

SISTEMA CUBANO DE FARMACOVIGILÂNCIA, SEIS ANOS DE EXPERIÊNCIA, NA DETECÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

(REVISTA CUBANA DE FARMACIA, VOLUME 40, NÚMERO 1, JANEIRO – ABRIL, 2006)
(GISET JIMÉNEZ LÓPEZ ET ALII, 2006)

TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO:

MARCO ANTÔNIO ANDRADE DE SOUZA

Farmacêutico-Bioquímico, Doutor em Parasitologia
Universidade Federal de Minas Gerais

E-mail: maandrades@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A estratégia da farmacoepidemiologia começou a desenvolver-se, em Cuba, no ano de 1996, já que era necessário contar com uma nova orientação que abrangia todos os aspectos relacionados ao medicamento, desde sua produção até o consumo. Para isso, definiu-se como centro gestor, o Centro para o Desenvolvimento da Farmacoepidemiologia (CDF), criado em junho do mesmo ano, cuja estrutura apóia-se em uma rede nacional, formada por 175 centros municipais de farmacoepidemiologia, localizados em uma farmácia selecionada em cada município e que a partir deste momento se conhece como farmácia principal municipal (FPM).¹

Regida metodologicamente pelo CDF, nesta farmácia encontra-se a presidência do Comitê Farmacoterapêutico Municipal, órgão multidisciplinar de avaliação e controle do uso racional dos medicamentos no território cubano, dirigido por um médico especialista em medicina geral integral, treinado em farmacoepidemiologia.¹ O CDF conta, entre as suas principais linhas de trabalho, com a investigação, docência, informação sobre medicamentos, consulta terapêutica, programa para o uso racional dos medicamentos (PURMED) e a farmacovigilância, através de sua Unidade Coordenadora Nacional. Esta última decidiu situar-se dentro do CDF no ano de 1999, com o objetivo de impulsionar tal atividade no país e cujas principais funções destacam-se a seguir:²

Coordenar as atividades dos centros estaduais de farmacovigilância, unificar critérios sobre o método de trabalho e prestar o devido suporte no que diz respeito à codificação, tratamento, emissão e avaliação de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos. Definir, projetar e desenvolver os sistemas de tratamento da informação e administrar a base de dados nacional.

Receber, valorizar, processar e emitir informação sobre suspeitas de reação adversa medicamentosa (RAM) ou qualquer outro problema relacionado com a eficácia durante sua aplicação clínica. Prestar apoio técnico-científico a todos os órgãos do Ministério de Saúde Pública (MINSAP) e do Estado.

Realizar e coordenar estudos científicos sobre a segurança dos medicamentos e elaborar informações para as autoridades sanitárias e sistema de saúde.

Trocar informações com organismos internacionais em matéria de farmacovigilância, representando a nação cubana entre eles.

Formar pessoal em matéria de farmacovigilância em colaboração com universidades, faculdades de ciências médicas e outras entidades.

Efetuar balanços de risco-benefício dos medicamentos que estão no mercado.

O sistema cubano de farmacovigilância está integrado por 16 unidades estaduais. No país, implementou-se um programa de farmacovigilância para todos os profissionais e técnicos de saúde, com um único método de validação e identificação dos riscos associados com os medicamentos comercializados. Como primeiro passo se definem e se discutem com os estados quais seriam as tarefas a realizar e os objetivos a alcançar a curto, médio e longo prazo, iniciando assim a consolidação de trabalho desse sistema.

A partir da primeira Reunião Nacional de Farmacovigilância, efetuada no CDF em setembro de 2000, surgem os indicadores para medir o trabalho, se definem conceitos necessários, como o de reação adversa medicamentosa importante, e medicamentos a seguir de forma intensiva, dando-se também uma primeira formação aos responsáveis estaduais. O mecanismo criado começou a dar frutos e o ano de 2000 se encerrou com resultados bastante significativos.

Destaca-se a qualidade das notificações recebidas na Unidade Coordenadora Nacional de Farmacovigilância (UNCFV), sobretudo no último trimestre deste ano.¹⁻⁴ Como resultado do trabalho desenvolvido e a ação desprendida pelos farmacoepidemiólogos nos últimos anos, observam-se mais de 7.000 notificações, que ao se comparar com as recebidas até o ano de 1995 mostra claramente o impacto conseguido pela rede de farmacoepidemiologia nesta atividade (fig.).^{1,2}

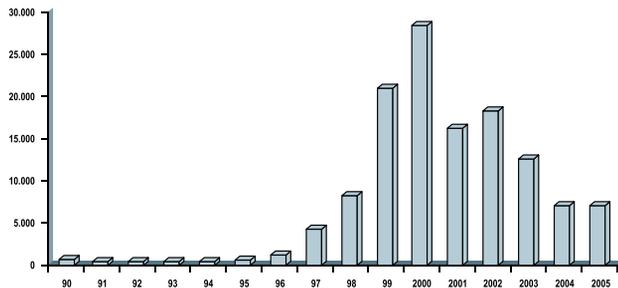


Figura. Número de notificações recebidas no Centro Nacional de Vigilância Farmacológica de Cuba entre 1990 e 2005.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo descritivo e retrospectivo de farmacovigilância em que se revisaram as notificações recebidas na UNCFV em um período de 6 anos, de forma que se caracterizou o relato por variáveis demográficas, grupos farmacológicos, sistemas de órgãos, severidade, causalidade e frequência das reações adversas.

RESULTADOS

Nos seis anos de trabalho desta UNCFV, como braço executor do CDF para zelar pela segurança dos medicamentos, os principais resultados são os seguintes:⁵⁻⁷

Foi recebido neste período um total de 89.540 notificações de RAM, o que representa uma média de 17.908 notificações/ano e uma taxa de relato de mais de 1.000 notificações por milhão de habitantes. A tabela 1 evidencia os principais resultados no período de 2000 a 2005.

Com estes resultados fica identificado um comportamento regular em alguns destes indicadores: predomínio de efeitos adversos no sexo feminino, melhor trabalho na atenção primária de saúde (APS), comprometimento da pele e do sistema digestivo entre as reações mais relatadas, quando há suspeitas de RAM, e o predomínio, em todos os anos, de antimicrobianos, antiinflamatórios não esteróides (AINES) e anti-hipertensivos (Anti-HTA) como grupos farmacológicos mais frequentes. A tabela 2 mostra

algumas associações fármaco – RAM de baixa frequência, detectadas neste período, entre as quais se destacam o abaulamento da fontanela (moleira) pelo ácido nalidíxico e a necrose tóxica epidérmica por antiinflamatórios não esteróides.

Tabela 2. Exemplos de associação fármaco – RAM de baixa frequência, detectadas pelo Sistema de Farmacovigilância Cubano entre os anos de 2000 e 2005.

Anos	Associação fármaco – RAM de baixa frequência
2000	Cegueira por morfina Necrose tóxica epidérmica por piroxicam Anemia hemolítica por rifampicina Hipoglicemia por terapia floral Ataxia por paracetamol
2001	Abaulamento da fontanela (moleira) por ácido nalidíxico Discrasias sanguíneas por paracetamol Síndrome purpúrica hemorrágica por asmen (cetotifeno) Hepatopatia por eritromicina Perfuração da membrana do tímpano por colírio anestésico (tetracaína)
2002	Trombocitopenia e leucopenia por carbamazepina Síndrome purpúrica por kogrip (paracetamol mais clorfeniramina) Hepatotoxicidade por accolate (zafirlukast) Tendinite por ciprofloxacina Nistagmo por metoclopramida
2003	Aplasia medular por dipirona Hematúria por piroxicam Hipoglicemia por captopril Íleo paralítico por ácido nalidíxico Síndrome de Steven Jhonson por cotrimoxazol (trimetoprima e sulfametoxazol)
2004	Rash por dipirona Petéquias por piroxicam Extrapiramidalismo por captopril Necrose tóxica epidérmica por paracetamol Alucinações por ácido nalidíxico
2005	Convulsões por ciprofloxacina Distonia por paracetamol Visão turva por ibuprofeno Perda de consciência por ácido nalidíxico Angiodema por captopril

Fonte: Unidade Nacional Coordenadora de Farmacovigilância

Nestes anos, foram realizadas análises de acompanhamento dos fármacos mais relatados segundo a severidade, e estes praticamente não variaram de um ano ao outro. Destacam-se entre os mais citados o captopril, com mais de 70 % de seus efeitos adversos leves, seguido das penicilinas (procaína e cristalina) com mais de 50% de suas notificações moderadas e graves, como também o cotrimoxazol, a dipirona e a ciprofloxacina. A valorização

Tabela 1. Principais resultados de farmacovigilância entre os anos de 2000 e 2005.

Parâmetro	Ano de 2000	Ano de 2001	Ano de 2002	Ano de 2003	Ano de 2004	Ano de 2005
Número de notificações	28.450	16.195	18.206	12.601	7.063	7.025
RAM importantes*	40,3%	68,8%	36,0%	35,9%	45,1%	50,8%
Associações fármaco-RAM de baixa frequência	27	228	418	1.290	1.989	2.568
Sexo predominante	Feminino (69%)	Feminino (60,2%)	Feminino (60,2%)	Feminino (66,0%)	Feminino (64,6%)	Feminino (63,7%)
Severidade	Leve (69,7%) Moderada (27,8%) Graves (2,4%) Mortais (0,05%)	Leve (40,6%) Moderada (52,7%) Graves (6,5%) Mortais (0,2%)	Leve (55,3%) Moderada (40,0%) Graves (4,5%) Mortais (0,2%)	Leve (52,0%) Moderada (45,4%) Graves (2,1%) Mortais (0,4%)	Leve (48,3%) Moderada (49,8%) Graves (1,6%) Mortais (0,3%)	Leve (60,0%) Moderada (38,4%) Graves (1,2%) Mortais (0,3%)
Notificação por nível de atenção	APS (89,9%) AS (6,7%) Outros (1-2%)	APS (83,2%) AS (16,8%) -	APS (79,4%) AS (16,9%) Outros (2,0%)	APS (83,5%) AS (16,2%) Outros (0,3%)	APS (85,0%) AS (14,9%) Outros (0,1%)	APS (86,7%) AS (13,2%) Outros (0,01%)
RAM mais frequentes	Rash (9,0%) Vômitos (6,3%) Náuseas (5,8%)	Rash (10,2%) Vômitos (8,2%) Náuseas (5,3%)	Rash (9,9%) Vômitos (8,2%) Náuseas (5,4%)	Rash (16,0%) Vômitos (10,3%) Epigastralgia (4,2%)	Rash (18,4%) Vômitos (8,9%) Epigastralgia (3,9%)	Rash (18,8%) Vômitos (8,7%) Cefaléia (4,9%)
Grupo farmacológico mais frequente	Antimicrobianos (21,0%) AINES (17,5%) Anti-HTA (9,0%)	Antimicrobianos (27,4%) AINES (21,9%) Anti-HTA (13,7%)	Antimicrobianos (27,3%) AINES (19,4%) Anti-HTA (13,6%)	Antimicrobianos (31,9%) AINES (17,9%) Anti-HTA (13,1%)	Antimicrobianos (32,9%) AINES (16,2%) Anti-HTA (11,9%)	Antimicrobianos (31,2%) AINES (17,1%) Anti-HTA (11,6%)

* Segundo critérios para definir uma RAM importante da UNCFV.

de causalidade é outra característica que se manteve, tendo o sistema sempre mais de 70% das suspeitas de RAM classificadas como prováveis.

DISCUSSÃO

Nos primeiros anos (1999 a 2000), trabalhou-se duro no sentido de aumentar o número de notificações, criando hábitos nos notificadores em potencial (médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais). A partir da definição do conceito de reação adversa medicamentosa

importante, em setembro de 2000, começou-se a observar uma tendência em diminuir a notificação de reações leves e aumentar as moderadas, graves e mortais, produzindo um fenômeno importante no sentido do aumento da qualidade dos relatos enviados pelos estados.

A partir de 2004, observa-se uma diminuição importante do número de relatos, ocasionado por mudanças no pessoal da rede, na qual se incorporam novos profissionais, pelo que se considerou necessário estabelecer novas estratégias de capacitação. Contudo, a qualidade dos relatos aumentou notavelmente a partir da introdução de um processo de avaliação da qualidade dos mesmos e dos

avaliadores e da introdução dos dados na base de dados central, assim como a detecção de reações adversas de baixa frequência.

Desde o ano de 2001 começou-se a discutir e estudar as reações de baixa frequência e a focalização da busca dos problemas mais importantes, tornando-se habitual a utilização do sistema. Outro êxito neste ano foi a criação de grupos de "experts" estaduais e nacionais, constituídos por profissionais de diferentes especialidades, que discutem cientificamente as suspeitas de reações adversas mortais, graves e de baixa frequência.⁵⁻⁷

Nestes anos, o sistema continuou trabalhando para aperfeiçoar os filtros de revisão de notificações nos municípios e estados, aprofundar os grupos de trabalho multidisciplinares e desenvolver novos métodos de análises como o método bayesiano de geração de sinais, assim como a manutenção da capacitação, investigação, publicação e retroalimentação em sua rede.⁵⁻⁷

Observa-se, também, com o passar dos anos, um aumento na notificação de reação adversa medicamentosa importante para o sistema e na detecção de efeitos adversos de baixa frequência.

A retroalimentação do sistema e a comunicação do risco chega aos notificadores e profissionais sanitários em geral, expressão disso foi a detecção de casos de hipertensão endocraneana, associada ao ácido nalidíxico, em crianças menores de um ano. Acompanhou-se desde o ano de 2001, época em que aparecem os primeiros casos, uma série de outros até o ano de 2003, onde se culminam as investigações e se relata uma norma informativa aos profissionais sanitários, mostrando as características do problema e as recomendações para a prevenção deste efeito indesejável.⁸

Outro exemplo foi a detecção de reações graves seguidas à administração de cefalosporinas em pacientes com antecedentes de alergia às penicilinas, que culminou com uma nota informativa aos profissionais sanitários advertindo as consequências deste efeito adverso. Em cada ano, se realizam cerca de 6 investigações baseadas nos dados que se apresentam ao sistema e estas se estendem em âmbito estadual.

Por último, deve-se indicar que a Unidade Coordenadora Nacional manteve estreitas relações com o Centro Internacional de Monitoramento de RAM em Uppsala, Suécia, e a partir do ano de 2004 se consegue criar um programa para enviar todos os relatos do país à base de dados internacional de farmacovigilância, envio este que se mantém com periodicidade semestral.

Além da informação da base de dados nacional foram fontes de informação de investigação, teses, especialidades e publicações nacionais e internacionais.

A farmacovigilância no mundo segue sendo uma disciplina científica e clínica muito dinâmica, imprescindível para afrontar os problemas que possam surgir em virtude do arsenal de medicamentos lançados todos os anos pelas indústrias. Por isso, é necessário, que ao surgirem efeitos adversos ou tóxicos, sobretudo se ainda não estão descritos, que se notifique e analise o episódio, comunicando adequadamente a importância aos profissionais sanitários.

É nossa tarefa continuar trabalhando e transformar a farmacovigilância em uma busca ativa de potenciais efeitos adversos, para alcançar uma adequada valorização do risco-benefício dos fármacos que se dispõem no mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DEBESA, F.; JIMÉNEZ, G.; PÉREZ, J. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación actual. Bol. Fármacos. v.4. n.1. febrero 2001. Disponible en: www.boletinfarmacos.org
2. DEBESA, F.; JIMÉNEZ, G.; PÉREZ, J.; AVILA, J. La estrategia de Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia en Cuba. Bol. Fármacos. v.4. n.2. abril 2001. Disponible en: www.boletinfarmacos.org
3. DEBESA, F.; JIMÉNEZ, G.; BASTANZURI, T.; AVILA, J.; ROSELL, A.; PORTUONDO, C.; YERA, I. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. *Rev. Cubana de Farm.* v.36 (suplemento especial n. 2). p.214, 2002.
4. DEBESA, F.; JIMÉNEZ, G.; FIGUERAS, A.; DIOGENES, E.; PÉREZ, J.; AVILA, J.; LAPORTE, JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.54, p.333-6, 2002.
5. Anónimo. Cuba-Story behind the success. *Uppsala Reports.* v.20, p.6-7, 2002.
6. DEBESA, F.; JIMÉNEZ, G.; PÉREZ, J.; AVILA, J. Principales resultados del sistema cubano de farmacovigilancia en el año 2002. Bol. Fármacos. v.6. n.3. junio 2003. Disponible en: www.boletinfarmacos.org
7. JIMÉNEZ, G.; DEBESA, F. Medicamentos y riesgos. *Rev. Cubana Farm.* v.36 (suplemento especial n. 2). p.217, 2002. Página web del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Boletines de Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.cdf.sid.cu>