *Sertox. Rev Méd Rosario.* 2003; 69:6-11.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por UF: quantidade de notificações por UF por tipo de notificação, Notivisa (2006-2014) [acesso em set 2015]. Disponível em: URL: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/uf_notificacao.html>.

Correspondência para/Reprint request to:

Eudiana Vale Francelino

Rua Capitão Francisco Pedro, 1210,

Fortaleza/CE, Brasil

CEP: 60430370

Tel.: (85) 3366-8293

E-mail: eudiana_vale@yahoo.com.br

Submetido em: 16/03/2017

Aceito em: 08/05/2017