

saúde em números

JULHO 1993

VOL. 8 N.º 3

SUMÁRIO

- 17 A GRIPE DAS ÉPOCAS 1991-1992 E 1992-1993:
RESULTADOS DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
- 21 FARMACOVIGILÂNCIA
— SEGURANÇA NA TERAPÊUTICA

A GRIPE NAS ÉPOCAS 1991-1992 E 1992-1993: RESULTADOS DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

*Helena Rebelo Andrade** *Maria Virgínia Figueiredo**
*Maria José Oliveira** *Maria Teresa Paixão*** *José Marinho Falcão****

INTRODUÇÃO

A vigilância epidemiológica da gripe, realizada pelo Centro Nacional da Gripe (CNG), do Instituto Nacional de Saúde, desde a sua criação, assumia um carácter essencialmente laboratorial. Na época de 1990-1991, foi possível aperfeiçoar o sistema de vigilância da gripe, envolvendo nele a Divisão de Epidemiologia (DE) da Direcção Geral dos Cuidados de Saúde Primários (Programa "Médicos-Sentinela"). A vigilância epidemiológica da doença passou, assim, a integrar uma componente clínica e uma componente laboratorial, [1, 2]. Ao longo das épocas seguintes, este programa de vigilância integrada clínica e laboratorial tem sido aperfeiçoado e intensificado.

Terminada a época gripal de 1992-1993, afigura-se oportuno divulgar os resultados mais importantes que descrevem as características epidemiológicas da doença, comparando-as com as da época 1991-1992 [3].

MATERIAL E MÉTODOS

Vigilância clínica

A vigilância clínica da "síndrome gripal" é realizada através dos médicos de Clínica Geral participantes em "Médicos-Sentinela". Cada um destes médicos tem a seu cargo uma lista de utentes, cuja distribuição por sexo e idade é conhecida, e notificam semanalmente para a Div. de Epidemiologia da Direcção-Geral de Saúde os casos de "síndrome gripal" que ocorrem em utentes da sua lista.

É assim possível calcular estimativas provisórias e estimativas definitivas das taxas de incidência semanais.

* Centro Nacional da Gripe — INSA.

** Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis — INSA.

*** Divisão de Epidemiologia (Projecto "Médicos-Sentinela") — DGCS.



As estimativas provisórias destinam-se ao conhecimento precoce da "actividade gripal" em cada semana, de modo a que o aparecimento de um surto seja rapidamente reconhecido. Essas estimativas são calculadas todas as 5.^{as} feiras e referem-se à semana que findou no domingo precedente. No seu cálculo são incluídos apenas os casos recebidos na DE até esse dia.

As estimativas semanais definitivas constituem a melhor estimativa da "actividade gripal" mas não são utilizáveis para a vigilância precoce já que o seu cálculo só pode ser realizado no final de Maio. Ao contrário das estimativas provisórias, as estimativas semanais definitivas incluem TODOS os casos notificados.

Vigilância laboratorial

De acordo com o protocolo elaborado, os "médicos-sentinela" participantes recolheram produtos biológicos (sangue e lavados faríngeos) a doentes com "síndrome gripal" que se apresentaram nas consultas. Esses produtos foram enviados ao laboratório por correio rápido.

Através do diagnóstico laboratorial torna-se possível isolar e caracterizar as estirpes de vírus da gripe em circulação ou detectá-las serologicamente. Esta vigilância laboratorial tem, pois, um carácter qualitativo [4, 5].

A detecção rápida do antigénio viral foi efectuada pela técnica de ELISA e para isolamento dos vírus da gripe procedeu-se à inoculação dos produtos em ovos embrionados de galinhas "Leghorn" e em células MDCK [6]. A técnica utilizada no diagnóstico serológico foi a Reacção de Fixação do Complemento. Consideraram-se positivos por serologia aqueles casos em que se observou seroconversão ou subida, de, pelo menos, 4 vezes, do título de anticorpos em pares de soros colhidos, o primeiro, na fase aguda da doença e o segundo 2 a 3 semanas após o primeiro [4, 7].

Descrições mais detalhadas dos métodos utilizados tanto na vigilância clínica como laboratorial podem ser consultados noutras publicações [1, 2].

RESULTADOS

A época 1991-1992

No plano da vigilância clínica, a época de 1991-1992 caracterizou-se por uma actividade gripal moderada. De facto, a taxa de incidência semanal atingiu um valor máximo de 92,4 casos por 100 000 (Quadro 1), apenas ligeiramente inferior ao da época 1992-1993.

No entanto, uma diferença clara distinguiu as duas épocas: os valores elevados das taxas de incidência ocorreram muito mais cedo (Dezembro/Janeiro) em 1991-1992 do que em 1992-93 (Março).

Quadro 1 — Síndrome gripal: Estimativas definitivas das taxas brutas, semanais, de incidência, de 30.09.91 a 29.3.92

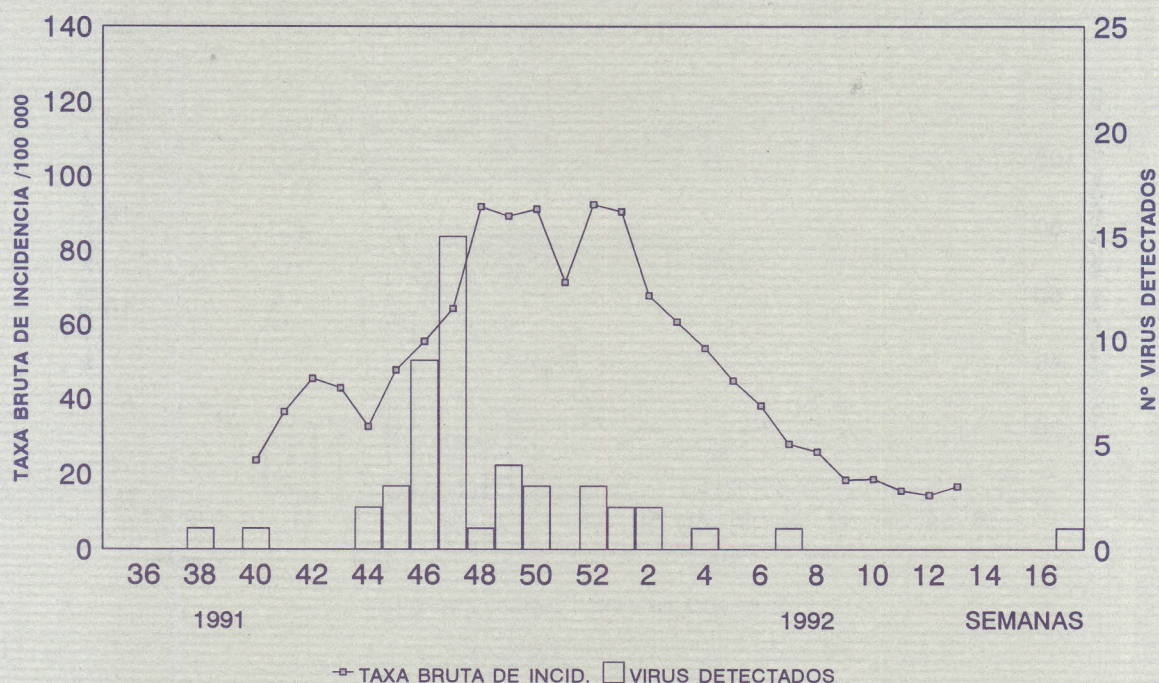
(/10⁵)

SEMANA	TAXA	SEMANA	TAXA
1991		1992	
40	23.7 (59)	1	90.7 (212)
41	36.6 (86)	2	68.0 (172)
42	45.5 (110)	3	60.9 (155)
43	43.0 (110)	4	53.7 (140)
44	32.7 (77)	5	45.0 (116)
45	47.8 (117)	6	38.3 (102)
46	55.5 (143)	7	28.1 (69)
47	64.4 (158)	8	26.0 (64)
48	92.0 (232)	9	18.5 (47)
49	89.5 (228)	10	18.7 (47)
50	91.4 (228)	11	15.6 (41)
51	71.6 (174)	12	14.4 (34)
52	92.4 (163)	13	16.7 (44)

(..) número de casos entre parênteses.

Na época de 1991-1992 os primeiros casos de gripe confirmados laboratorialmente ocorreram em fins de Setembro (semanas 38 e 40), aumentando o número de casos em finais de Outubro e atingindo o máximo em meados de Novembro (semana 47) (Fig. 1). Durante esta época, os vírus influenza do tipo A foram responsáveis por 98% dos casos, e das estirpes isoladas, houve predomínio do subtipo A (H3N2) idênticas a A/England/427/88. Apenas 2% dos casos estiveram associados a vírus Influenza tipo B (Fig. 3).

FIGURA 1
VIGILÂNCIA CLÍNICA E LABORATORIAL — 1991 - 1992



A época 1992-1993

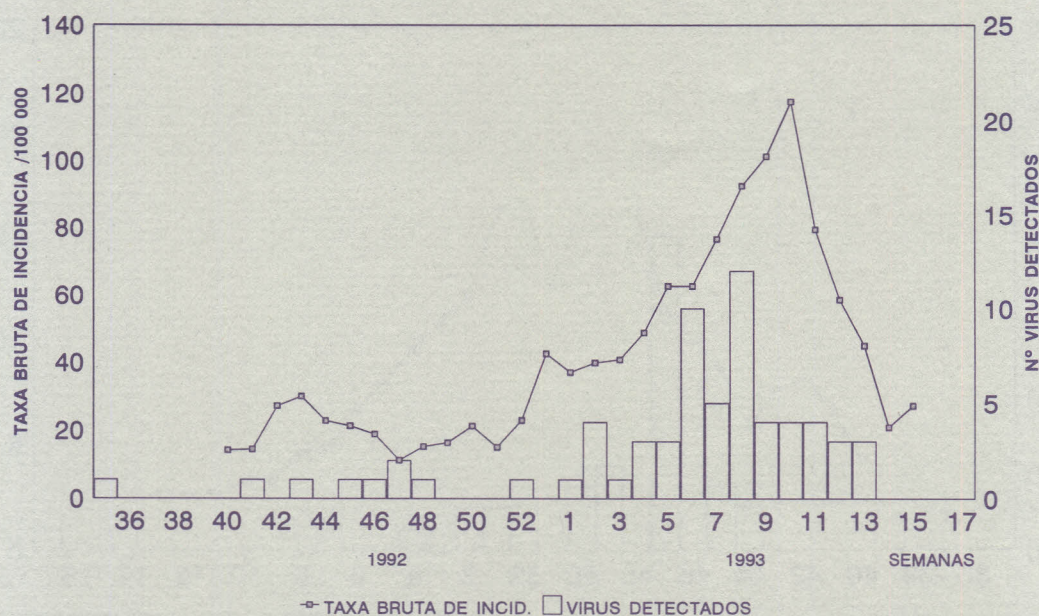
As estimativas da taxa de incidência bruta semanal (Quadro 2) revelam a existência de uma baixa "atividade gripal" durante o último trimestre de 1992. No entanto, a partir de Janeiro de 1993, os valores aumentam progressivamente, sendo esse aumento mais acentuado a partir da semana 5 (iniciada em 1.2.93). O valor mais elevado (117.7 casos por 100 000) foi registado na semana 10 (iniciada em 8.3.93). As estimativas desceram depois apreciavelmente, retomando valores próximos da linha de base a partir da semana 14 (iniciada em 5.4.93).

Quadro 2 — Estimativas definitivas das taxas brutas, semanais, de incidência, de 28.9.92 a 23.5.93 (/10⁵)

SEMANA	TAXA	SEMANA	TAXA
1992		1993	
40	14.3 (31)	1	37.1 (87)
41	14.5 (28)	2	39.9 (84)
42	27.3 (62)	3	40.8 (88)
43	30.1 (71)	4	48.8 (94)
44	22.9 (49)	5	62.7 (135)
45	21.4 (48)	6	62.7 (136)
46	18.9 (39)	7	76.8 (165)
47	11.3 (21)	8	92.7 (191)
48	15.3 (30)	9	101.4 (226)
49	16.4 (30)	10	117.7 (269)
50	21.3 (43)	11	79.6 (188)
51	15.1 (31)	12	58.6 (112)
52	23.0 (35)	13	44.9 (85)
53	42.6 (68)	14	20.9 (36)
		15	27.2 (47)
		16	21.4 (45)
		17	12.1 (25)
		18	13.8 (29)
		19	15.0 (30)
		20	10.0 (20)

(..) número de casos entre parêntesis.

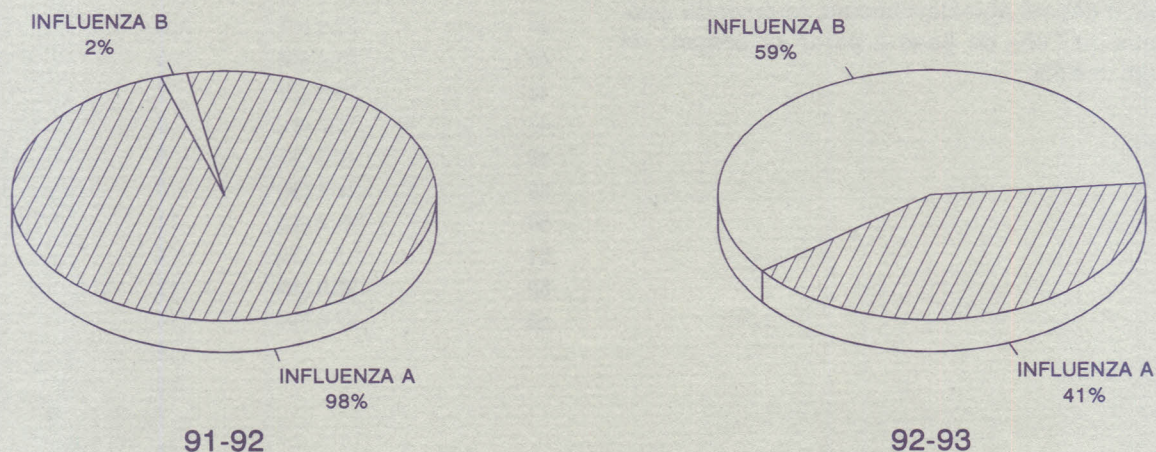
FIGURA 2
VIGILÂNCIA CLÍNICA E LABORATORIAL — 1992-1993



Em 1992-1993, apesar dos primeiros casos de gripe confirmados terem ocorrido cedo na época, foi somente nas semanas 6 e 8 de 1993 que se verificou um aumento do número de vírus detectados laboratorialmente (Fig. 26), ao contrário do ano anterior em que esse aumento ocorreu mais cedo (semanas 46 e 47).

50% dos casos diagnosticados laboratorialmente estiveram associados ao vírus influenza do tipo B e as estirpes isoladas foram idênticas a B/Panamá/4//90. Os vírus Influenza do tipo A estiveram implicados em 41% dos casos (Fig. 3) e a maioria das estirpes detectadas pertencia ao subtipo A (H1N1).

FIGURA 3
TIPO DE VIRUS DETECTADOS NAS ÉPOCAS DE 1991-1992 E 1992-1993



DISCUSSÃO

Os resultados da vigilância epidemiológica integrada clínica e laboratorial da gripe que tem vindo a ser desenvolvida nos últimos anos mostram que, tanto em 1992-1993 como em 1991-1992, a actividade gripal foi moderada no território do Continente.

A época de 1992-1993 caracterizou-se por uma actividade gripal mais tardia, com taxas de incidência mais elevadas no período Fevereiro-Março. A vigilância laboratorial mostra que houve, nesta época, um predomínio de gripe B. Diferente tinha sido a época 1991-1992 em que o período de maior actividade gripal ocorreu durante o mês de Dezembro. Nessa época, registou-se um predomínio claro da Gripe A.

Tendo as componentes clínica e laboratorial da vigilância finalidades complementares e características muito diferentes, é de salientar uma apreciável concórdia entre os seus resultados. Realce-se, todavia, que, nas duas épocas consideradas, a "actividade gripal" máxima, determinada pela componente laboratorial da vigilância, se registou algumas semanas (1 a 2) antes da determinada pela componente clínica.

O presente sistema de vigilância da gripe em Portugal tem demonstrado a vantagem e a exequibilidade da conjugação de iniciativas diversificadas e de dados com natureza diferente na melhoria do conhecimento epidemiológico de uma doença transmissível importante. No entanto, o progressivo aperfeiçoamento que tem si-

do introduzido neste sistema ao longo dos últimos 3 anos deverá prosseguir em vários aspectos, nomeadamente no que respeita à intensificação do número de amostras colhidas em doentes com "síndrome gripal" e enviadas ao Centro Nacional da Gripe pelos médicos participantes em "Médicos-Sentinela".

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo, MV et al — Gripe em 1990/1991: resultados da vigilância clínica e laboratorial. Saúde em Números 1992 7;2:13-16.
2. Direcção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários — Médicos-Sentinela; 2 Médicos-Sentinela: um olhar sobre a saúde.
3. Direcção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários-Médicos-Sentinela; 4. Médicos-Sentinela: um quinto de milhão, sob observação (em publicação).
4. Cox, NJ Bai, ZS Kendal, AP. Laboratory-based surveillance of influenza A (H1N1) and A (H3N2) virus in 1980-1981: antigenic and genomic analysis. Bull WHO 1983 61:143-152.
5. Viral Respiratory Diseases: Report of WHO Scientific Groups-Tech. Resp. Series 642 WHO 1980.
6. Chomel, JJ et al. Rapid diagnosis of influenza infection of NP antigen using an immunocapture Elisa Test — Journal of Virological Methods 1989;25:81-92.
7. Fields, N. Knipe, DM Virology Raven Press New York 1990 39: 1075-1151.

FARMACOVIGILÂNCIA — SEGURANÇA NA TERAPÊUTICA

Ana Maria Corrêa Nunes*
Regina Carmona**

INTRODUÇÃO

Dispomos hoje — prescritores e utilizadores — de um arsenal terapêutico maior que nunca.

A relativa facilidade de acesso ao consumo de medicamentos, a frequente generalização de que "quanto maior é a prescrição, mais eficaz é a terapêutica", têm também contribuído, sobretudo nos últimos anos, para um aumento cada vez maior da utilização de fármacos, nem sempre da forma mais correcta.

A formação na área de Farmacologia Clínica dificilmente consegue acompanhar o ritmo da investigação científica neste sector, o que torna indispensável uma prescrição cada vez mais criteriosa e consciente, bem como uma informação cuidadosa do utilizador.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA E REACÇÕES ADVERSAS

É sabido que, de um modo geral, toda a terapêutica para ser eficaz implica alguns riscos; consequentemente há que estar atento às possíveis reacções adversas dos medicamentos, sobretudo às graves e/ou inesperadas, de forma a que, através da sua detecção precoce, se

* Médica especialista em medicina interna. Sistema Nacional de Farmacovigilância — Coordenadora
** Médica especialista em clínica geral. Sistema Nacional de farmacovigilância.

evite que aquelas se verifiquem em proporções inaceitáveis.

Este é um dos contributos essenciais da Farmacovigilância para a segurança da prescrição.

FASE PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Quando uma nova molécula começa a ser estudada, tendo em vista a sua utilização terapêutica, passa por um período prévio de experimentação animal, após o qual se iniciam ensaios clínicos em humanos.

Estes ensaios clínicos incluem três fases — Fase I, II, III — (Quadro I), que são sujeitas a regras muito rígidas, obedecendo a protocolos exaustivos, que visam garantir o rigor científico da investigação.

Estes estudos têm, contudo, limitações impossíveis de transpôr, conforme se demonstra nos Quadros II e III.

Quadro I — Evolução do estudo dum medicamento (população estudada pré-comercialização)

Fases	Objectivos preponderantes
I - Estudos de farmacologia clínica, incluem habitualmente entre 1 e 10 homens, voluntários e saudáveis	SEGURANÇA
II - Estudos controlados num número restrito de doentes (50 a 200), muito seleccionados	EFICÁCIA
III - Estudos controlados, com maior tempo de duração, comparativos e incluindo maior população (cerca de 1.000 doentes)	SEGURANÇA E EFICÁCIA

Quadro II — Algumas limitações dos ensaios clínicos pré-comercialização

- NÚMERO RESTRITO DE DOENTES
- TEMPO LIMITADO
- DOENTES SELECIONADOS
- QUADROS CLÍNICOS PRECISOS
- EXCLUSÃO DE CERTAS PATOLOGIAS
- EXCLUSÃO DE TERAPÊUTICAS ASSOCIADAS

Quadro III — Diferenças entre ensaios controlados e o uso dum medicamento na prática clínica habitual

	ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO	PRÁTICA CLÍNICA HABITUAL
NÚMERO DE PACIENTES	Centenas, raramente milhares	Dezenas de milhares a dezenas de milhões
DURAÇÃO	Dias, semanas	Dias a anos
POPULAÇÃO	Excluem-se os pacientes com contra-indicações potenciais, as gestantes, crianças, idosos, etc.	Toda a população
OUTROS TRATAMENTOS	Evitam-se frequentemente	É provável o uso de mais de um fármaco simultaneamente
DOSE	Geralmente fixa	Geralmente variável
CONDIÇÕES	Seguimento rigoroso, maior informação	Seguimento menos rigoroso, paciente geralmente menos informado

Pela observação destes quadros pode ainda concluir-se que há, de facto, diferenças importantes entre estes ensaios controlados e a prática habitual.

Do reduzido número de doentes estudados, facilmente, se infere que uma reacção adversa rara poderá ser detectada após o consumo em larga escala. Se acrescentarmos ainda todas as outras diferenças, entre o ambiente do ensaio clínico pré-comercialização e a utilização terapêutica na prática do dia a dia, conclui-se que poderá haver diferenças importantes entre o que se prevê sobre a segurança dum medicamento e aquilo que o prescriptor irá constatar.

Assim, quando um medicamento obtém a sua autorização de registo, baseada nos estudos apresentados até ao fim da fase III, e é lançada no mercado, é óbvia a necessidade de continuar o seu estudo, ou seja de uma quarta fase — a Farmacovigilância ou controle de utilização.

FARMACOVIGILÂNCIA NOS PAÍSES DA COMUNIDADE EUROPEIA

É sobretudo após o desastre da Talidomida (1960/62), que originou um número elevadíssimo de casos de focomelia, que as autoridades de saúde foram alertadas para a necessidade de continuar o estudo dos medica-

mentos após a sua comercialização, começando a estruturar sistemas nacionais de Farmacovigilância (Quadro IV). Apesar disso, outros acidentes graves ainda continuaram a acontecer no mundo, em anos posteriores, o que tem levado a concluir que é indispensável a detecção precoce e o estudo sistemático das reacções adversas por parte de todos os que prescrevem, dispensam ou administram medicamentos.

Assim, a Farmacovigilância como conjunto de procedimentos com aqueles objectivos, é hoje indissociável de toda a prescrição medicamentosa e a principal via para a segurança terapêutica.

Quadro IV — Farmacovigilância nos países da CEE

PAÍSES	ANO DE INÍCIO
HOLANDA	1963
INGLATERRA	1964
DINAMARCA	1968
IRLANDA	1969
ALEMANHA	1978
BÉLGICA	1979
ITÁLIA	1980
FRANÇA	1982
ESPAÑA	1984
GRÉCIA	1985
PORTUGAL	1992

(Luxemburgo utiliza o Centro de Nancy)

Quadro V — Funcionamento dos Centros de farmacovigilância nos países da Comunidade Europeia.

PAÍSES	NL H = 14,5 M = 47.629	UK H = 57,2 M = 77.103	D H = 5,1 M = 12.419	IR H = 3,5 M = 5,700	B H = 10 M = 30.984	G H = 60 M = 195.254	IT H = 67 M = 270.000	F (LX) H = 56 M = 105.279	E H = 39 M = 95.00	GR H = 10 M = 37.142	PO H = 10,3 M = 28.500
INFORMAÇÃO	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
COMITÉ DE PERITOS	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
FONTES DE NOTIFICAÇÃO	Médicos Farma- cêuticos Indústria	Médicos Legistas Dentistas	Médicos	Médicos Farma- cêuticos Indústria Dentistas	Médicos Dentistas Farma- cêuticos	Médicos Indústria	Médicos Indústria Farma- cêuticos Dentistas	Médicos Farma- cêuticos Dentistas	Médicos Farmacê- ticos Dentistas	Médicos Farma- cêuticos Outros Prof. Saúde	Médicos Farma- cêuticos Outros Prof. Saúde
ORGANISMO DO M. SAÚDE	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL	1 Centro Nacional	1 Centro Nacional + 4 Centros recolha regionais	1 Centro Nacional	1 Centro Nacional	1 Centro Nacional	1 Centro Nacional	1 Centro Nacional + 30 Centros Regionais	1 Centro Nacional + 30 Centros Regionais	1 Centro Nacional + 30 Centros Regionais	1 Centro Nacional + 1 Centro Regional	1 Centro Nacional + 1 Centro Regional
COLABORAÇÃO NO SISTEMA DA OMS	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

H = Número de habitantes (em milhões)

M = Número de médicos

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

O Sistema Nacional de Farmacovigilância está a funcionar em Portugal desde 1992, na dependência directa do Ministério da Saúde, e com o apoio da Ordem dos Médicos. Está em conexão directa com os seus congéneres europeus e com o centro da OMS (instalado em Uppsala - Suécia), não diferindo significativamente o seu funcionamento do dos referidos países. (Quadro V).

Numa primeira fase o sistema tem vindo a ser divulgado através de acções de informação dirigidas à classe médica. Pretende-se assim dar a conhecer as razões da necessidade da sua existência, bem como as bases do funcionamento do sistema português, que assentam essencialmente no estudo e investigação dos dados obtidos sobre reacções adversas ocorridas no nosso país, os quais são fornecidos, na sua maioria pelos médicos prescritores, que desempenham um papel fundamental na detecção precoce destas reacções.

Aquelas acções têm vindo a decorrer desde Setembro de 1992, e começaram por se dirigir aos elementos da carreira médica de Clínica Geral, estendendo-se em seguida às outras carreiras médicas. No decurso das mesmas é facultada aos médicos a informação necessária à sua participação no sistema.

Prevê-se que a cobertura do país esteja concluída em meados de 1994. Todavia, e obviamente, o Sistema abrange também os farmacêuticos (hospitalares e de oficina), profissionais de Saúde que administram medicamentos — enfermeiros e técnicos de exames complementares de diagnóstico — bem como a Indústria Farmacêutica, para quem a Farmacovigilância é já parte integrante do seu trabalho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo a optimização da terapêutica de todos — prescritores e utilizadores de medicamentos — poder-se-á,

pois, afirmar que a Farmacovigilância é da responsabilidade de todos os profissionais de saúde que no decurso de qualquer patologia, procurem uma terapêutica cada vez mais segura e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bert Spilker — "Guide to Clinical Studies and Developing Protocols"; Raven Press; 1984; New York;
2. Brian L. Strom — "Pharmacoepidemiology"; Churchill Livingstone; 1989; New York.
3. Cyril Maxwell — "Clinical Research for All"; Cambridge Medical Publications; 1988; London.
4. Gabrielle Pedroni/Peter Zweifel — "Les Effects Secondaires des Médicaments"; Collection Economie et Santé 2; 1982; Switzerland.
5. Jan Venulet — "Assessing Causes of Adverse Drug Reactions"; Academic Press; 1982; London.

DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE SERVIÇO DE INFORMAÇÃO DE SAÚDE

Alameda D. Afonso Henriques, 45
1056 LISBOA Codex

Tel. 847 55 15
Fax: 847 68 39

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO:
PENTAEDRO, PULICIDADE E ARTES GRÁFICAS, LDA.
PTA. DA REPÚBLICA, LOJA B, PÓVOA STO. ADRIÃO — 2675 ODIVELAS
MARÇO/93
2000 EXEMPLARES
DEPÓSITO LEGAL 59272/92
ISSN 0871-0813

As opiniões expressas pelos autores são da sua exclusiva responsabilidade e não reflectem necessariamente os pontos de vista da D.G.C.S.P.

Autorizada a reprodução total ou parcial de figuras e texto sem autorização prévia, desde que sejam referidas a fonte e o autor