

**TÍTULO DO ARTIGO:  
FARMACOVIGILÂNCIA INTENSIVA NOS HOSPITAIS DO LUBANGO. 2012.****Nome autor(es):  
Edson Mário  
Deodata Cativa**

Página | 1

*Instituição:**Faculdade de Medicina da Universidade Mandume Ya Ndemufayo**E-mails [Calibri 11, itálico, centrado, separado por ;]***Resumo**

Farmacovigilância é uma actividade dirigida a garantir a segurança do uso de medicamentos. Angola tem implementado um departamento nacional e comités hospitalares de farmacovigilância. Nos hospitais do Lubango não se conhece qual é o comportamento das reacções adversas medicamentosas, já que não se realizam os reportes espontâneos das mesmas. Este trabalho teve como objectivo avaliar o comportamento das reacções adversas medicamentosas mediante farmacovigilância intensiva nos hospitais do Lubango, no período compreendido entre 1 de agosto a 1 de outubro de 2012. Realizou-se um estudo de farmacovigilância, observacional prospectivo, supervisão intensiva de pacientes internados nas salas de medicina e cirurgia do hospital central Dr. António Agostinho Neto e hospital militar, de pré-dromos e puérperas do hospital materno Camarada Irene. Criou-se um formulário de descrição de acontecimentos adversos, executados pelos investigadores. Para medir a força de associação da causalidade aplicou-se o algoritmo de Karsh e Lasagna. Ao analisar os resultados, o grupo farmacológico mais afetado foi dos antiparasitários seguido pelos anti-hipertensivos e antimicrobianos, sendo a quinina o fármaco mais notificado. As reacções mais frequentes foram tonturas, zumbido de ouvido e cefaleia. Todas as reacções adversas foram moderadas, tiveram uma sequência cronológica adequada, duraram dias, a frequência foi pontual, o desenlace persistente, a actitude

frente ao fármaco nenhuma e a força de associação da casualidade mostrou que todas foram prováveis. Concluiu-se que existe uma elevada incidência de reacções adversas medicamentosas nos hospitais do Lubango que não são identificadas nem reportadas espontaneamente pelos métodos de farmacovigilância.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância hospitalar, reacções adversas medicamentosas.

## Introdução

Após a administração de um medicamento, além dos efeitos terapêuticos úteis, podem ser observados diversos efeitos indesejáveis, apesar dos rigorosos critérios de proteção e segurança, exigidos. A morbidade e mortalidade associada aos medicamentos são comuns, e consomem elevados recursos financeiros. Em alguns países, a reacção adversa ao medicamento (RAM) encontra-se entre as 10 maiores causas de mortalidade. A RAM pode ser definida como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de uma enfermidade. (1)

O primeiro registro de RAM ocorreu em 1937, quando morreram cerca de 100 pessoas devido à ingestão de dietilenoglicol, um excipiente utilizado em um xarope de sulfanilamida. Porém, até 1950 os textos médicos pouco se ocupavam dos efeitos negativos dos medicamentos. Em 1961 os primeiros casos de focomelia causados pelo consumo de talidomida foram relatados a uma revista médica internacional. E durante muitos anos esta foi a forma mais comum de comunicar reacções adversas aos medicamentos. (2)

Em paralelo, a introdução de um número cada vez maior de medicamentos por parte da Indústria Farmacêutica e a conscientização de que os ensaios clínicos pré-comercialização não permitem, por razões metodológicas, um conhecimento adequado da segurança dos medicamentos, em 1968, a OMS iniciou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde com a ideia de centralizar as informações relativas à RAM. (3)



Farmacovigilância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a “ciência relativa à detenção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos. (4)

Angola tem implementado um departamento nacional e comités hospitalares de farmacovigilância. Nos hospitais do Lubango não se conhece qual é o comportamento das reacções adversas medicamentosas, já que não se realizam os reportes espontâneos das mesmas.

### **OBJETIVOS:**

#### **Geral:**

Avaliar o comportamento das reacções adversas medicamentosas mediante farmacovigilância intensiva nos hospitais do Lubango, no período compreendido entre 1 de Agosto a 1 de Outubro de 2012.

#### **Específicos:**

1. Estimar a frequência de aparição das RAM.
2. Descrever as variáveis demográficas, sistemas de órgãos afectados e a reacção adversa.
3. Determinar os grupos farmacológicos e os medicamentos suspeitos.
4. Caracterizar a intensidade, sequência cronológica, duração, frequência, desenlace e actitude com respeito ao fármaco com suspeita de RAM.

Avaliar a relação de casualidade entre a reacção adversa e o fármaco suspeito

### **Metodologia**

Estudo de farmacovigilância observacional prospectivo, investigação aplicada. Realizado nos Hospitais Central Dr. António Agostinho Neto, Materno Camarada Irene e Hospital Militar, no período compreendido entre 1 de Agosto até 1 de Outubro de 2012. O universo esteve formado por 121 pacientes, os quais estiveram internados nas salas de medicina, cirurgia dos Hospitais Central Dr. António Agostinho Neto e Hospital

Militar, bem como nas salas de puérperas e pródromo do Hospital Materno Camarada Irene, no período de estudo. A amostra esteve composta por 62 pacientes que cumpriram com os critérios de inclusão e não com os critérios de exclusão pré-estabelecidos

**Critérios de inclusão.**

- Paciente internado que recebeu alguma medicação e referiu alguma suspeita de RAM.
- Idade maior de 15 anos.
- Ambos sexos.
- Aceitação livre de participar no estudo com consentimento informado por escrito.

**Critérios de exclusão.**

- Paciente grave.
- Paciente que não colaborou.

Os acontecimentos adversos observados durante a investigação foram registrados em um formulário desenhado a respeito (Anexo 1). Assumiram-se como independentes os acontecimentos adversos diferentes que foram reportados para um mesmo paciente. Realizou-se uma investigação com perguntas e com exame físico dos sintomas e moléstias identificadas.

A cronologia dos dados foi levada a cabo pelos investigadores com um treinamento prévio dos inquéritos, descrevendo o acontecimento adverso segundo sua intensidade, sequência cronológica, duração, frequência, casualidade da suspeita de reacção adversa.

**Variáveis:**

- Frequência de reacções adversas: Número total de suspeita de reacções adversas identificadas por hospitais.

- Idade segundo grupos etários: 15-30, 31-45, 46-60 e maiores de 60anos.
- Sistema de órgãos afectados: o sistema de órgãos afectados com uma acção farmacológica não desejada que aparece depois da administração de um medicamento.
- Acontecimento adverso: é qualquer acontecimento médico desfavorável que apresenta-se em um paciente ou sujeito submetido a investigação clínica ao qual se administra um fármaco, independentemente que se considera ou não relacionado com o mesmo. Qualquer sinal (incluindo alteração de um parâmetro de laboratório), sintoma ou doença desfavorável não intencionada, que apresenta-se associado temporalmente com o uso de um produto medicinal que pode constituir um acontecimento adverso.
- Grupos farmacológicos: Índice de substâncias farmacológicas e medicamentos organizados segundo grupos terapêuticos. Instituído pela Organização Mundial da Saúde. Sistema de Classificação Anatómica Terapêutica Química (ATC).
- Medicamentos suspeitos: Nome genérico do medicamento suspeito de provocar a reacção adversa.
- A intensidade: define-se segundo uma escala de três graduações:
  - Leve: Não interfere com a vida quotidiana do sujeito.
  - Moderada: Interfere mas não impede a actividade habitual.
  - Severa:
    - Mortal: Causa a morte do sujeito.
    - Grave: Ameaça a vida, produz incapacidade significativa, dá lugar a hospitalização ou prolonga a mesma e produz anomalias congénitas ou defeito de nascimento na descendência de um sujeito em estudo.
- Sequência cronológica: tempo transcorrido entre o início do tratamento e a aparição das primeiras manifestações da reacção. Se classifica:

- Adequada: A ingestão do fármaco é anterior a aparição do acontecimento descrito e a sequência temporal é coerente com o mecanismo de acção do fármaco e com o processo fisiopatológico suposto da reacção adversa.
- Compatível: A ingestão do fármaco é anterior a aparição do acontecimento mas não totalmente coerente com o mecanismo de acção do fármaco e com o processo fisiopatológico suposto da reacção adversa.
- Desconhecida: A informação contida na tabela de notificação é insuficiente para avaliar a sequência cronológica.
- Incompatível: A sequência temporal entre a administração do fármaco e a aparição do acontecimento descrito vai contra a relação de casualidade.
- A duração da reacção adversa: Tempo que transcorre desde a aparição do acontecimento até sua finalização:
  - Segundos
  - Minutos
  - Horas
  - Dias
  - Semanas
- A frequência; que define-se como:
  - Pontual: Aparece depois da administração do medicamento e depois desaparece.
  - Recorrente: Repete-se o evento.
  - Persistente: Mantem-se.

Desenlace das reacções adversas: Evolução clínica da reacção adversa; define-se como:

- Recuperação total
- Melhora

- Com sequela
- Persiste
- Piora
- Falece
- Desconhecido
- Atitude com respeito ao fármaco: intervenção médica que define a interrupção da administração do fármaco ou a modificação da dose
- Nenhuma.
- Interrupção temporal
- Interrupção definitiva
- Modificação da dose.
  - A relação de causalidade definiu-se segundo o algoritmo de Karch y Lasagna (Anexo 2) em:
- Definitiva: Existe uma sequência temporal razoável em relação com a administração do fármaco; a manifestação observada coincide com o esquema de reações adversas conhecidas do fármaco implicado; melhora ao interromper a administração do fármaco e reaparece ao administra-lo de novo.
- Provável: Sequencia temporal razoável; coincide com o esquema de reações adversas conhecidas; melhora ao interromper a administração do fármaco e não se explica pela situação clínica do sujeito.
- Possível: Sequencia temporal razoável; coincide com o esquema de reações adversas conhecido e pode ser devida a situação clínica do sujeito ou a outros fármacos administrados concomitantemente.
- Condicional: sequência temporal razoável; não coincide com o esquema de reações adversas conhecidas e não pode ser explicado pela situação clinica do paciente.

- Não relacionada: Não cumpre nenhum dos critérios mencionados anteriormente.

Não avaliável: não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser completamente verificada.

### **Principais resultados (ou resultados esperados no caso dos projetos)**

O trabalho realizado teve como ponto focal os três maiores hospitais da província da Huíla. Este tipo de estudo permite estimar com maior precisão a frequência de eventos adversos relacionados com medicamentos, já que a busca específica do problema é através de seguimento de pacientes por pessoal treinado em farmacovigilância. (5)

A frequência de suspeitas de reacções adversas medicamentosas (SRAM) notificadas representou 51,23% do total dos casos inquiridos. Estudos com desenhos comparáveis realizados em hospitais de outros países mostram incidências similares (6-7). A distribuição de SRAM por hospitais representa-se na tabela 1; onde o Hospital Central aportou 48,39% dos casos, seguido do Materno com 40,32% enquanto que o militar representou 11,29%.

Em correspondência com o observado em outros estudos, os hospitais nos quais foram recolhidos dados nos serviços de medicina interna caracterizam-se por apresentar uma frequência elevada de RAM, o que possivelmente está relacionado com as características dos pacientes que assistem a estes serviços, donde predominam as enfermidades infecciosas e parasitárias assim como enfermos crónicos. Na maioria dos casos polimedicados. (8-9)

A distribuição das RAM de acordo com o grupo etário mostra-se na tabela 2. O grupo etário com maiores casos de RAM foi o compreendido entre os 15-30 anos representando 56,45%; seguido pelo grupo dos 31-45 com 22,58% e logo os maiores de 60anos. O menos incidido foi o grupo dos 46-60 com 9,68%.

Este facto pode estar estreitamente relacionado com a elevada morbilidade de paludismo neste grupo de idade e as frequentes RAM relacionadas com os anti palúdicos, resultado que difere com estudos de desenho similares revisados nos quais predominam o grupo de idade dos maiores de 60 anos. (10-11)

A afetação por sistemas de órgãos e reacções adversas representa-se na tabela 3. Sendo o sistema nervoso central o mais incidido com 48,39% predominando as tonturas, zumbido nos ouvidos e cefaleia. Seguido pelo sistema digestivo com 17,74% com náuseas, vômitos, cólicas e diarreia. O sistema cardiovascular teve afetação de 16,13% com taquicardia e hipotensão ortostática. Menos afectados estiveram os sistemas osteomioarticular com 8,06%, endocrinometabólico com 3,23% e respiratório com 1,61% representados por artralgia, poliúria, dor vesical, sudoração e dispneia respectivamente.

Os resultados deste estudo correspondem-se com as principais reacções adversas conhecidas para os antipalúdicos utilizados no tratamento da malária complicada que o foi o diagnóstico que prevaleceu nos inqueridos, aportando maior número de eventos.

Segundo reporta a literatura, o sistema nervoso é mais afectado com sintomas de tinnitus, dor de cabeça, sensação de calor, vermelhidão da pele, rash, transtornos visuais e hipoglicémia que corresponde ao sistema endocrinometabólico. (12)

A distribuição por grupos farmacológicos e medicamento suspeitos, mostra-se na tabela 4. O grupo farmacológico que aportou maior número de reacções adversas foram os antiparasitários que representaram 45,16% correspondente a quinina, em seguida os antihipertensivos com 16,12% correspondentes a furosemida, captopril, hidroclorotiazida e nifedipina. Os antimicrobianos foram representados com 14,52% por ciprofloxacina, Ampicilina e cefazolina. Com 3,22% estiveram os antipsicóticos com clorpromazina, esteroides com dexametazona, digitálicos com digoxina e antiasmáticos com salbutamol, hormonas com oxitocina bem como os antianémicos com femorato ferroso e ácido fólico. Os AINE's como diclorenac sódico, os hipnóticos como diazepam e os hipoglicemiantes orais como a glibenclamida, representaram 1,61%.

O resultado deste estudo corresponde-se com outras publicações que expressam que a quinina é um medicamento com elevada toxicidade, provocando alterações a nível do sistema nervoso central, cardiovascular e digestivo fundamentalmente. (13)

De acordo com a intensidade da reacção 100% foram moderadas, interferindo com a vida cotidiana do sujeito mas não impedido sua actividade habitual. Todas as reacções adversas tiveram uma sequência cronológica adequada. A aparição do acontecimento adverso foi depois da ingestão do fármaco com uma sequência temporal coerente com o mecanismo de acção farmacológico e o processo fisiopatológico suposto da reacção adversa.

A duração do evento adverso e a totalidade dos casos foi de dias, com uma frequência e um desenlace persistente. A atitude médica frente a suspeitas de RAM foi nenhuma na totalidade das notificações. Estes resultados coincidem com estudos publicados nos que se abordam os fármacos maiormente incididos nesta investigação. (14-15)

A associação da casualidade das reacções adversas reportadas segundo o algoritmo de Karch e Lagsana mostrou que todas foram prováveis já que a sequência temporal da aparição de evento foi razoável na relação com administração do fármaco, o mecanismo de acção do mesmo e a dose administrada, a manifestação observada em sua maioria coincidiu com o esquema de reacções adversas conhecidas para o fármaco implicado, a reacção não se explicava pelo estado clínico do paciente ou outro medicamento administrado, na maioria dos pacientes não se suspendeu a medicação porque a relação risco benefício não justificou a suspensão, entretanto não foi possível avaliar nenhuma como definitiva já que a reposição do medicamento suspeito uma vez suspenso não se deve realizar por questões éticas.

### **Considerações finais**

### **CONCLUSÃO**

As RAM representam um problema frequente nos serviços de internamento nos principais hospitais do Lubango, sendo o hospital central o mais incidido. O grupo etário com maiores casos foi compreendido entre 15-30 anos. O sistema nervoso central foi o mais afetado predominando as tonturas, zumbido nos ouvidos e cefaleia. O grupo farmacológico que reportou maior número de reacções adversas foi dos antiparasitários e o medicamento de maior incidência foi a quinina. Todas as reacções



adversas foram moderadas, tiveram uma sequência cronológica adequada, com duração de dias, a frequência foi pontual, o desenlace persistente, nenhuma atitude frente ao fármaco e a força de associação da casualidade mostrou que todas foram prováveis.

### RECOMENDAÇÕES

Desenvolver métodos de farmacovigilância para contribuir na identificação de problemas relacionados com a seguridade dos medicamentos, planificar estratégias de prevenção e promoção do uso racional dos mesmos.

### Bibliografia

1. Cruz M, Rodriguez B, Furones JA, Alfonso I. Farmacovigilancia. Rev. Cub. Farm. 2002; 36: 226-228.
2. Chávez J, Quiñones J, Bernardez O. Talidomida, contextos históricos y éticos. Hum Méd. 2009; 9(3).
3. Cuevas IE. La vigilancia en la Industria Farmacéutica. VacciMonitor 2007; 16 (1): 23.
4. Buxeraud J. La pharmacovigilance, son fonctionnement, ses missions: Textes législatifs et pharmacovigilance. Actualités Pharmaceutiques 2007; 465: 25.
5. Laporte J. Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 219-29.
6. Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62(2): 143-9.
7. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. Biomedica 2006; 26(1): 31-41.
8. 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.



9. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(3): 301-8.
10. Olmos I, Giachetto G, Olmos V, Szerman D, Daners M. Hospitalizations for Adverse Drug Reactions Health Maintenance Organization in Montevideo (Uruguay). (Abstract). *Drug Safety* 2007; 30: 950.
11. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug* 2008; 24(2): 102-8.
12. Pascual JR, Fernández B, Ginorio DE. La quinina y sus congéneres. Interacciones y reacciones adversas de importancia clínica. *Rev Panam Infectol.* 2007;9(1):25-30.
13. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction?. *Drug Saf* 1995; 12: 370-83
14. Alvarez A. Análisis del reporte de los eventos adversos en ensayos clínicos cubanos. *Rev Cubana Farm.* 2008; 42(1).  
Jimeno FJ, Salgueiro E, González V, Manzo G. Relevancia clínica de las notificaciones de reacciones adversas de atención primaria recibidas en el centro de farmacovigilancia de Asturias. *Semergen.* 2010; 36(2): 63-8.