

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia



**UMA PROPOSTA DE MODELO DE FARMACOVIGILÂNCIA  
PARA CABO VERDE**

Carla Djamila Monteiro Reis

Orientador: Professor Doutor Hélder Dias Mota Filipe

Co-orientador: Professor Doutor José Cabrita da Silva

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor no ramo de Farmácia, especialidade de Farmacoepidemiologia

Ano de conclusão 2016

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**UMA PROPOSTA DE MODELO DE FARMACOVIGILÂNCIA  
PARA CABO VERDE**

Carla Djamila Monteiro Reis

Orientador: Professor Doutor Hélder Dias Mota Filipe

Co-orientador: Professor Doutor José Cabrita da Silva

Tese especialmente elaborada para a obtenção do grau de Doutor no ramo de Farmácia, especialidade de Farmacoepidemiologia

**Júri**

**Presidente:** Doutora Matilde da Luz dos Santos Duque da Fonseca e Castro, Professora Catedrática e Diretora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Vogais:**

- Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona, Professora Catedrática da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;
- Doutor Francisco Jorge Batel Marques, Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra;
- Doutora Paula Maria Façanha Cruz Fresco, Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto;
- Doutor Henrique Fernando Silva Luz Rodrigues, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
- Doutor Hélder Dias Mota Filipe, Professor Associado da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, orientador;
- Doutora Ana Paula Mecheiro Almeida Martins Silvestre, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Ano de conclusão 2016

## AGRADECIMENTOS

À Agencia de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares (ARFA) e ao coletivo de colegas que proporcionaram esta oportunidade de estudo com especial menção ao Emanuel Alves, Patrícia Alfama e Eduardo Tavares.

Um destaque particular, aos colegas, Cálida Veiga e Jailson Martins, a quem agradeço pelo empenhamento técnico, pelo suporte operacional incansável em todas as fases da realização dos estudos e pela dedicação na procura de soluções.

À Direção do Hospital Regional Santiago Norte com atenção especial à Diretora Dália Monteiro por compreender a importância do estudo no hospital e facilitar a sua realização. Pela ajuda na amostragem dos processos agradeço à Cecília Joel.

Ao Professor Doutor Helder Mota Filipe pela disponibilidade durante as inúmeras discussões sobre este trabalho, pela rica aprendizagem e por ter impedido que “saltasse os nove muros de volta”.

Ao Professor Doutor José Cabrita da Silva pela orientação e pelos contributos no delineamento da metodologia.

À colega Helena Maia, pelo apoio incansável e ajuda insubstituível.

À equipa de revisão Carlos Reis e Carlos A. Reis, pelo trabalho meritório, pelas contribuições e firme convicção no valor deste trabalho de investigação.

Às minhas mães Elisabeth Reis e Elsa Monteiro pelo apoio incondicional.

À minha Estrela, Margarida Mascarenhas

Ao meu Sol, Lueji Reis Silva

Obrigada

## RESUMO

Este trabalho de investigação tem por objetivo apresentar uma proposta de modelo de sistema de farmacovigilância adaptada às condições de Cabo Verde, sustentada em dados dos estudos realizados, alinhada com os compromissos de integração na região africana em que Cabo Verde se enquadra e de convergência técnica e normativa com a União Europeia.

A farmacovigilância tem-se transformado numa disciplina essencial do ponto de vista da clínica, da ciência e dos assuntos regulamentares. O conhecimento incompleto do perfil de segurança dos medicamentos constitui uma das maiores fragilidades da terapêutica moderna e tem levado à implementação de sistemas de monitorização num grande número de países sob a coordenação da OMS.

Cabo Verde, apesar dos avanços notáveis alcançados na área da saúde, tem como fragilidades um sistema de autorização de introdução no mercado de medicamentos ainda em fase de consolidação e a inexistência de um sistema de farmacovigilância.

Com o objetivo de suportar a proposta de modelo, procedeu-se a uma análise descritiva dos elementos de convergência, mas também das diferenças, entre modelos de sistemas de farmacovigilância de diferentes regiões e países (capítulo 1). Para que o delineamento da proposta fosse adaptada à realidade de Cabo Verde, foi necessário proceder à caracterização do país em geral, mas com enfoque particular no sistema nacional de saúde e no sistema farmacêutico, que acolherão o funcionamento deste instrumento fundamental para a segurança do utente (capítulo 2). Da conjugação destes elementos e das fragilidades identificadas no país, reconheceu-se a necessidade de obter dados em diversas vertentes da farmacovigilância, nunca antes recolhidos, fundamentais para a formulação da proposta (capítulo 3) e que foram objeto de publicação em revistas científicas da especialidade.

O primeiro estudo foi dirigido ao consumidor para caracterizar a dimensão, razões e fatores de risco da compra de medicamentos no mercado ilícito, uma prática crescente em países africanos e que vai contra os princípios de proteção da saúde e a segurança na utilização de medicamentos que a farmacovigilância defende. Os resultados deste estudo mostraram que 25,6% dos inquiridos compra medicamentos fora do circuito legal e que destes, 61,1% não tem a perceção do risco associado a esta prática, pelo que se promoveu, subsequentemente, a realização de um inquérito para aferir os conhecimentos gerais sobre medicamentos e seu uso racional.

Os resultados desse segundo estudo identificaram a falta de informação junto da população, registando-se 29,3% sem perceção do risco associado à utilização de medicamentos. Entendeu-se então fundamental, pelo papel que os profissionais de saúde devem ter nesse quesito e atendendo à sua participação em sistemas de farmacovigilância, inquiri-los, por forma a aferir os conhecimentos e sensibilidade para a matéria. O inquérito foi realizado no âmbito do lançamento de uma fase experimental do sistema de notificação espontânea com sessões de sensibilização. Demonstrou-se que apenas 24,8% dos profissionais inquiridos conhecia os objetivos da farmacovigilância e constatou-se uma reduzida participação por parte dos profissionais de hospitais nas sessões de sensibilização (19%).

Considerando a importância que os hospitais devem assumir no sistema, foi realizado um estudo de caracterização de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) identificadas pela revisão de processos clínicos, utilizando uma metodologia baseada em rastreadores da autoria do *Institute for Healthcare Improvement*, com o objetivo de testar a utilização da metodologia, caracterizar as suspeitas de RAM, comparar os dados recolhidos antes e depois das sessões referidas e, indiretamente, promover maior interesse por parte dos profissionais de saúde, para com este tema. Foram detetadas suspeitas de RAM em cerca de ¼ dos processos analisados e em mais de 50% dos processos com rastreadores.

Conjugados os elementos essenciais da análise dos diferentes modelos de sistemas de farmacovigilância feita no capítulo 1, com a necessária adaptação às condições específicas do país, do sistema de saúde e do setor farmacêutico descritos no capítulo 2 foram identificados os elementos fundamentais a reter para a proposta. Os estudos acima referidos, os primeiros a serem realizados em Cabo Verde na área da farmacovigilância, permitiram obter dados que suportaram a elaboração da proposta de modelo de funcionamento do sistema de farmacovigilância em Cabo Verde (capítulo 4).

O modelo proposto funciona, numa perspetiva de evolução gradual, suportado pela metodologia de notificação espontânea e a organização está integrada com a agência reguladora de medicamentos. O âmbito inclui a vertente da segurança e da qualidade de medicamentos prevendo-se o alargamento gradual aos outros produtos de saúde da competência da agência, nomeadamente cosméticos e biocidas. O funcionamento do sistema prevê a identificação das responsabilidades de todos os intervenientes, conta com mecanismos de articulação, designando centros de gestão de risco e uma comissão consultiva e com a colaboração dos programas de saúde existentes na vertente de recolha de informação. O enfoque será feito na informação e comunicação, na recolha e gestão de dados, assumindo-se a geração de sinal como uma competência de instalação gradual. A monitorização será implementada recorrendo a indicadores já estabelecidos.

Finalmente, foi feita uma apreciação crítica, com identificação dos principais constrangimentos e fatores de risco ao funcionamento sistema de farmacovigilância (capítulo 5) pois o desenvolvimento do país e a sustentabilidade do sistema de saúde obriga à implementação de um sistema de farmacovigilância que possa ter em conta a realidade cabo-verdiana e as metodologias cientificamente estabelecidas.

## ABSTRACT

This research aims to present a proposal for a model of a pharmacovigilance system adapted to Cabo Verde conditions, sustained on data from studies carried out, aligned with commitments due to integration in the African region in which Cabo Verde is part and due to technical and normative convergence with the EU.

Pharmacovigilance has become an essential subject, with regards to clinical science and regulatory affairs. The incomplete knowledge about the safety profile of medicines represents one of the biggest shortcomings of modern therapeutic and has led to the implementation of monitoring systems in several countries, under WHO coordination.

Cabo Verde, despite the remarkable progress made in health care, has weakness as a marketing authorization system for medicinal products still in consolidation phase and a lack of a pharmacovigilance system.

To support the proposed model, a descriptive analysis has been made, considering both convergence elements and differences between pharmacovigilance model systems from different countries and regions in the world (Chapter 1). In order to be able to present a proposal that could be adequate to Cabo Verde's reality, it was necessary an overall characterization of the country, focusing in particular the national health and pharmaceutical systems, which will host this critical instrument for patients and users safety (Chapter 2). The combination of all these elements and of the weaknesses identified within the country, it became necessary to obtain data on various aspects of pharmacovigilance related, collected for the first time ever (Chapter 3) and that were subject of publication in scientific journals.

The first study was directed to consumers, in order to characterize the extent, reasons and risk factors of buying medicines on the illicit market, a growing practice in African countries, which goes against the principles of health protection that pharmacovigilance stands for. The results of this particular inquiry showed that 25.6% of the questioned buy medicines out of the legal circuit and, within this group, 61.1% has no perception of the risks they are taking, leading, subsequently, to an inquiry to describe the knowledge and attitudes of the consumers regarding the rational use of medicine.

The results of this second study identified the lack of information among the population, registering 29.3% without perception of risk associated with the use of medicines.

Once diagnosed the lack of information, it was thought to be essential, considering the role health professionals ought to have regarding that specific issue towards the population, and also bearing in mind the role they play within any pharmacovigilance systems, to also inquiry these professionals, so it could be possible to assess their knowledge and awareness on this matter. The inquiry took place at beginning of awareness sessions part of the launch of a experimental initiative for spontaneous reporting. It was possible to identify that only 24.8% of the health professionals that responded knew about pharmacovigilance objectives and it was noted that hospitals professionals had very little participation on this inquiry (19%).

Reflecting the importance that hospitals have within the system, it was then conducted a study using a trigger tool methodology developed by the Institute for Healthcare Improvement (IHI)

with the purpose of testing this methodology, characterize suspected ADR identified through chart review, compare data collected before and after the above mentioned awareness sessions and, indirectly, to promote an increase of interest by health professionals regarding this subject. Suspected ADR was identified in approximately ¼ of analyzed charts and in more than 50% of charts with identified triggers.

Conjugating the essential elements gathered from the analysis of different models in chapter 1, with the necessary adaptation to the specific conditions of the country, health care system and pharmaceutical sector described on chapter 2, the basic elements to be adopted in the proposal were identified. The above referred studies, the first to be held in Cabo Verde in the area of pharmacovigilance, allowed to obtain data to support the model of the proposed pharmacovigilance system in Cape Verde (Chapter 4).

The proposed model, within a gradual evolution perspective, is supported by spontaneous reporting methodology and the organization is integrated within the drug regulatory agency. The scope includes safety and quality of medicines but is expected to gradually extend to other health products regulated by the Agency as cosmetics and biocides. The system establish identification of responsibilities of all stakeholders and has coordination mechanisms, designated risk management centers, advisory committee and cooperation with existing health programs regarding the collection of suspected ADR. The focus will be on information and communication, on data collection and management, assuming that signal generation requires to be a competence for gradual installation. The monitoring system will be implemented using indicators already established.

Finally, a critical assessment was made, identifying the main constrains and risk factors to full operation of the pharmacovigilance system in Cabo Verde (Chapter 5) because the country's development and sustainability of the health system requires the implementation of a pharmacovigilance system which can take into account the national reality and scientifically based methodologies.

## Índice

CAPITULO 1 – Conceitos e modelos de sistemas de farmacovigilância .....	1
1.1 Enquadramento e relevância.....	1
1.2 Conceitos, definições e métodos.....	8
1.3 Requisitos da OMS para um sistema de farmacovigilância.....	10
1.4 Modelos de sistemas de farmacovigilância.....	18
1.4.1 Sistema Europeu de farmacovigilância: EudraVigilance.....	18
1.4.2 Modelos de referência numa perspetiva de avanço técnico-científico .....	26
1.4.3 Os modelos de sistemas de farmacovigilância na África Subsaariana .....	32
1.4.4 Os modelos de sistemas de farmacovigilância em países da CPLP .....	60
CAPITULO 2 - Cabo Verde: aspetos relevantes para apresentação de uma proposta de modelo de farmacovigilância.....	70
2.1 O país: generalidades e determinantes para a saúde pública .....	70
2.2 Caracterização da saúde da população .....	76
2.3 O Sistema Nacional de Saúde .....	82
2.3.1 Política Nacional de Saúde e sua implementação.....	82
2.3.2 Política Farmacêutica Nacional e sua implementação .....	93
2.3.3 Aspetos críticos para a implementação das políticas.....	103
2.4 Identificação de fatores determinantes para o funcionamento do sistema de farmacovigilância.....	110
CAPITULO 3 – Estudos de caracterização da realidade de Cabo Verde .....	113
3.1 Aquisição de medicamentos no mercado ilícito.....	114
3.1.1 Introdução .....	114
3.1.2 Metodologia.....	115
3.1.3 Resultados.....	117
3.1.4 Discussão e recomendações.....	127
3.2 Conhecimento dos consumidores sobre medicamento.....	130
3.2.1 Introdução .....	130

3.2.2	Metodologia.....	131
3.2.3	Resultados.....	132
3.2.4	Discussão e recomendações.....	134
3.3	Perceção do profissional de saúde relativamente à farmacovigilância .....	137
3.3.1	Introdução .....	137
3.3.2	Metodologia.....	138
3.3.3	Resultados.....	140
3.3.4	Discussão e recomendações.....	149
3.4	Incidência de suspeitas de reações adversas a medicamentos em ambiente hospitalar.....	153
3.4.1	Introdução .....	153
3.4.2	Metodologia.....	157
3.4.3	Resultados.....	164
3.4.4	Discussão e recomendações.....	177
CAPITULO 4 – Proposta de modelo de sistema de farmacovigilância para Cabo Verde .....		183
4.1	Elementos a reter da análise comparada de modelos .....	184
4.2	Política de farmacovigilância .....	187
4.2.1	Missão e objetivos .....	188
4.2.2	Organização do sistema de farmacovigilância .....	189
4.2.3	Atividades do sistema nacional de farmacovigilância .....	190
4.2.4	Responsabilidades dos diferentes intervenientes.....	190
4.2.5	Recursos.....	196
4.3	Funcionamento do sistema nacional de farmacovigilância (SNF).....	198
4.3.1	Recolha e gestão de dados .....	205
4.3.2	Análise e avaliação de risco .....	208
4.3.3	Geração de sinal .....	212
4.3.4	Gestão e comunicação do risco .....	216

4.3.5	Sistemas de informação.....	218
4.3.6	Boas práticas de farmacovigilância.....	219
4.3.7	Seguimento e avaliação do sistema .....	222
4.4	Implementação da fase experimental de notificação espontânea .....	224
4.4.1	Notificações espontâneas recebidas na fase experimental .....	224
4.4.2	Atividades de Comunicação.....	228
4.4.3	Discussão dos resultados .....	229
CAPÍTULO 5 – Conclusões e perspetivas futuras.....		231

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### ANEXOS

1. Modelo de questionário ao consumidor sobre a aquisição de medicamentos no mercado ilícito
2. Modelo de questionário ao consumidor sobre uso racional de medicamentos
3. Modelo de questionário ao profissional de saúde sobre conhecimentos e atitudes relativos à farmacovigilância
4. Rastreadores propostos pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI)
5. Orientações padronizadas de suporte à identificação de rastreadores
6. Classificação de suspeita de RAM de acordo com o *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP)
7. Classificação de suspeita de RAM quanto à gravidade de acordo com os critérios da OMS
8. Imputação de causalidade de acordo com algoritmo de Naranjo
9. Classificações de suspeita de RAM quanto a imputação de causalidade de acordo com Sistema Europeu, algoritmo de Naranjo e OMS
10. Guia de farmacovigilância para o titular de AIM
11. Guia de farmacovigilância para profissionais de saúde
12. Guia de uso racional de medicamentos para o consumidor

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Requisitos mínimos para centros de farmacovigilância (Adaptado de WHO International Drug Monitoring: The Role of National Centres - Technical report serie nº498. 1972)(39)**Error! Bookmark not defined.**

Figura 2 – Atividades de um sistema de farmacovigilância.....	20
Figura 3 – África subsaariana .....	36
Figura 4 – Indicadores de desenvolvimento da área da saúde nos países da África subsaariana (18) ...	37
Figura 5 – Componentes da política de farmacovigilância nos países da África subsaariana (18).....	39
Figura 6 – Sistema, estrutura e coordenação do sistema de farmacovigilância nos países da África subsaariana (18).....	43
Figura 7 – Âmbito da farmacovigilância nos países da África subsaariana (18) .....	44
Figura 8 – Número de notificações espontâneas recebidas em 2010 pelo UMC (18).....	46
Figura 9 – Medidas regulatórias tomadas em 2010 em 6 países da África Subsaariana decorrentes de atividades de farmacovigilância (18).....	49
Figura 10 – Dados sobre a qualidade de medicamentos estudados em 6 países da região.....	50
Figura 11 – Classificação de sistemas de farmacovigilância na África subsaariana .....	58
Figura 12 – Análise do sistema de farmacovigilância em função da região geográfica (18) .....	60
Figura 13 – Pirâmide etária de Cabo Verde, Fonte: INE, Censo 2000 e Censo 2010 (89) .....	71
Figura 14 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao sexo .....	117
Figura 15 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto à idade.....	118
Figura 16 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao nível de instrução .....	119
Figura 17 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao nível de rendimento (1 conto corresponde a 1000 escudos cabo-verdianos) .....	120
Figura 18 – Razões de aquisição de medicamento no mercado Ilícito .....	122
Figura 19 – Frequência de aquisição de medicamento no mercado Ilícito .....	122
Figura 20 – Avaliação da percepção das condições de venda.....	123
Figura 21 – Percepção sobre possibilidade de medicamentos do mercado ilícito serem falsificados ....	124
Figura 22 – Medicamentos mais vendidos no mercado ilícito.....	124
Figura 23 – Local de venda ilícita de medicamentos.....	125
Figura 24 – Dimensão do mercado ilícito por níveis de rendimento .....	126
Figura 25 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto ao género .....	140

Figura 26 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto a idade .....	141
Figura 27 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto à profissão .....	141
Figura 28 – Conhecimentos gerais de farmacovigilância dos profissionais de saúde inquiridos .....	142
Figura 29 – Conhecimento da definição de farmacovigilância pelos inquiridos, por profissão .....	143
Figura 30 – Conhecimento dos objetivos de farmacovigilância pelos inquiridos, por profissão .....	143
Figura 31 – Notificação como obrigação do profissional de saúde .....	144
Figura 32 – Profissionais que devem notificar de acordo com os inquiridos.....	144
Figura 33 – Conhecimento do projeto piloto de notificação espontânea em Cabo Verde .....	145
Figura 34 – Conhecimento da existência do sistema de notificação, por profissão .....	146
Figura 35 – Conhecimento da entidade responsável, por profissão.....	146
Figura 36 – Conhecimento da existência do formulário de notificação, por profissão .....	146
Figura 37 – Profissionais de saúde que já notificaram.....	147
Figura 38 – Profissionais de saúde que já notificaram, por profissão.....	147
Figura 39 – Fatores que desencorajam as notificações .....	148
Figura 40 – Imagens da base dados para recolha e análise de dados de processos clínicos.....	163
Figura 41 – Caracterização da população quanto ao género nos dois semestres .....	164
Figura 42 – Caracterização da população quanto ao nível de instrução nos dois semestres.....	165
Figura 43 – Caracterização da população quanto ao número de doenças concomitantes nos dois semestres .....	166
Figura 44 – Caracterização da população quanto ao número de dias de hospitalização nos dois semestres .....	167
Figura 45 – Caracterização da população quanto a situação de alta nos dois semestres .....	168
Figura 46 – Classificação dos rastreadores identificados nos dois semestres .....	169
Figura 47 – Rastreadores identificados nos dois semestres .....	170
Figura 48 – Critérios das suspeitas de RAM identificadas.....	172
Figura 49 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a gravidade de acordo com os critérios da OMS.....	172
Figura 50 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a severidade.....	173
Figura 51 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a imputação de causalidade ....	174
Figura 52 – Medicamentos mais implicados nas suspeitas de RAM.....	175
Figura 53 – Imagens do arquivo dos processos clínicos do HRSN.....	182
Figura 54 – Linhas prioritárias de intervenção do CNF em relação aos eixos estratégicos .....	201
Figura 55 – Gestão do risco associado à utilização de medicamentos .....	216
Figura 56 – Comparação do número de notificações espontâneas recebidas em 2014 e 2015 .....	225
Figura 57 – Caracterização do notificador quanto à profissão em 2014 e 2015 .....	226

Figura 58 – Caracterização das suspeitas de RAM notificadas quanto à gravidade em 2014 e 2015 ...	226
Figura 59 – Distribuição das suspeitas de RAM notificadas por SOC.....	227
Figura 60 – Classificação ATC dos medicamentos suspeitos de RAM.....	228
Figura 61 – Taxa de notificação em África por população .....	230
Figura 62 – Qualidade média das notificações espontâneas de RAMs.....	230

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medicamentos com problemas de segurança identificados após comercialização .....	6
Tabela 2 - Conteúdo dos planos de gestão de risco e estudos de segurança pós- AIM .....	23
Tabela 3 - Identificação das componentes de um sistema de farmacovigilância em diferentes países da África Subsaariana (18) .....	41
Tabela 4 - Fonte das informações contidas nas bases de dados de alguns dos países da África Subsaariana (71) .....	45
Tabela 5 - Exemplo de medidas tomadas até 2010 com base em informações externas (18).....	48
Tabela 6 - Dimensionamento da amostra de inquiridos sobre o mercado ilícito de medicamentos por ilhas em Cabo Verde .....	116
Tabela 7 - Dimensionamento da amostra de inquiridos sobre o mercado ilícito de medicamentos por concelhos da ilha de Santiago em Cabo Verde .....	116
Tabela 8 - Dimensão do mercado ilícito de medicamento em Cabo Verde por ilha .....	120
Tabela 9 - Dimensão do mercado ilícito de medicamento na ilha de Santiago por concelho .....	121

## ABREVIATURAS

ADE	Adverse Drug Event
AERS	Adverse Event Report System
AIDI	Atenção integral às doenças da infância
AIM	Autorização de introdução no mercado
AIMS	Atenção integral à saúde da mulher
ANSM	<i>Agence national de sécurité du médicament et produits de santé</i>
ANSM	Agência Nacional de Segurança de Medicamentos França (ex-AFSSAPS)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARFA	Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares
ASoP	African Society of Pharmacovigilance
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical classification</i>
BCPNN	<i>Bayesian Confidence Propagation Neural Network</i>
BPFv	Boas Práticas de Farmacovigilância
CADRIS	<i>Canadian Adverse Drug Reaction Information System</i>
CADRMP	<i>Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program</i>
CBER	Centro para avaliação e investigação biológica
CDER	Centro de avaliação e investigação do medicamento do FDA
CEDEAO	Comunidade Económica dos Estados da África Ocidental
CEE	Comunidade económica europeia
CEM	<i>Cohort Event Monitoring</i> (Estudo coorte de monitorização de evento)
CF	Comissão de Farmacovigilância
CFR	<i>Code of Federal Regulation</i>
CGR	Centro de Gestão de Risco
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human
CIAM	Centro de informação de alimentos e medicamentos
CIOMS	<i>Council for International Organization of Medical Science</i>
CMT	Comissão de medicamento e terapêutica
CNDS	Centro nacional de desenvolvimento sanitário
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
CPLP	Comunidade de países de língua oficial portuguesa

CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CS	Centro de Saúde
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAF	Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (Portugal)
DGF	Direção Geral de Farmácia (Cabo Verde)
DPL	<i>Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (Senegal)</i>
DRF	Direção de Regulação Farmacêutica
EAC	<i>East African Community</i>
ECOWAS	<i>Economic Community of West African States</i>
EECAS	<i>Economic Community of Central African States</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Agencia Europeia do Medicamento)</i>
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDA	<i>Food and Drug Authority Ghana</i>
FDCA	<i>Food Drug and Cosmetic Act</i>
FI	Folheto informativo do medicamento
GR	Gestor de risco
GTT	<i>Global Trigger Tool</i>
HRSN	Hospital Regional Santiago Norte
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
ICSR	<i>Individual Case Safety Reports</i>
IHI	<i>Institute for Healthcare Improvement</i>
IND	<i>Investigational New Drug safety report</i>
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ISoP	<i>International Society of Pharmacovigilance</i>
ISP	Instituto de saúde pública
LNM	Lista Nacional de Medicamentos
MCA	<i>Medicines Control Agency</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities</i>
MHPD	<i>Marketed Health Product Directorate (Canadá)</i>

NAFDAC	<i>National Agency for Food and Drug Administration and Control</i>
NCC MERP	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
NE	Notificação espontânea
OCDE	Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASS	Estudos de Segurança pós-AIM
PFN	Política Farmacêutica Nacional
PIB	Produto interno bruto
PMC	Preço máximo ao consumidor
PMDA	<i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency (Japão)</i>
PMF	Preço máximo à farmácia
PMS	<i>Pos Marketing Studies</i>
PNDS	Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário
PRAC	Comissão de Avaliação de Risco de Farmacovigilância
PRM	Problema relacionado com medicamento
PRR	<i>Proportional reporting ratio</i>
PSMF	<i>Pharmacovigilance System Master File</i>
PSP	Programas de Saúde Pública
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PVSF	Farmacovigilância sem fronteiras
RAM	Reação adversa a medicamento
RCM	Resumo das características do medicamento
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategies</i>
RJERI	Regime Jurídico de Entidades Reguladoras Independentes
RPS	Relatório periódico de segurança
SADC	Comunidade de desenvolvimento da região sul de África (SADC)
SAS	Sondagem aleatória simples
SIMFAR	Sistema Integrado de Monitorização do Mercado Farmacêutico
SNF	Sistema nacional de farmacovigilância
SNS	Sistema nacional de saúde
SOC	System Organ Classification
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

SR	Saúde reprodutiva
SVIG	Sistema português de farmacovigilância
UMC	Uppsalla Monitoring Centre - centro colaborador da OMS de Uppsala
USD	<i>United States dólares</i>
WHO-ART	<i>World Health Organization - Adverse Reaction Terminology</i>

## **CAPITULO 1 – Conceitos e modelos de sistemas de farmacovigilância**

### **1.1 Enquadramento e relevância**

A farmacovigilância e a farmacoepidemiologia são domínios da ciência cuja importância é inquestionável na atualidade. No entanto, a relativamente recente consolidação de conhecimentos nestas áreas foi resultado de um longo e complexo processo.

A percepção de que os produtos utilizados para curar podem comportar riscos para a saúde dos seus utilizadores será tão antiga quanto o seu uso, que remonta à Pré-história. Na verdade, desde os primórdios da sua existência o Homem procurou lutar contra a doença e contra a morte, desenvolvendo conhecimento empírico sobre o efeito curativo, real ou imaginário, atribuído a diversos produtos de origem natural, os quais constituíam o seu arsenal terapêutico na época. Ao mesmo tempo, foi constatando que em algumas circunstâncias conferiam um risco acrescido para a sua saúde (1) (2). Entre os registos mais antigos sobre a terapia medicamentosa estão, por exemplo o Papiro de Ebers do Egipto datado de, aproximadamente, 1600 a.C., o primeiro formulário herbanário da China que teria sido elaborado por um imperador de 1500 a.C, o sistema conceptual de Ayurveda para tratamento de doenças e as referências a vacinação feitas na Índia por volta de 550 a.C. (1).

O reconhecimento de que os medicamentos têm implícita a possibilidade de induzir efeitos indesejáveis está documentado desde a antiguidade e tem um conjunto de marcos históricos importantes. A necessidade que o legislador sentiu, em 2200 a.C. de estabelecer, através do Código de Hammurabi, que “quem infligir dano ao seu doente deverá ter as suas mãos amputadas” já refletia o reconhecimento do potencial risco associado ao tratamento. Mais tarde, esse reconhecimento aparece retratado no pensamento do épico Homero, aproximadamente em 950 a.C., quando escreveu na Odisseia IV, referindo-se aos medicamentos de então: “muitos excelentes quando misturados, mas muito fatais” e mesmo com os ensinamentos de Hipócrates (século V a.C.) “primum non nocere”, de Galeno (131-201 DC) que já alertava para os perigos das prescrições mal escritas e obscuras e de Paracelso (século XVII) que prevenia para o facto do efeito terapêutico ou tóxico de um medicamento só depender da sua dose (3).

De entre os marcos da evolução do conhecimento sobre os efeitos adversos associados à utilização de medicamentos pode-se citar alguns casos como o ocorrido no século XVII, em que

o antimônio foi o primeiro fármaco proscrito devido à sua toxicidade e onde, já então, se assumia a relatividade do conceito da relação benefício/risco ao ser reintroduzido o seu uso por se atribuir a esta substância a cura da febre tifóide do rei francês Luís XIV (3).

Uma referência relevante no enquadramento do conhecimento sobre as terapêuticas e seus efeitos é o da primeira abordagem como “ensaio” de comparação de diferentes efeitos realizado por James Lind em 1774, para concluir sobre a eficácia de sumo de limão no tratamento de escorbuto em detrimento de diversas outras alternativas (1).

Mas é a partir do segundo quartel do século XX, quando se regista o grande desenvolvimento da produção industrial farmacêutica, que o potencial iatrogénico dos medicamentos se assume como um problema de Saúde Pública. Na verdade, o grande aumento do número de pessoas a utilizar medicamentos originou a incidência crescente de efeitos adversos. Além disso, o aumento progressivo da esperança de vida e o envelhecimento das populações, particularmente na Europa e na América do Norte, originou uma maior prevalência de doenças crónicas e degenerativas e conseqüentemente uma utilização mais prolongada de medicamentos, particularmente por idosos, uma população com vulnerabilidade acrescida para a ocorrência de reações adversas (2)(4).

No entanto, o início do processo que levaria à regulação na área do medicamento só vem a acontecer após 107 mortes ocorridas em 1937, nos Estados Unidos da América, devido à utilização de dietilenoglicol como solvente da sulfonamida. Este episódio levou à aprovação do “Federal Food, Drug and Cosmetic Act” em 1938 para obrigar o fabricante de medicamentos a provar a “segurança” da nova substância previamente à comercialização e que se tornou o precursor da Fase I dos Ensaio Clínicos (5). Não obstante este requisito, até aos anos 1950 as reações adversas não eram ainda uma preocupação primordial na utilização dos medicamentos e os dados sobre eficácia não eram exigidos.

No início dos anos 50 começa-se a reconhecer maior importância às reações adversas com a publicação do primeiro tratado sobre reações adversas decorrente de uma recolha sistemática de reações reportadas na literatura (6). A associação comprovada entre a utilização de cloranfenicol e o aparecimento de anemia aplástica levou, no mesmo ano, à criação da Comissão para as Discrasias Sanguíneas que assumiria posteriormente a função de monitorização de todos os efeitos (3)(7).

A partir de 1960, a americana Food and Drug Administration (FDA) inicia o registo sistemático de reações adversas e em 1962 a lei Food, Drug and Cosmetic Act, anteriormente referida, foi

complementada por uma adenda, a Kefauver Harris Amendments, exigindo também a comprovação da eficácia terapêutica dos medicamentos. Assim, os Estados Unidos da América tornaram-se o primeiro país a ter regulamentação específica visando garantir a segurança e a eficácia de novos medicamentos (1,3,7,8).

Na Europa, em 1965, é publicada legislação semelhante, condicionando a comercialização de especialidades farmacêuticas à comprovação do seu baixo risco iatrogénico (9).

No entanto, o advento da farmacovigilância, como hoje é entendida, resultou do designado como “desastre da talidomida”, em que mais de 10 mil crianças nasceram com focomélia devido a efeitos teratogénicos provocados pela administração de talidomida a grávidas (2)(3)(5)(7).

Este episódio dramático despertou para a necessidade de estabelecer sistemas vigilância das reações adversas a medicamentos, assumindo claramente que não obstante as mais-valias que a utilização dos medicamentos possa trazer para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, estes não estão isentos de risco e, frequentemente, a relação benefício/risco é alterada de acordo com a experiência adquirida durante a sua comercialização. O episódio da talidomida é, portanto, o marco histórico que tornou evidente que as reações adversas a medicamentos (RAM) devem ser encaradas como problema de Saúde Pública. Ao mesmo tempo, demonstrou a necessidade de maior e mais estruturado conhecimento nesta área dando razão à existência da farmacovigilância como uma disciplina da área das ciências da saúde.

A origem etimológica do termo farmacovigilância explica o seu objetivo: “Pharmakon” (do grego, para medicamento) e “Vigilare” (do latim, para manter observação). Assim, a farmacovigilância deve ser vista como a atividade de monitorização da segurança dos medicamentos durante a fase pós-comercialização. Esta atividade tornou-se indispensável para a proteção da saúde pública, uma vez que só após a introdução no mercado de um novo medicamento é possível conhecer, de forma mais clara, o seu perfil de segurança, sendo por isso, em certos contextos assumida como a fase IV dos ensaios clínicos (3).

A real incapacidade de prever na íntegra o perfil de segurança, mas também de eficácia, de um medicamento antes da sua comercialização acontece fundamentalmente porque os ensaios não clínicos são insuficientes para prever a segurança no ser humano (necessidade de extrapolação dos dados) e as condições para a realização dos ensaios clínicos são, por natureza, bastante controladas, com critérios de inclusão bastante rígidos, período de duração do estudo relativamente curto (muitas vezes, não mais do que algumas semanas) e um número limitado de participantes (de algumas centenas a poucos milhares de voluntários). De forma relacionada, a

metodologia dos estudos não permite detectar reações adversas mais raras e ainda acresce que os dados sobre os chamados grupos especiais designadamente, grávidas, crianças e pessoas idosas são normalmente escassos ou inexistentes (1)(8)(10).

Assim, a decisão de aprovar a comercialização de um medicamento baseia-se na relação positiva entre os benefícios e os riscos associados à utilização do medicamento dentro de determinadas condições, geralmente aprovadas a quando da sua entrada no mercado e que constam da informação oficial daquele produto, nomeadamente o resumo das características do medicamento (RCM) e o folheto informativo (FI). A definição da relação benefício/risco é, portanto, efetuada com acesso a informação limitada no momento da aprovação. A informação sobre o perfil de segurança do medicamento pode forçosamente alterar-se pelo aumento da exposição, pela inclusão de populações com características diferentes, pela existência de comorbilidades e pela utilização concomitante de outros medicamentos(7)(8)(10)(11).

A documentação detalhada das informações acima mencionadas e a sua constante avaliação são importantes para assegurar a utilização efetiva e segura de qualquer medicamento. Como consequência desta informação, a relação benefício-risco pode ser melhorada reduzindo os riscos através de alteração de condições e limitações à utilização e pela divulgação de informação em tempo útil aos profissionais de saúde, nomeadamente ao prescritor e ao utilizador(10)(11).

As reações adversas medicamentosas (RAM) constituem um problema com impacto aferido tanto a nível da saúde como a nível económico. O estudo publicado por Lazarou em 1998, com as devidas ressalvas decorrentes da heterogeneidade da metanálise, conclui que a incidência geral de RAM era de 10,9% em doentes hospitalizados, das quais 6,7% graves, 0,32% fatais e atingindo os 15,1% para qualquer RAM que tenha causado a hospitalização ou ocorrido durante a mesma. O estudo enfatiza o grande número de RAM graves em situações de prescrição e administração correta do medicamento aferindo cerca de 106 mil mortes devido a RAM em doentes hospitalizados, situando assim a ocorrência de RAM entre a 4ª e 6ª razão de morte nos EUA (12). A aferição de RAM como causa de hospitalização varia entre 2 a 6% e 10 a 20% entre doentes hospitalizados (13). Outros estudos entretanto publicados indicam estimativas que variam entre uma incidência de 0,86% na Austrália, 23% nos Estados Unidos da América e 37% na Holanda (14). Apesar desta variabilidade, não se questiona a amplitude e pertinência da questão mas fica saliente a necessidade de estudos adicionais num contexto que indica cerca de 197 mil mortes/ano na Europa devido a RAM (15). A ocorrência de RAM está descrita noutros estudos como a causa de 5-10% das hospitalizações, a mesma probabilidade de ocorrência

durante a hospitalização, dos quais uma proporção de cerca de 30 a 40% foram consideradas RAM evitáveis (16).

No que se refere especificamente ao continente africano, apesar dos estudos serem mais incipientes e condicionados pelo estado de desenvolvimento dos sistemas de saúde e das instituições que fazem investigação epidemiológica, aqueles indicam que 4,5 a 8,4% das hospitalizações são devidas a RAM, sendo 1,5 a 6,3% razão da hospitalização, enquanto a ocorrência durante a hospitalização se situa entre 6,3 a 49,5% de ocorrências durante a hospitalização (17)(18). Outro estudo refere uma média de 9,2% de ocorrência de RAM durante a hospitalização sendo 27% a 69,6% evitáveis ou devido a negligência (19) e, no caso específico da base de dados do centro de farmacovigilância de Marrocos, 14% do total de RAM foram classificados como erro médico e portanto evitáveis (20).

No que refere ao impacto económico, os custos aferidos em estudos referentes aos EUA apontam para 1,56 biliões de dólares americanos por ano em custos diretos hospitalares, 136,8 biliões de dólares americanos decorrente da morbilidade, representando um custo de 2500 dólares americanos por doente (12) e, na União Europeia um custo para a sociedade que ascende a 79 biliões de euros (15). Apesar da aferição do custo relacionado com a ocorrência de RAM ser ainda das áreas que precisa de estudos mais aprofundados (21)(22), existe definitivamente uma relação entre a ocorrência de RAM. Uma revisão de quatro estudos (22) identifica o acréscimo de custo na hospitalização devido a RAM entre 2262 a 5456 dólares americanos, enquanto por exemplo para outro em França, a relação entre o prolongamento da hospitalização e o custo decorrente, foi estimado num aumento de 11,5 euros/doente para as RAM que prolongam a hospitalização, o que correspondia a cerca de 1/3 do total de RAM desse estudo (14) e 10 % do custo direto calculado para uma amostra aleatória de adultos na Suécia (23).

Outro aspeto a salientar é que as RAM também se refletem na manutenção de um fármaco no mercado. Para melhor perceção deste aspeto, na tabela 1 são apresentados alguns casos históricos de alteração da informação de segurança após comercialização do medicamento (7)(10).

Tabela 1 - Medicamentos com problemas de segurança identificados após comercialização

<b>Medicamento</b>	<b>Problema</b>
Dietilestilbestrol	Adenocarcinoma do cérvix e vagina por exposição no útero
Benoxaprofeno	Morte por doença hepática
Zomepirac	Reações anafiláticas
Fenilbutazona	Discrasias sanguíneas
Indometacina liberação controlada	Perfuração intestinal
Supofen	Insuficiência renal aguda
Isotretinoína	Teratogénico
L-triptofano	Síndrome de mialgia e eosinofilia
Triazolam	Efeitos sistema nervoso central
Insulina humana	Hipoglicemia
Fluoxetina	Ideias suicidas
Fenoterol	Mortes devido a asma
Medroxiprogesterona	Cancro (probabilidade)
Terfenadina e Astemozol	Arritmias
Bromocriptina	Hipertensão, convulsões e enfarto
Amoxicilina e ácido clavulânico	Toxicidade hepática
Bloqueadores dos canais de cálcio	Enfarto miocárdio e hemorragias
Cisapride	Interações
Dexfenfluramina e fenfluramina	Hipertensão pulmonar primária e doença cardíaca valvular
Mibefradil	Interações
Contraceptivos orais	Trombose
Sildenafil	Enfarto do miocárdio
Tramadol	Convulsões
Vitamina K	Reações anafiláticas
Troglitazona	Toxicidade hepática
Inibidores da Cox2	Risco de enfarto miocárdio
Duract	Falência hepática
Posicor	Bradycardia e hipotensão severas

No total, aproximadamente 4% de todos os novos medicamentos são suspensos do mercado devido a reações adversas. Durante o período 1995-2005, pelo menos 34 fármacos foram suspensos, principalmente por efeitos hepatotóxicos ou cardiotoxicos, nomeadamente a cerivastatina, nefazodona, rofecoxibe, terfenadina e troglitazona (3). Um estudo referente a 528 novos medicamentos conduzido no Canadá entre 1990 e 2009 identificou que 3,9% a 4,4% dos medicamentos foram revogados no espaço de 5 anos (24).

Alargando o conceito da monitorização aos problemas de qualidade relacionados com o medicamento, a lista de medicamentos cuja retirada do mercado durante o ano de 2015 pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é de 54 em 2014 (25) e ascende 73 durante 2015 (26). É nesta ótica que a farmacovigilância, tal como definida pela OMS, “ciência ou atividade relacionada com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados com os medicamentos”, constitui um instrumento de fundamental importância para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos, salvaguardando desta forma a saúde pública e contribuindo para o uso mais racional de medicamentos e portanto para a sustentabilidade dos sistemas de saúde (27).

## 1.2 Conceitos, definições e métodos

A análise de modelos de sistemas implementados e a elaboração de uma proposta de modelo de sistema de farmacovigilância, a que este trabalho se propõe, obriga a analisar a questão das definições e da sua harmonização. Exemplo da importância destes aspetos é, por exemplo, a discussão em torno da utilização de termos como “reação adversa” e “acontecimento adverso” ou “evento adverso”. Embora possam, à primeira vista, ser considerados sinónimos, neste contexto o primeiro implica uma clara relação de causalidade ou imputabilidade entre o medicamento e o efeito ocorrido, enquanto o segundo termo foi adotado para permitir a recolha de informação sobre qualquer alteração clínica num doente enquanto usa um medicamento, sem qualquer implicação de causalidade. Esta diferenciação assume particular importância para novos medicamentos onde se torna fundamental a deteção de sinais ou alertas inesperados (4). Na realidade, muitas vezes os termos têm sido tratados como verdadeiros sinónimos, fazendo com que se propusesse ainda o termo “experiência adversa” para substituir “acontecimento adverso”. No entanto, além de introduzir nova complexidade, muitos autores usam o termo “experiência adversa a medicamento” fazendo com que o acrescento da palavra pareça implicar causalidade, destruindo o propósito pretendido (3).

Nos primórdios do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, “reação adversa a medicamento (RAM)” foi definida como sendo uma resposta prejudicial (*noxious*, em inglês) e indesejada a um medicamento, que ocorre nas doses habitualmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de funções fisiológicas (28).

Uma das maiores discussões tem sido a inclusão da sobredosagem. O racional para a proposta de inclusão consiste em que uma dose considerada normal num doente pode corresponder a uma sobredosagem para outro, em função do seu perfil clínico e fisiológico. A consequência prática seria a responsabilidade por parte dos envolvidos em sistemas de monitorização na notificação dos dados clínicos relacionados com tentativas de suicídio e outros casos de uso abusivo de medicamentos. Excluir os dados de uso indevido implicou que tenham ficado também excluídos os casos de erros de prescrição ou de utilização abusiva pelo doente (29).

A definição de RAM no contexto europeu foi alterada em 2010 com a publicação da Diretiva que viria a entrar em vigor em Julho de 2012 e define RAM como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento” (30). Passam a estar incluídos os casos de erro terapêutico, de utilização fora das condições aprovadas, de abuso, de mau uso e de exposição ocupacional, congregando na farmacovigilância todas as vertentes do risco associado ao uso dos

medicamentos. O anteriormente referido tem como objetivo sublinhar a importância que têm as definições e a clarificação de conceitos para a farmacovigilância.

Os sistemas de farmacovigilância recorrem a diversos métodos com o objetivo de monitorizar a segurança dos medicamentos, tais como métodos geradores de hipóteses (sinais), que englobam a notificação espontânea e a publicação de casos, métodos geradores e verificadores de hipóteses, como é o caso da monitorização prescrição-evento e os métodos verificadores de hipóteses, que abrangem estudos de coorte, estudos de caso-controlo e ensaios clínicos controlados e aleatórios (8)(31)(32). A notificação espontânea é o método mais utilizado pelos profissionais de saúde e portanto com maior relevo no suporte aos sistemas de farmacovigilância enquanto fontes de informação de geração de sinais (4)(5). Neste caso, existe ainda frequentemente a necessidade de harmonização de determinados campos de informação no instrumento de notificação que possibilitem a fácil transmissão entre centros nacionais e indústria farmacêutica, possibilitando rápida análise de sinais de reação adversas a medicamentos (33).

Já no que respeita à metodologia a utilizar para monitorização de reações adversas a medicamentos, não existe harmonização na recolha de dados para notificação espontânea pois não existe uma metodologia-padrão consensualizada.

Portanto, estabelecida a necessidade, urgência e pertinência, a discussão centra-se então nas metodologias a adotar, processo esse ainda hoje dinâmico, como é prova o Regulamento da EU, de 15 de Dezembro de 2010, onde são introduzidos ajustes significativos ao funcionamento do sistema europeu de farmacovigilância (34). A escolha da metodologia depende dos recursos disponíveis e dos objetivos estabelecidos, sendo fatores fundamentais, para mencionar apenas alguns, a representatividade, o custo, o tempo, a validade dos dados, a capacidade de gerar e testar hipóteses e as informações disponíveis sobre incidência e prevalência (7)(8). Portanto, a metodologia adotada é influenciada pelos fatores referidos anteriormente, variando com o país, desde que observados requisitos mínimos que serão descritos na secção seguinte desta tese.

É, no entanto, importante reter a definição da OMS para farmacovigilância: “ciência ou atividade relacionada com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados com os medicamentos”. Importa também salientar que, no âmbito da presente tese, será utilizada a definição mais recente que abrange todas as vertentes do risco associado ao uso dos medicamentos de RAM, diferenciando do EAM a existência de imputação da causalidade (35).

### **1.3 Requisitos da OMS para um sistema de farmacovigilância**

O conhecimento incompleto da frequência e gravidade das reações adversas a medicamentos (RAM) constitui das maiores fragilidades da terapêutica moderna e a assunção da responsabilidade dos países para com a segurança na utilização do medicamento levou à implementação de sistemas de monitorização em diversos países (28). A farmacovigilância tem-se transformado e desenvolvido como uma disciplina relevante do ponto de vista da clínica, da ciência e dos assuntos regulamentares (4). Nesse processo, novas ideias e abordagens têm florescido, umas vezes para virem a ser rapidamente substituídas ou modificadas, outras para se estabelecerem como instrumento duradouro. O enfoque é, contudo, sempre o mesmo: melhorar a segurança de doentes que utilizam medicamentos.

O programa internacional de monitorização de medicamentos da OMS começou por ser um projeto de pesquisa envolvendo alguns países com vontade de partilhar e reforçar os recursos e informação obtida através da notificação espontânea.

A intensa atividade da indústria farmacêutica desenvolvida entre 1940 e 1950 resultou na introdução de diversos novos medicamentos na prática clínica criando, nas décadas seguintes, alguma euforia em torno da disponibilidade de toda uma variedade de alternativas terapêuticas. Esta euforia viria a ser interrompida pelo já referido desastre da talidomida que trouxe à discussão várias questões de segurança na utilização de medicamentos. A utilização daquele medicamento provocou milhares de casos de malformações congénitas, centenas de mortes neonatais e um número indeterminável de abortos espontâneos em 49 países, entre 1958 e 1962. Perante esta pandemia iatrogénica, em 1966, durante a 19<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi apresentado um programa de investigação e ensino sobre a segurança e eficácia de medicamentos que definiu a farmacovigilância como uma prioridade para a saúde no mundo. Tornava-se cada vez mais importante obter mais conhecimento acerca de efeitos adversos a medicamentos assim como sobre a efetividade terapêutica. Os primeiros 10 países que integraram aquele sistema foram: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia e de seguida a Dinamarca e Noruega. Dois anos depois foi criado o Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS, atualmente designado por *Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)*, que tem como principais funções a recolha sistemática e a avaliação dos dados de segurança e

efetividade, provenientes dos programas nacionais de farmacovigilância dos países membros, bem como o desenvolvimento de instrumentos e sistemas de classificação necessários ao estudo dos padrões de utilização de medicamentos e do seu impacto na Saúde Pública (35).

Assim, as décadas de 60 e 70 do passado século XX constituíram um período fulcral para o desenvolvimento metodológico e concetual no âmbito da epidemiologia das reações adversas a medicamentos e da sua vigilância. A OMS começa por adotar o conceito de RAM que definiu como “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica” para depois aprovar o alargamento do âmbito relativo ao erro terapêutico, à utilização fora das condições aprovadas, ao abuso, mau uso e exposição ocupacional. A farmacovigilância é definida e implementada como toda a atividade tendente a obter indicações sistemáticas numa população sobre as relações de causalidade provável entre RAM e medicamentos (27).

Foi neste contexto que a OMS resolveu incentivar o desenvolvimento de sistemas de deteção de RAM, tanto a nível nacional como internacional, com o objetivo de diminuir o tempo entre a disponibilização do medicamento e o conhecimento o mais completo possível da sua capacidade de provocar efeitos indesejáveis e por vezes perigosos.

Desde o início da implementação de sistemas de farmacovigilância nos finais dos anos 60 que a maioria dos sistemas nacionais depende da notificação espontânea de suspeitas de RAM a um centro nacional de farmacovigilância (28). Neste processo é fundamental a cuidadosa validação das informações, após a qual a análise e investigação adicional permitirá confirmar ou refutar a associação suspeita entre a RAM e o medicamento. Desde então, os métodos adotados por qualquer centro nacional com este objetivo dependem das condições do país, do medicamento envolvido, da reação e população em risco. A título de exemplo, podem ser feitos estudos prospetivos e retrospectivos em função da natureza do problema e recursos disponíveis para o estudo.

O desenvolvimento do programa de monitorização começa numa perspetiva da exequibilidade de um sistema internacional de monitorização de RAM recorrendo a informação providenciada pelos 12 países que integraram inicialmente o programa. Estes países estabeleceram centros nacionais de monitorização de medicamentos e acordaram enviar os relatórios nacionais de RAM que seriam sistematizados em ficheiros eletrónicos para permitir diversidade de análise. Nesta

fase, 30 mil notificações de suspeitas de RAM foram recebidas dos 12 países, seja em formato tradicional seja eletrónico, para serem registadas num sistema desenvolvido para o efeito (28). Para que fosse possível integrar dados de sistemas com diferentes metodologias, nessa altura começou a ser identificada a uniformização das notificações como uma necessidade, tanto em termos de conteúdo como na harmonização da terminologia. O grupo científico da monitorização internacional de medicamentos da OMS elabora as recomendações sobre o conteúdo mínimo das notificações e uma lista da terminologia aplicável que foram adotadas pelos centros nacionais de farmacovigilância. Além destas atividades, foi também consolidada e regularmente revista uma lista com todos os medicamentos objeto de notificações.

O tratamento dos dados recebidos permitia então fazer relatórios completos para referência, elaborar documentos de resumo sobre a segurança de medicamentos, emitir sinais de alerta relativos ao aumento de notificações associadas a determinado medicamento e reações graves ou não usuais, mesmo que notificadas em pequeno número e listar os medicamentos mais notificados ao sistema internacional.

A fase operacional deste projeto de sistema internacional de farmacovigilância ficou estabelecida em 1970 quando, na 23ª Assembleia Geral da OMS, foi declarado que este tinha atingido os seus objetivos e provado a sua exequibilidade, representando o início de uma era de conjugação internacional de esforços no sentido da troca de informações e da harmonização de procedimentos (29).

Aliás, pretende-se que Cabo Verde possa vir a integrar este processo com a consolidação da proposta de modelo a ser elaborada no âmbito desta tese, apreendendo da prática internacional e antecipando-se a problemas maiores de utilização de medicamentos ainda por caracterizar no país (27).

Apesar das limitações, a implementação desta fase operacional está associada ao aumento de resposta pelos países-membro, dando seguimento à resolução da 18ª Assembleia Mundial de Saúde que instigava os países a desenvolver, assim que possível, sistemas nacionais de monitorização de RAM com o objetivo de integrar um sistema internacional sob coordenação da OMS (28).

Ainda durante o período de desenvolvimento dos centros nacionais de farmacovigilância e do projeto piloto da OMS, tornou-se evidente que os hospitais não contribuíam como o esperado para a monitorização das reações adversas a medicamentos. Foi constatado também que seria possível e desejável a realização de estudos de monitorização intensiva em determinados

hospitais com o objetivo de complementar o trabalho desenvolvido pelos centros nacionais de farmacovigilância e desta forma o sistema internacional. Nesse sentido, foram divulgadas recomendações relativas ao papel dos hospitais que incluem a melhoria da notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos para os centros de farmacovigilância, a identificação de um profissional de saúde ou equipa responsável pela implementação de programas de monitorização de medicamentos, a modificação dos sistemas de registos no sentido de promover uma cultura de notificação, a implementação de sistemas de monitorização intensiva e a contribuição para que a farmacovigilância fosse integrada nos currículos de pré-graduação de futuros profissionais de saúde (28).

À luz do desenvolvimento então alcançado e tendo em conta que o funcionamento efetivo dos centros nacionais de farmacovigilância é a pedra angular para a implementação do sistema internacional, impôs-se necessário identificar claramente o papel dos centros com a definição das responsabilidades e atividades, identificar as medidas para aumentar a eficiência do sistema de notificação espontânea, definir o papel que os centros devem desempenhar na coordenação e implementação de sistemas de monitorização intensiva a nível hospitalar e identificar os métodos através dos quais os centros nacionais podem dar a colaboração mais útil ao sistema internacional de monitorização de medicamentos e as formas como o projeto pode facilitar o trabalho dos centros nacionais (36).

Foram estabelecidos como objetivos fundamentais dos centros nacionais identificar, tão rápido quanto possível, reações adversas graves a medicamentos e estabelecer a relação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa. Para atingir estes objetivos, os centros deverão desenvolver métodos para obtenção de dados, avaliação dos mesmos e distribuição da informação a profissionais de saúde, outros centros nacionais e ao centro da OMS (4)(28)(37).

Como foi referido na secção anterior, a metodologia adotada pelos diferentes centros nacionais varia com o país e esta flexibilidade, não sendo apenas desejável, é necessária desde que observados os requisitos mínimos, designadamente a existência de uma ou mais fontes de informação sobre RAM, um mecanismo para análise da informação com o intuito de validar a associação entre a reação e o medicamento (e estimar a importância clínica da mesma) e distribuição da informação às diversas partes interessadas, de acordo com o que for adequado podendo envolver a entidade de regulação, o detentor de AIM, outros centros nacionais, profissionais de saúde e, em certos casos, o público (28) (Figura 1).

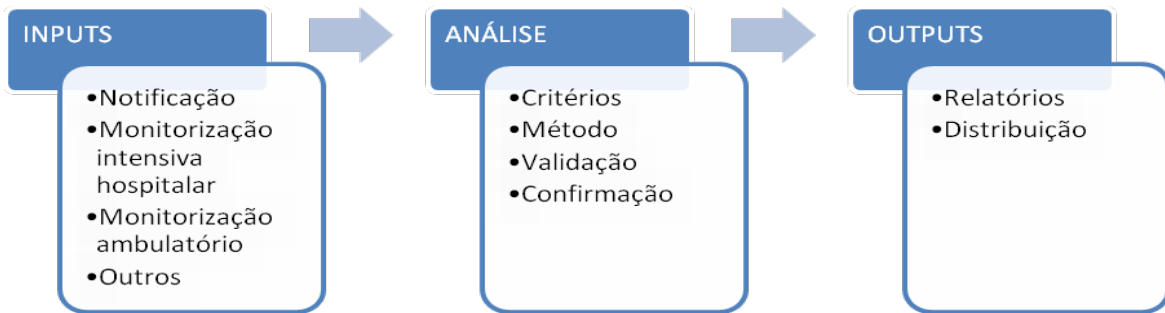


Figura 1 – Requisitos mínimos para centros de farmacovigilância (Adaptado de WHO International Drug Monitoring: The Role of National Centres - Technical report serie nº498. 1972)(36)

As fontes de informação previstas para a maioria dos sistemas são as notificações individuais efetuadas por profissionais de saúde, seja em regime ambulatório onde se refere a maior probabilidade de identificar reações adversas mais tardias, seja em regime hospitalar, onde se verificam as reações mais graves, a monitorização intensiva, as listagens resumidas em formato tabelar geralmente originadas em ambiente hospitalar, a monitorização de um grupo de doentes num sistema de saúde organizado que pode permitir aferição de incidência, mas cuja complexidade e custos podem não justificar num quadro de reduzido número de participantes, que não permita a deteção de reações raras e qualquer outra fonte que o centro nacional possa explorar ou desenvolver. São de mencionar como exemplo de dados que podem ser utilizados para estudos retrospectivos, os de um centro de controlo de venenos, os registos da segurança social e mesmo os atestados de óbito.

Uma das questões amplamente discutidas refere-se ao tipo de reações a notificar: todas, e assumir o potencial peso desnecessário do processo, ou apenas as graves? Em vários países, como o Reino Unido e a Suécia, a opção foi de abranger todas as RAM para medicamentos novos e apenas as reações graves ou inesperadas para os medicamentos com vasta experiência de utilização.

No que refere ao mecanismo de notificação, foi criada uma variedade de formulários com o objetivo de facilitar a recolha e envio de informação. Apesar da diversidade de formato, da análise feita aos 12 países que inicialmente integraram o programa internacional de monitorização, foi possível identificar campos comuns designadamente a identificação do doente (sexo, idade, raça), do medicamento suspeito (dosagem, via de administração, duração de tratamento) e a descrição da suspeita de RAM. (28)

Verificou-se que o detalhe de informação solicitado depende da facilidade do centro nacional em estabelecer procedimentos de seguimento.

São necessários métodos que permitam a identificação de possíveis duplicados, a validação do conteúdo no que tange à suspeita de RAM e a confirmação que, considerando a impossibilidade de investigação da totalidade de notificações, exija o estabelecimento de critérios de seleção, nomeadamente as notificações de reações graves, inesperadas, o número de suspeitas de RAM e a dimensão de utilização (consumo) do medicamento em causa. A esta fase de confirmação estão associadas limitações que se apresentam de seguida.

Para facilitar a avaliação da importância da informação recebida, os dados e as respetivas análises têm que estar armazenados de forma facilmente acessível. Regularmente devem ser elaboradas tabelas ou listagens sobre medicamentos suspeitos de RAM. A utilização destas listagens e dos sistemas de armazenamento de dados desenvolvidos pela OMS foram concebidos para facilitar a colaboração internacional.

Da revisão da literatura feita, neste âmbito e para a tese, salienta-se a importância atribuída à notificação espontânea para a deteção atempada de novas RAM, de alterações da frequência, para identificação de fatores de risco predisponentes e para a monitorização contínua de dados de segurança (1)(4)(33)(37)(38)(39)(40)(41).

Nos países que integram o programa internacional de monitorização de medicamentos, gerido por um dos centros colaboradores da OMS, o *Upsalla Monitoring Centre* (UMC), a notificação espontânea, apesar das suas limitações, é o único método de farmacovigilância utilizado de forma contínua pelo facto de ser a metodologia que envolve menores custos. Em função das prioridades e dos recursos humanos e financeiros, outras abordagens metodológicas utilizam a monitorização intensiva, a revisão do processo clínico, os sistemas de informação e as bases de dados administrativos (7)(31)(32).

O programa internacional de monitorização de medicamentos da OMS começou por ser um pequeno projeto de investigação, envolvendo alguns países com o objetivo de partilhar e reforçar os recursos e informação obtida da notificação espontânea e tem crescido, abarcando, em setembro de 2015, 122 países membros e 29 países associados. O UMC tem gradualmente reforçado a sua função de fazer a gestão da base de dados de notificações de RAM e de qualquer problema relacionados com medicamentos recebidas de todos os centros nacionais, com base

no pressuposto que a farmacovigilância só poderá ser plenamente eficiente se tiver por base um sistema de organização internacional. A base de dados *VigiBase*® continha nessa data perto de 12 milhões (11.824.804) de notificações de suspeitas de RAM provenientes de profissionais de saúde e consumidores de todo o mundo. O UMC tem desenvolvido uma abordagem de promoção de sistemas de notificação dando suporte técnico aos centros nacionais em fase de instalação e de aposta nas tecnologias de informação (*VigiFlow*®) como via de automatização de recolha de informações, de descentralização do acesso à notificação, de optimização do tratamento da informação, validação da qualidade das notificações (*VigiGrade*) e de análises de dados através do *VigiLyse*® (42).

As responsabilidades e competências do UMC desenvolvem-se em torno de 6 áreas de segurança do doente e do medicamento:

1. Assegurar, aos países participantes no programa, um serviço eficiente de partilha de dados e informação sobre sinais de suspeitas de RAM fazendo recurso da melhor tecnologia de informação. A finalidade principal é a deteção precoce de sinal e desenvolvimento de hipóteses que permitam diminuir o mais possível o risco inerente à utilização de medicamentos;
2. Promover padrões internacionais de qualidade na recolha, processamento, análise e utilização dos dados;
3. Desenvolver novos instrumentos que possibilitem a análise e utilização de dados de todas as fontes de forma a melhorar a segurança do doente;
4. Desenvolver novos conceitos e procedimentos e examinar novas áreas de possíveis efeitos adversos devido a medicamentos;
5. Promover maior conhecimento e consciência internacional sobre a eficácia e riscos inerentes à utilização de medicamentos, aumentando o número de países participantes e disponibilizando informação e formação em função das necessidades;
6. Incentivar e promover boas práticas de comunicação.

Em suma, o projeto-piloto, criado na década de 60, levou à implementação de diferentes sistemas nacionais de farmacovigilância que ainda hoje vigoram em todo o mundo. De seguida, apresentam-se alguns exemplos de modo a enquadrar a proposta a ser apresentada para Cabo Verde.

Tendo em consideração a informação descrita acima, o propósito de apresentar um modelo de funcionamento de sistema de farmacovigilância para Cabo Verde terá por objetivos obter dados nacionais relativos à utilização de medicamentos, diminuir o tempo necessário para reconhecer uma RAM e determinar a importância dessa RAM, para além de estabelecer o funcionamento de um centro nacional cujas atribuições serão estabelecidas em função da experiência de funcionamento de modelos existentes, a serem descritos de seguida, e da caracterização da realidade do país que se fará nos capítulos 2 e 3.

## **1.4 Modelos de sistemas de farmacovigilância**

A evidência científica sobre o risco de iatrogenia levou as autoridades sanitárias, a nível nacional e internacional, a assumir o compromisso de monitorizar o impacto positivo e negativo para a saúde das populações inerente à utilização de determinado medicamento na terapêutica, de forma a otimizar a sua relação benefício-risco.

Os diversos modelos de farmacovigilância, quer os que se baseiam na pesquisa ativa de ocorrência de RAM, particularmente nos recentemente introduzidos no mercado, quer os que se fundamentam na sua notificação espontânea por profissionais de saúde e pela indústria farmacêutica, visam contribuir para assegurar, aos prestadores de cuidados de saúde e aos seus utilizadores, que o arsenal terapêutico disponível é cada vez mais efetivo, diversificado e eficaz, mas também mais seguro.

A descrição e comparação de diferentes modelos tem como objetivo identificar os elementos comuns e pontos críticos numa perspetiva de construção de uma proposta de modelo efetivo que se enquadre nas obrigações de proteção da saúde pública e se adapte aos condicionalismos da realidade específica de Cabo Verde.

### **1.4.1 Sistema Europeu de farmacovigilância: EudraVigilance**

O Conselho da Europa implementa em 1975 o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMP - Committee for Proprietary Medicinal Products), atualmente Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP - Committee for Medicinal Products for Human), visando partilhar informação e uniformizar disposições sobre a autorização de comercialização, de suspensão e de retirada de medicamentos nos diversos estados membros.

É nesta fase iniciado todo um processo de definição de procedimentos harmonizados para o espaço europeu necessários, para a autorização e a vigilância dos medicamentos de uso humano e veterinário. Foi estabelecida a obrigatoriedade da elaboração pelo titular da autorização da introdução no mercado do medicamento de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), indicando as reações adversas ocorridas e avaliando de forma científica a respetiva relação benefício/risco. Este processo vem a culminar com a criação, em 1993, pelo Conselho da Europa, da Agência Europeia do Medicamento (EMA – *European Agency for Evaluation of Medicinal Products*, atualmente EMA - *European Medicines Agency*)

Paralelamente, nos países fundadores do Programa internacional de monitorização de medicamento descrito na secção 1.3, simultaneamente e nos anos seguintes, são criados no espaço europeu os Serviços Nacionais de Farmacovigilância em Itália (1970), França (1976), Bélgica (1976), Espanha (1983), Grécia (1985) e Portugal (1992). É assim criada uma rede de farmacovigilância no espaço europeu envolvendo os Sistemas Nacionais de Farmacovigilância de cada Estado-Membro.

Ficaria assim patente a relevância e viabilidade de processos de harmonização de requisitos pelo que se visiona uma ampliação deste processo a outras regiões. Tendo como suporte as discussões já existentes entre a União Europeia, os EUA e o Japão, no âmbito da conferência da OMS de entidades reguladoras (ICDRA) e seguido da inclusão da representação da indústria, é criada em 1990 a conferência internacional de harmonização (ICH) cujos termos de referência estabeleceram um plano de harmonização para as áreas de segurança, qualidade e eficácia, os pilares da avaliação e aprovação de medicamentos.

Para o funcionamento do sistema de farmacovigilância são requisitos fundamentais o enquadramento legal, a previsibilidade de recursos, o estabelecimento de definições, o sistema de gestão da qualidade e auditoria e um sistema de monitorização de resultados e do seu impacto. As atividades que suportam o funcionamento do sistema europeu de farmacovigilância envolvem a deteção e avaliação das RAM, avaliação da probabilidade de relação causal e as intervenções no sentido da proteção da saúde pública. O sistema, cujas atividades de funcionamento estão apresentadas na figura 2, acarreta a implementação de procedimentos para notificação de suspeitas de RAM, a discussão de problemas de segurança a nível de comissões especializadas e a decisão por parte de autoridades no sentido da realização de estudos de segurança ou alteração das informações relativas à autorização de introdução do medicamento no mercado(43).



Figura 2 – Atividades de um sistema de farmacovigilância

Adaptado de “Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance”, Final Report November 2005 (43)

O enquadramento legal europeu para o sistema de farmacovigilância está estabelecido através do artigo 1 (28d) da Diretiva 2001/83/EC, alterada pela Diretiva 2010/84/UE (30) e pelo Regulamento (UE) 1235/2010 (34), ambos publicados em dezembro de 2010, definindo-o como um sistema utilizado pelos titulares de AIM e estados-membro para assegurar as tarefas e responsabilidades, designadas para monitorizar a segurança de medicamentos autorizados e detetar qualquer alteração na relação benefício-risco. A implementação e ajustes subsequentes que o sistema vem adotando têm sido sempre no sentido de consolidar as disposições legais, de reforçar a monitorização, a rastreabilidade e harmonização e do alargamento do âmbito e dos intervenientes.

As normas de farmacovigilância são fundamentais para proteger a saúde pública a fim de prevenir, detetar e avaliar reações adversas aos medicamentos introduzidos no mercado da União Europeia uma vez que, como anteriormente explicado, só após a sua introdução no mercado é possível conhecer na íntegra o seu perfil de segurança.

Para atingir os objetivos refletidos na própria definição de farmacovigilância torna-se necessário um trabalho conjunto de diferentes intervenientes para validar e confirmar, de forma contínua,

sinais de segurança com base na análise dos dados recolhidos das notificações individuais, dos dados de sistemas de monitorização, estudos, literatura ou outras fontes (44).

O sistema de farmacovigilância da União Europeia atua em três níveis hierárquicos (43) designadamente a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), os Estados-Membro e o titular da AIM.

À Agência Europeia de Medicamentos (EMA) cabe a gestão da base de dados e processamento de informações (Eudravigilance) (45), a coordenação dos comunicados sobre segurança dos diferentes Estados-Membro e a divulgação de informação sobre segurança ao público. Os Estados-Membro designam uma autoridade competente para desenvolver atividades de farmacovigilância e o titular da AIM deve estabelecer um sistema equivalente ao da autoridade competente para assegurar a monitorização e supervisão dos seus medicamentos autorizados, a implementação de planos de gestão de risco quando couber e a adoção de medidas quando necessárias.

O capítulo IX da Diretiva 2010/83/EC estabelece como obrigações do titular de AIM a existência permanente de um responsável de farmacovigilância qualificado, a disponibilização para consulta do dossiê principal de farmacovigilância (*Pharmacovigilance System Master File PSMF*), a implementação de um sistema de gestão de risco, a monitorização dos resultados das medidas de minimização de risco e a atualização do sistema de gestão de risco para determinar se existem novos riscos, se houve alteração dos existentes ou se existe alteração da relação benefício-risco. Ao documento que precedeu o *PSMF*, designado descrição detalhada do sistema de farmacovigilância (*Detailed Description of Pharmacovigilance System DDPS*) foi atribuído um período de transição para adaptação aos novos requisitos (44).

Os instrumentos utilizados são as notificações de casos individuais, os relatórios periódicos de segurança (RPS), os planos de gestão de risco, os estudos de segurança após comercialização resultantes de autorizações condicionadas de medicamentos e, decorrente do novo enquadramento legal, o dossiê principal de farmacovigilância (*Pharmacovigilance system master file- PSMF*)

As notificações de casos individuais são utilizadas para recolha e tratamento de informação respeitante a suspeita de RAM que ocorra num doente num determinado momento. A fonte de informação pode também ser a literatura, os ensaios clínicos ou os estudos pós-comercialização. A notificação é feita apenas para a Eudravigilance (30), base de dados desenvolvida de acordo

com o artigo 24 do Regulamento (EC) nº726/2004 (46), para recolha e processamento de informação e que assegura divulgação simultânea das RAM, a todas as autoridades competentes. Estão abrangidos pelo sistema a notificação em 15 dias as RAM graves ocorridas dentro e fora do espaço europeu e em 90 dias as RAM não graves ocorridas apenas na EU (34)(46).

Os relatórios periódicos de segurança (RPS) são submetidos por via eletrónica, cuja frequência de submissão é especificada com a AIM, têm enfoque em novas informações e permitem um cálculo correto da exposição da população ao medicamento. Permitem, ao titular de AIM, rever o perfil de segurança e a avaliação científica da relação benefício/risco, concluir sobre a necessidade de alterações à informação sobre o medicamento e avaliar a efetividade dos planos de minimização do risco adotados. No geral, estão excluídos os medicamentos genéricos, de utilização bem estabelecida, homeopáticos e de uso tradicional exceto se estabelecida como condição para a AIM.

O plano de gestão de risco é um documento constituído por 3 partes que contém a caracterização do perfil de segurança, a identificação dos riscos, as obrigações pós-AIM impostas como condição para a AIM, a descrição das medidas e intervenções para prevenir ou minimizar o risco e uma avaliação da efetividade dessas intervenções. Este instrumento de monitorização não se aplica a medicamentos com AIM anterior a 21 de Julho de 2012 e os que obedecem aos critérios para registo simplificado, nomeadamente os medicamentos à base de plantas de uso tradicional e os homeopáticos.

Os estudos de segurança pós-AIM (*PASS*) são estudos não intervencionais da responsabilidade do titular de AIM e desenvolvidos por imposição da autoridade competente mas cujo enquadramento não pertence à Diretiva que estabelece as boas práticas clínicas, que apenas se aplica ao ensaios clínicos intervencionais. Os protocolos devem estar disponíveis para auditoria e o relatório final do estudo tem que ser enviado ao estado-membro onde o estudo foi conduzido.

Tabela 2 - Conteúdo dos planos de gestão de risco e estudos de segurança pós-AIM

<b>Plano de Gestão de Risco</b>	Parte I	Descrição do medicamento
	Parte II	Resumo dos riscos identificados, potenciais riscos, informação inexistente e plano de minimização de risco, se necessário
		Base da avaliação da necessidade de atividades de minimização de risco
	Parte III	Plano de farmacovigilância Inclui estudos de segurança pós-AIM
<b>Estudos de Segurança pós-AIM</b>	Parte IV	Estudos de eficácia pós-AIM
	Parte V	Atividades de minimização de risco Avaliação da efetividade das atividades
	Parte VI	Resumo do plano de gestão de risco
	Parte VII	Anexos

O dossiê principal de farmacovigilância (*Pharmacovigilance System Master File PSMF*) é um conceito introduzido com a alteração do quadro legal, designadamente com o Regulamento nº 1235/2010 e com a Diretiva 2010/84/EU, com o objetivo de reforçar e racionalizar a monitorização da informação sobre segurança de medicamentos assegurando ao mesmo tempo a harmonização no seio da UE (11,44). Corresponde a uma descrição detalhada do sistema de farmacovigilância estabelecido pelo titular de AIM, cuja consulta deve estar sempre disponível para a autoridade competente com intuito de permitir a planificação do sistema, dar suporte às auditorias e ser um instrumento de trabalho para o designado responsável pela farmacovigilância. Este responsável deve localizar-se no espaço económico europeu (inclui os países da EU, Noruega, Islândia e Liechtenstein) e ser identificado com código único atribuído pelo sistema Eudravigilance. Além da rastreabilidade, outro aspeto importante será a redução do número de alterações à AIM a submeter à autoridade competente pois as alterações ao *PSMF* não requerem um pedido à autoridade competente.

As informações obrigatórias do PSMF incluem a identificação da pessoa responsável e qualificada para farmacovigilância, a descrição do organigrama do titular de AIM com referência ao responsável pela farmacovigilância, a descrição dos sistemas de informação e base de dados, a descrição das fontes dos dados de segurança, do manuseamento e registo para todas as fases da

farmacovigilância, descrição do sistema de gestão de qualidade, incluindo recursos humanos e sistemas de registo e descrição das atividades implementadas com referência às contratadas quando existam.

No contexto desta tese importa salientar determinadas características do atual sistema europeu de farmacovigilância (11)(30)(34)(44)(46)(47)(48)(49).

O conceito de reação adversa a medicamento deixou de se limitar à utilização do medicamento nas doses corretas e de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM), passando a incluir os erros terapêuticos, a utilização fora dos termos da AIM e a utilização indevida e abusiva.

Também a identificação do problema ambiental de poluição das águas e dos solos por resíduos de medicamentos deverá ser objeto de avaliação e de nova legislação.

Por outro lado, o titular de AIM deve estabelecer um sistema de farmacovigilância que permita assegurar a supervisão do mesmo, com registos disponíveis para inspeção da autoridade competente, assim como um sistema de gestão de risco com programação de medidas de farmacovigilância e a possibilidade das autoridades competentes exigirem estudos sobre a segurança e eficácia. Há portanto, uma clarificação e ampliação do âmbito das obrigações do titular da AIM no que se refere à monitorização da segurança dos medicamentos autorizados e atualização das informações, incluindo as situações de utilização do medicamento fora das condições de AIM e a de renovação;

A nova legislação contempla ainda a possibilidade de concessão de AIM sob reserva de monitorização adicional, nomeadamente no caso de medicamentos com DCI novas e medicamentos biológicos, onde se incluem os biossimilares, mediante identificação em todo o material de suporte (embalagem, RCM e FI) e monitorização pela agência europeia do medicamento (EMA).

Foram estabelecidas orientações no sentido de uma avaliação da legibilidade e utilidade do RCM e FI a ser promovida pela Comissão com a colaboração das autoridades competentes e participação dos diferentes intervenientes, com o objetivo de apresentar uma proposta de melhoria da apresentação e conteúdo.

O alargamento do mandato do Grupo de Coordenação foi estabelecido no quadro legal anterior (Directiva 2001/83/CE) para assegurar a estreita cooperação entre os Estados-membros e incluir questões relacionadas com a farmacovigilância de todos os medicamentos autorizados. Acrescem as regras quanto à especialização exigida, os procedimentos para elaboração das

posições, a transparência, a independência, o sigilo profissional e a cooperação entre os organismos da União e os nacionais, ressaltando a necessidade deste grupo de trabalho levar em conta as recomendações do comité de avaliação de risco de farmacovigilância (*PRAC*). O grupo deverá aprovar uma posição única em relação a avaliações de farmacovigilância de medicamentos aprovados em mais de um estado-membro, suficiente para que as medidas sejam adotadas em toda a União. Para os medicamentos autorizados pelos estados membro a Comissão deverá aprovar medidas harmonizadas com base numa avaliação a nível da União (46).

Os estados membros ficaram obrigados a estabelecer um sistema permanente de farmacovigilância dotado de especialistas adequados e com garantia de qualidade instituída que permita garantir a recolha e o tratamento de informação que inclui suspeitas de RAM resultantes da utilização do medicamento dentro e fora dos termos da AIM, abrangendo a sobredosagem, a utilização indevida e abusiva de medicamentos e os erros terapêuticos. Para otimização de recursos ficam autorizados a delegar determinadas tarefas de farmacovigilância noutra estado-membro.

O sistema de notificação passa a estabelecer que a comunicação de suspeitas de reações adversas é feita pelo titular de AIM diretamente à base de dados da União (Eudravigilance) que as transmite imediatamente ao estado membro em cujo território tenham ocorrido as suspeitas. Considerando o procedimento de notificação, altera-se o âmbito dos RPS que, em vez da transmissão da lista dos casos individuais, passam a apresentar uma análise da relação benefício-risco. As obrigações para a sua elaboração passam a ser proporcionais aos riscos que os medicamentos apresentam, prevê-se o procedimento de avaliação única com resultados harmonizados para medicamentos autorizados em mais de um Estado-membro e estabelece-se a necessidade de definir procedimentos para fixar a frequência e as datas de submissão dos mesmos.

A transparência do processo assume um particular relevo estabelecendo-se nesse sentido obrigações a vários níveis: para os estados-membros a obrigatoriedade de criação e gestão de portais eletrónicos sobre medicamentos para comunicação entre os titulares de AIM e as entidades competentes e troca de informação entre as autoridades competentes. Também são estabelecidas normas para o procedimento de avaliação pelo comité de avaliação de risco de farmacovigilância da EMA (*PRAC*).

Sem prejuízo do papel central atribuído aos profissionais de saúde na supervisão da segurança dos medicamentos, fica reconhecida a pertinência de estabelecer meios para a notificação de suspeitas de reações adversas também por parte de doentes.

A classificação dos procedimentos de avaliação de questões de segurança após autorização é limitada a dois sendo uma delas a avaliação rápida para medidas urgentes e independentemente da classificação existe a obrigatoriedade do comité de avaliação de risco de farmacovigilância (*PRAC*) emitir uma recomendação em que se irá basear a avaliação do grupo de coordenação (*CMDh*) e comité dos medicamentos para uso humano (*CHMP*). Houve também a necessidade de estabelecer princípios harmonizados de orientação e supervisão dos estudos de segurança pós autorização solicitados pelas autoridades competentes, cuja supervisão é assegurada pela *PRAC* com exceção para estudos solicitados por um único estado-membro.

Por fim, mas não de menor importância, fica estabelecido o mecanismo de financiamento através de taxas a serem cobradas pelas autoridades competentes aos titulares de AIM, a possibilidade de aplicação de sanções efetivas e dissuasivas por incumprimento e de processar dados pessoais no âmbito do sistema Eudragilance, respeitando a legislação da União sobre a proteção de dados.

#### **1.4.2 Modelos de referência numa perspetiva de avanço técnico-científico**

Como anteriormente referido neste capítulo, em 1990 é criada a conferência internacional de harmonização (*ICH*) cujos termos de referência estabeleceram um plano de harmonização para as áreas de segurança, qualidade e eficácia, os pilares da avaliação e aprovação de medicamentos. Em 2015, a conferência altera a designação para conselho internacional para a harmonização, depois de um processo produtivo que evoluiu gradualmente com progressos significativos no desenvolvimento de Diretrizes relativas a Segurança, Qualidade e Eficácia. O trabalho também foi realizado numa série de temas multidisciplinares importantes que incluíam *MedDRA* (dicionário médico para atividades de regulação) e o *CTD* (Common Technical Document).

De entre os países que integram o conselho, será feito um enfoque particular no modelo existente nos Estados Unidos da América (EUA), pela importância relativa no sector farmacêutico internacional mas sobretudo pela ascendência em relação a Cabo Verde, enquanto financiador de diversos projetos para o desenvolvimento, sem prejuízo de referências, quando pertinentes, ao modelo existente no Japão e Canadá.

Nos EUA, a base legal para regulação de medicamentos, incluindo para a farmacovigilância, é fornecida pela designada emenda de Kefauver-Harris ou Emenda de 1962 à lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (50) e o capítulo 21 do Código das Regulações Federais (CFR) estabelece os requisitos de notificação de segurança que obriga o detentor de AIM a notificar as suspeitas de RAM à FDA, entidade reguladora e membro do ICH. Os departamentos da FDA com a responsabilidade de garantir a segurança e eficácia de todos os medicamentos desenvolvidos ou comercializados no país são o centro de avaliação e investigação do medicamento (CDER), o centro para avaliação e investigação biológica (CBER) e o departamento de segurança do medicamento (*Drug Safety Office*) responsável pelo sistema de notificação pós comercialização de RAM (excetuando para medicamentos biológicos) além da gestão da base de dados de farmacovigilância pós-comercialização (51).

A existência e definição clara de uma entidade reguladora competente também acontece no Japão e Canadá.

No Japão, o enquadramento legal é estabelecido pela lei dos assuntos farmacêuticos (*Pharmaceutical Affairs Law- PAL*) regulamentada através do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar. Através da agência de regulação do medicamento, *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA) é participante da ICH, pelo que vem adotando as normas harmonizadas desde 1991 respeitante às boas práticas de monitorização pós comercialização (GPMSP 1993 e 1997), ao reforço da lei dos assuntos farmacêuticos (artigo 66-7;1997), à implementação da fase precoce de vigilância pós-comercialização (2001) e à notificação eletrónica (2002) (52).

Para o Canadá, o enquadramento legal para a monitorização de medicamentos está estabelecido pelo *Food and Drug Act and Regulations* e a regulação assegurada pela *The Marketed Health Product Directorate* – MHPD.

Tal como descrito para os EUA e o Japão, o sistema de farmacovigilância no Canadá é participativo, com responsabilidades claramente atribuídas, à entidade reguladora, ao detentor de AIM e com a participação dos profissionais de saúde e dos consumidores. Existe igualmente um enfoque na transparência e em procedimentos que promovam a competência, independência técnica e credibilidade do processo de decisão através do funcionamento de diversos comités consultivos de peritos (53,54,55).

Outra semelhança identificada é a exigência ao titular de AIM de um sistema de farmacovigilância para monitorização de RAM após comercialização, de um responsável qualificado e a decorrente obrigação em termos de sistemas de registos de informação e comunicação (51)(52)(53).

No que refere aos conceitos, definições, requisitos e recomendações técnicas, incluindo o formato de notificações e sistema eletrónico de suporte, existe uma harmonização gradual desde 1991 devido ao papel do ICH e à adoção pelas entidades reguladoras de cada país. Pode-se aqui referir como caso de diferença a classificação de RAM grave em que o Japão exclui o critério “medicamente importante” e altera o conceito de incapacidade para invalidez. (55)

Na análise das atividades de monitorização de RAM identificam-se também elementos de convergência no funcionamento do sistema nomeadamente pelo papel assumido pela notificação espontânea que implica procedimentos para a receção, avaliação, notificação e monitorização de RAM, os relatórios periódicos de segurança e previsão de outras atividades de monitorização pós-comercialização.

O enquadramento legal para a notificação espontânea em cada um dos países, estabelece a submissão à autoridade reguladora de toda a informação, inicial e de seguimento, independentemente da fonte, referente a suspeitas de RAM. As notificações relativas a RAM graves e RAM inesperadas são enviadas no prazo de 15 dias independentemente da origem (nacionais, internacionais, literatura) seja em suporte papel como por via eletrónica, que irá alimentar as respetivas bases de dados, *FAERS* da *FDA* e *Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program - CADRMP*).

Outra diferença com o modelo no Japão prende-se com a opção de não prever a notificação por consumidores.

Nestes 3 países existe descentralização com centros regionais de farmacovigilância, a notificação por profissionais de saúde é voluntária mas obrigatória para a indústria. A maior fonte de notificações é a indústria farmacêutica que é feita obrigatoriamente em suporte eletrónico, atingindo 90% do total nos EUA, existindo também a notificação não eletrónica para o profissional de saúde.

O RPS é também uma característica comum aos modelos em análise, incluindo as RAM graves esperadas e as RAM não graves que não são objeto de notificação imediata no prazo máximo de 15 dias. Submetido em papel ou eletronicamente, com base nas normas ICH E2C, contém um resumo e análise da informação das notificações espontâneas já submetidas durante o intervalo de tempo a que se refere, as notificações não submetidas e uma descrição das medidas implementadas resultantes de RAM desde o último relatório.

Algumas diferenças são no entanto de constatar no que se refere à periodicidade, fonte e tipo de notificações a incluir. Assim, enquanto nos EUA a submissão é a cada quatro meses nos primeiros três anos de aprovação e anualmente depois dessa data, no Japão a periodicidade é semestral nos primeiros 2 anos de aprovação, depois anualmente durante o período definido para reanálise e a cada 5 anos após a reanálise e no Canadá o titular de AIM deve submeter anualmente e sempre que solicitado pela agência que inclui uma listagem das notificações de RAM recebidas, uma análise crítica das notificações e ações recomendadas (54).

No que se refere à fonte e tipo de notificações, para a FDA/EUA são incluídas todas as nacionais de notificação espontânea (incluindo as graves esperadas, as não graves e falta de eficácia), as internacionais e da literatura apenas as graves inesperadas e para os estudos clínicos e de pós comercialização apenas as graves inesperadas com relação de causalidade.

Para o Canadá a diferença será apenas para as notificações espontâneas nacionais não graves em que são excluídas as esperadas e para as internacionais a inclusão das não graves. No caso de a fonte serem estudos, as notificações nacionais incluídas são de RAM graves e inesperadas e falta de eficácia e as internacionais abrangem graves e inesperadas (é o mesmo que dizer que apenas excluem os casos de falta de eficácia em relação aos casos nacionais).

Os EUA prevêm, adicionalmente, um relatório de alerta a ser submetido em 3 dias úteis referente a qualquer incidente de erro terapêutico, contaminação microbiológica ou alteração físico-química em medicamentos na cadeia de distribuição e um relatório anual com toda a informação nova referente à segurança e eficácia obtida ou recebida nesse período.

Para a monitorização após comercialização, de acordo com a FDA, os requisitos regulamentares de notificação são suficientes para a avaliação do risco. No entanto, em caso de necessidade acrescida, quando riscos graves de segurança são identificados, é necessário desenvolver um plano de farmacovigilância, seja antes da aprovação ou na fase de comercialização. Este plano pode existir por si só ou como parte do plano de ação de minimização do risco (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies* - REMS), cujo enquadramento legal permite a exigência de submissão em 120 dias. O plano inclui um resumo dos problemas de segurança existentes, a descrição das atividades de rotina onde se incluem sistemas e processos, a nível da indústria farmacêutica, para recolha e armazenamento de informação de forma acessível, preparação de relatórios para autoridades reguladoras, a monitorização contínua do perfil de segurança desde a deteção de sinal até avaliação, alteração da informação sobre o medicamento e articulação com autoridades

reguladoras, o plano de atividades para questões de segurança e um resumo das atividades a serem implementadas. Está previsto que durante a comercialização do medicamento qualquer informação importante emergente relativa ao benefício ou ao risco deve ser discutido com a autoridade e pode resultar na reavaliação do plano de farmacovigilância.

No caso do Japão, a diferença no que toca às atividades de segurança pós comercialização é que estabelece especificamente a vigilância em fase precoce durante os primeiros 6 meses de entrada no mercado, com enfoque em promover informação ao prescritor, uso adequado do medicamento e capacidade de assegurar medidas de segurança com base em notificações espontâneas de RAM graves, a realização de estudos de investigação na prática clínica para deteção de RAM inesperadas, compreender o mecanismo e definir fatores suspeitos de influenciar o perfil de segurança e eficácia e a realização de estudos especiais como por exemplo dirigidos a população especial, utilização prolongada ou de farmacocinética em doentes com insuficiência renal.

Para o Canadá, as atividades adicionais de monitorização previstas incluem estudos conduzidos seja pelo fabricante ou instituições de saúde, publicações científicas, colaboração com grupos de doentes, instituições académicas, associações profissionais nacionais e internacionais e comunicações de risco de agências de regulação de outros países.

Em resumo, da análise dos sistemas de farmacovigilância pode-se concluir que existem muitos elementos comuns entre o sistema europeu e o dos 3 países acima descritos. De forma inquestionável, em todos os modelos analisados o sistema de farmacovigilância está assente no princípio de que o perfil de segurança do medicamento só é conhecido após a comercialização, cobre todo o ciclo de vida do medicamento e, por essa razão, é reconhecida a importância da farmacovigilância para a proteção da saúde pública. É de salientar que, devido ao processo promovido pelo *ICH*, uma grande maioria de definições, processos e normas estão harmonizadas. A organização do sistema conta com descentralização nos processos de recolha de informação e estão claramente atribuídas as responsabilidades aos intervenientes, maioritariamente comuns, designadamente a entidade reguladora, o titular de AIM, os profissionais de saúde e os consumidores, sendo estes últimos a exceção para o caso do Japão. Às entidades reguladoras cabe, entre outros, estabelecer, quando necessário, alterações das informações sobre o

medicamento e a realização de estudos pós-comercialização. O enquadramento legal está bem estabelecido prevendo em todos os casos o funcionamento suportado essencialmente por um sistema notificação espontânea que prevê critérios para submissão expedita e por relatórios periódicos de segurança e base de dados geridas pela entidade competente. São semelhantes as responsabilidades do titular de AIM no que refere à recolha, ao armazenamento, à manutenção e à disponibilização dos registos para inspeção pelas entidades reguladoras. Importa realçar que é dada, em todos estes modelos, uma importância estratégica ao funcionamento de comités consultivos de peritos, à competência técnica e a procedimentos com enfoque na transparência. A comunicação é sempre assumida como essencial a vários níveis pelo que existem, em todos os países em questão, formulários aprovados, sistemas de notificação e instrumentos de suporte, nomeadamente boletins informativos e *web-site*.

Ao analisar as diferenças mais marcantes dos sistemas, salienta-se a exigência do dossiê principal de farmacovigilância (PSMF) no sistema europeu enquanto que, para os EUA, o plano de farmacovigilância e de minimização de risco descreve iniciativas para além da rotina pelo que só é exigido se forem identificados riscos graves de segurança na fase pós-comercialização, se foram identificados riscos de segurança com necessidade de avaliação adicional e se persistem populações de risco sem estudos suficientes. O conceito de PSMF introduzido no sistema europeu desde 2010 estabelece a existência e disponibilidade para inspeção de uma descrição detalhada do sistema de farmacovigilância, incluindo as fontes de informação e o registo de casos individuais, e foi criado para reforçar, racionalizar e harmonizar as atividades de farmacovigilância na Europa.

O RPS também difere pois, com a notificação de todas as suspeitas de RAM diretamente no *Eudravigilance*, a lista detalhada das notificações individuais torna-se desnecessária e passa a ser necessário uma avaliação da relação benefício/risco. Nos EUA é necessário incluir toda a informação respeitante a RAM graves esperadas e RAM não graves que não são abrangidas pela obrigatoriedade de notificação de forma expedita em 15 dias. Além da questão do tipo de RAM, são também notórias as diferenças relativas à frequência e fonte de informação (nacional ou internacional) exigida para submissão de RPS. Outra particularidade prende-se com o facto de, no Japão não estar prevista a notificação pelo consumidor enquanto a Europa, os EUA e o Canadá integram o consumidor seja como fonte de notificação como para participar nos órgãos consultivos nas discussões relativas à segurança. Quanto ao sistema de informação, a notificação

de suspeitas de RAM pelos titulares de AIM é obrigatoriamente eletrônica na Europa, Japão e Canadá, enquanto o sistema nos EUA ainda permite a notificação em papel.

Importa referir neste contexto que o sistema de vigilância do Canadá tem a vantagem de incluir no âmbito de atuação tanto os medicamentos como os suplementos alimentares, com claro potencial para otimização de recursos e informação mais abrangente com particular importância no caso dos produtos considerados como produtos fronteira, nomeadamente certos suplementos vitamínicos.

Num quadro de otimização de recursos onde se evita a repetição e avaliações já feitas por outros sistemas, é de referir a realidade do funcionamento dos sistemas na Austrália e Nova Zelândia, caracterizados por comités consultivos externos com responsabilidades claras, boa troca de informação com autoridade reguladora, para salientar o enfoque nos novos medicamentos, nos programas de monitorização intensiva e de monitorização de RAM com base na prescrição para novas classes terapêuticas.

#### **1.4.3 Os modelos de sistemas de farmacovigilância na África Subsaariana**

O desastre da talidomida nos anos 60 trouxe à discussão várias questões de segurança de medicamentos que se mantiveram, no entanto, estranhas à realidade dos países africanos que foram poupados à experiência da talidomida, não pela existência de sistemas e estruturas reguladoras nacionais mas pelo mero facto de existirem poucos medicamentos disponíveis e devido a várias especificidades que importa, neste contexto, referir, para enquadrar os condicionalismos dos sistemas de Farmacovigilância em África (55).

O continente africano integra 54 países e cerca de 1 bilião de pessoas, das quais a maioria vive abaixo do limiar da pobreza. Os sistemas de saúde são essencialmente fracos, caracterizados por insuficiências de infraestruturas, de equipamentos, de estruturas de saúde e de recursos humanos especializados. Com a atual cobertura e mantendo o ritmo de evolução no número de recursos humanos de saúde, serão necessários 36 e 29 anos, para médicos e enfermeiros respetivamente, para atingir a meta recomendada pela OMS de 2.28 profissionais por 1000 de população e alguns nunca a irão atingir (56).

O perfil de morbilidade caracteriza-se, com prevalência predominante de doenças infecciosas associadas a um número crescente de doenças não transmissíveis, com influência notória no

perfil de utilização de medicamentos e distinguindo este continente do restante, no que respeita ao quadro de utilização de medicamentos.

No que toca aos sistemas farmacêuticos, os problemas identificados prendem-se com a qualidade dos medicamentos, as reduzidas alternativas proporcionadas pela indústria farmacêutica local, procedimentos de compra ineficientes, estruturas de armazenamento inadequadas, redes de distribuição complexas, mal definidas e ineficientes, penetração de medicamentos falsificados no mercado, grande dimensão do mercado informal e um mercado formal inundado de uma promoção agressiva, enganosa e inapropriada de medicamentos (17). Para esta situação contribui significativamente um quadro regulatório fraco, processos de AIM e registo inadequados e incapacidade de monitorização de um mercado onde se identificam problemas de rastreabilidade, falta de informação sobre prazos de validade e lotes, acentuados pela inexistência de capacidade de inspeção e laboratorial de controlo.

Outras práticas de relevo consistem na utilização de medicamentos tradicionais à base de plantas que levantam questões de segurança ainda por analisar, o hábito de automedicação que inclui medicamentos em que a prescrição médica deveria ser obrigatória, o uso indevido e irracional de medicamentos cujo contributo para a morbilidade e mortalidade permanecem por quantificar e a falta de fontes de informação objetivas e atualizadas com impacto na prescrição e utilização dos medicamentos.

Decorre deste fatores que a análise da relação benefício-risco feito em ambientes desenvolvidos e com recursos não é transponível para o ambiente acima descrito que caracteriza a grande maioria dos países africanos.

Acrescem aos já referidos fatores estruturais e culturais a influência das diferenças genéticas. Neste último caso, pode mencionar-se, como exemplos, o risco de angioedema aumentado em três vezes na raça negra com tratamento de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (57), o dobro do risco de hemorragia intracraniana associada a terapêutica com trombolíticos (57), as reações de hipersensibilidade ao antiretroviral abacavir e o papel do polimorfismo comum no citocromo P450, que interfere na metabolização da amodiaquina com implicações no tratamento da malária (17).

Enquanto a criação de sistemas de farmacovigilância nos países desenvolvidos foi despoletada entre os anos 60 e 70, o primeiro centro estabelecido em África com notificações para o programa internacional de monitorização de medicamentos foi o da África do Sul, em 1992. Em 2000, existiam apenas cinco países no programa da OMS: Marrocos, África do Sul, Tunísia,

Tanzânia e Zimbabué. Desde então, com o suporte da OMS, do UMC, do grupo farmacovigilância sem fronteiras (PVSF) e o impulso dado pelo centro colaborador para a sensibilização e formação em Accra, Gana, estabeleceu-se uma dinâmica que permitiu contabilizar 35 centros em países de África dos 122 membros de pleno direito contabilizados até Setembro de 2015. Este crescimento tem reflexo na base de dados gerida pela OMS que ultrapassa os 11 milhões de notificações (11.824804), onde das 2695 oriundas dos cinco países africanos em 2000, foram alcançadas 103499 notificações em 2015. Sendo ainda muito pouco representativo (0,88% do total), corresponde a uma tendência de crescimento relativamente a obtenção de informação de uma população para a qual ainda não existem dados significativos (58).

Os sistemas de farmacovigilância nos países africanos funcionam com base na notificação espontânea dos relatos individuais de segurança, os *ICSR*. Os sistemas vêm sendo impulsionados e suportados por um importante instrumento disponibilizado pelo UMC: o *Vigiflow*, que permite a transmissão de notificações para a base de dados (*VigiBase*) e que associado a outros instrumentos como o *Vigisearch* e *VigiMine*, entretanto substituídos pelo *VigiLyse*<sup>®</sup>, permite aos países a gestão dos seus dados de segurança e concede acesso aos dados globais disponíveis aos países membros do programa.

As vantagens, amplamente descritas na literatura, para o sistema de notificação espontânea, nomeadamente a facilidade, os baixos custos, a cobertura de toda a população e todo o ciclo de vida do medicamento, a não interferência com os hábitos de prescrição e a possibilidade de estudos de seguimento, são aplicáveis à realidade destes países. No entanto, são aspetos diferenciadores a considerar, a incapacidade de reconhecer RAM, a ignorância dos critérios de notificação, a ausência de formulário de notificação, a perceção de culpa e o medo de responsabilização. Além disso, os métodos de estudos epidemiológicos necessários para validação de um sinal de segurança ainda não estão completamente implementados nestes ambientes(2)(4)(33)(37)(38)(39)(40)(41).

Para colmatar estas insuficiências e as limitações próprias do sistema de notificação espontânea condicionado pela subnotificação, o desconhecimento da exposição da população e a qualidade da informação obtida, foi desenvolvido um método de estudo de coorte para monitorização de eventos designado *Cohort event monitoring – CEM*. Os estudos CEM permitem obter evidências para a gestão de risco, a geração de hipóteses e a identificação de coortes para estudos futuros através da caracterização de reações já descritas, da deteção de sinais de reações desconhecidas, da identificação de potenciais interações, de fatores de risco e da estimativa do mesmo. Na

prática clínica, o CEM foi utilizado para a caracterização do perfil de segurança da terapêutica combinada da malária com artemisina no Gana, Nigéria, Tanzânia e Zimbabué e a ampliação do estudo está em curso. Para a terapia antirretroviral existe um programa com seu próprio sistema de informação e inclusão de cerca de 10 mil doentes na Tanzânia e Zimbabué (17)(59).

Outras iniciativas a registar prendem-se com o registo e monitorização de grávidas e estudos de farmacogenética para identificar doentes com predisposição genética a determinadas reações.

Entre aspetos com especial relevo neste contexto situa-se a necessidade de articular os programas de saúde pública que promovem acesso a determinados medicamentos essenciais, cujos sistemas de monitorização da segurança importa reforçar com os sistemas nacionais desenvolvidos para a globalidade dos medicamentos, o problema do erro de terapêutica identificado como um problema significativo em Marrocos mas cuja magnitude está ainda por estudar (20), a questão do medicamento falsificado e *sub-standard* cuja extensão e impacto tem sido estudada (17)(59)(60)(61), os problemas de qualidade devido a necessidade de medidas de controlo da qualidade eficientes e eficazes que previnam acidentes como o que levou a morte de mais de 100 crianças em 1989 e depois em 2009 na Nigéria devido a contaminação com dietilenoglicol (17).

A região subsaariana do continente africano, inclui os países situados a sul do deserto do Saara, tem um mercado farmacêutico com uma dimensão estimada em 3,8 a 4,7 mil milhões de dólares americanos, uma capacidade de produção local de medicamentos genéricos, em 80% dos países, mas capacidade de regulação inadequada. Atualmente, 74% destes 46 países têm uma autoridade reguladora do medicamento, 78% tem uma política nacional de medicamento, 41% possui uma política nacional de medicamento com referência à farmacovigilância e segurança de medicamentos, existem 5 laboratórios de controlo de qualidade pré-qualificados pela OMS e 33 são membros associados ou de pleno direito do Programa para monitorização internacional de medicamentos da OMS (62)(63).

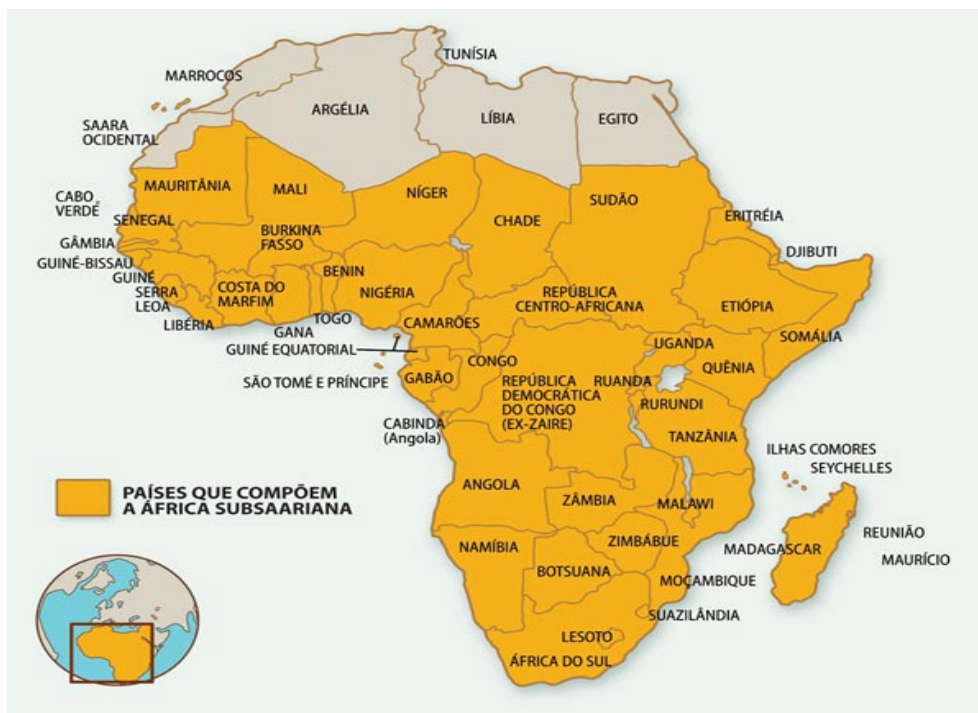


Figura 3 – África subsaariana

A região engloba 46 países e uma população superior a 800 milhões de pessoas. São países caracterizados por possuir recursos limitados, produto interno produto (PIB) muito baixo, que se reflete nos gastos com saúde com os medicamentos e nos recursos humanos de saúde, quando comparado com os países desenvolvidos.

A cobertura de saúde, definida como a população formalmente englobada por um sistema social de saúde de acordo com a legislação, sem qualquer referência à sua efetividade, qualidade ou dimensão da cobertura, é inferior a 10% em mais de metade dos países da região.

A figura 4 mostra alguns dados relativos à região subsaariana, incluindo o PIB *per capita*, o gasto total com saúde per capita, gasto total com medicamentos per capita e recursos humanos de saúde disponíveis em relação à população em 2008, em comparação com países da Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE).

Os dados de 2010 do Banco Mundial referem que o PIB médio per capita é de 769 dólares americanos enquanto para os países OCDE atinge os 37771 dólares americanos e que os gastos totais com a saúde são em média de 47 dólares americanos na Africa subsariana comparativamente a 3303 dólares americanos para os países OCDE.

Os gastos com medicamentos *per capita* representam o total de consumo independentemente do meio de distribuição, do local e condições de consumo e do tipo de gasto, determinado pelo

preço e quantidade de medicamentos adquiridos, variando desde 7,61 dólares americanos em países desta região africana até 431,6 em países desenvolvidos. A média de profissionais de saúde por 10 mil habitantes é de 10, mais de 12 vezes inferior ao valor referido para os países da OCDE com uma média de 129 (64).

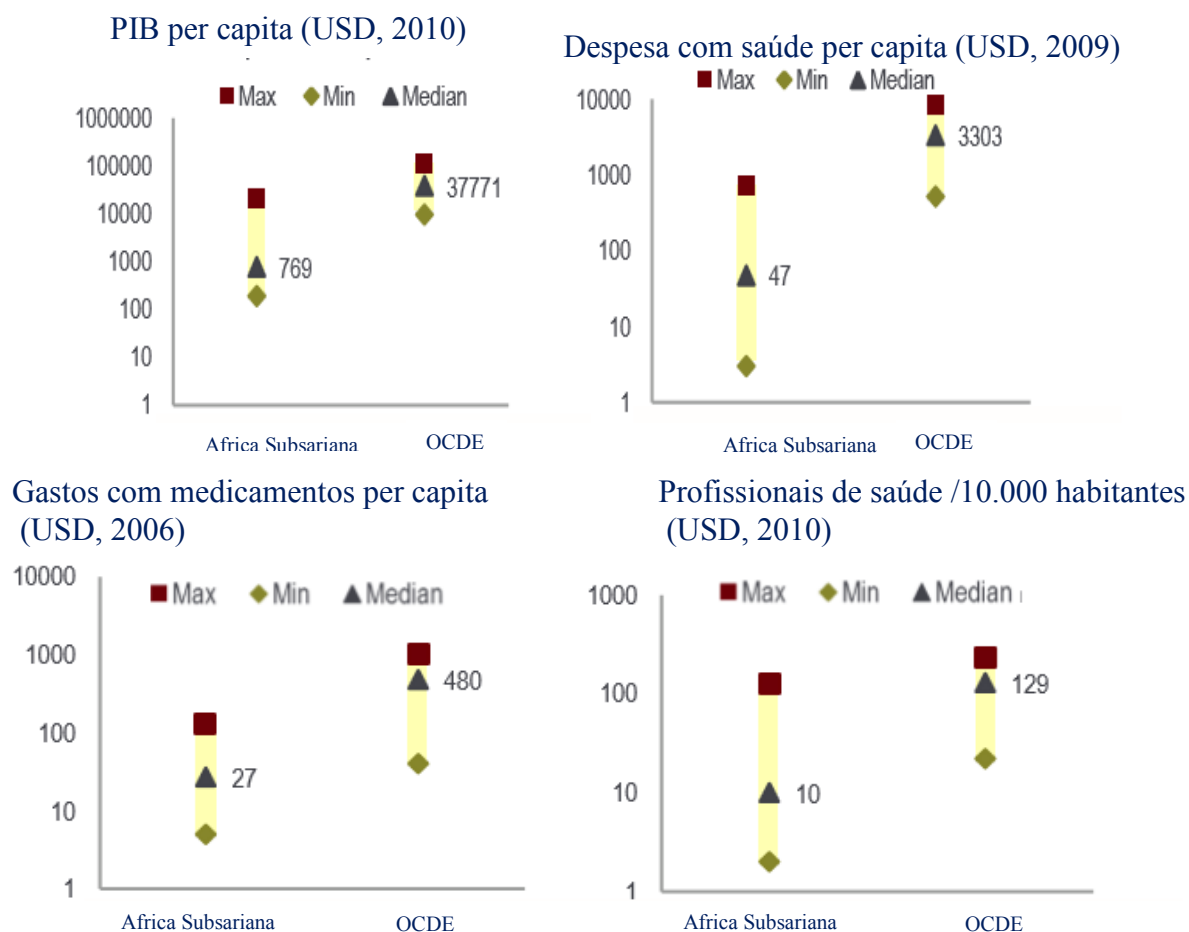


Figura 4 – Indicadores de desenvolvimento da área da saúde nos países da África subsaariana (17)

O continente africano continua a ser a região do globo com maior prevalência de malária e VIH. É significativo referir que 25 milhões de pessoas a viver com VIH/SIDA residiam na região subsaariana em 2009, representando 68% do peso global de VIH (64). No caso da malária, em 2009, 78% do total e 91% das mortes ocorreram na região(65). Além disso, 9 dos 22 países com maior carga de tuberculose são países da região subsaariana.(66) Neste contexto, torna-se relevante o aumento do acesso a medicamentos para combater essas doenças (malária e HIV/SIDA) registando-se entre 2008 e 2009 um aumento de 3 para 4,5 milhões de pessoas em tratamento (17).

Outra característica importante é a de um mercado com uma dimensão estimada em 3,8 a 4,7 mil milhões USD, com alguma capacidade produtiva instalada em 80% dos países da região (67) (68), mas que coexiste com uma capacidade regulatória inadequada (69).

A maioria dos países tem entre 2000 a 4000 medicamentos registados, mas os esforços em curso para reforçar a capacidade de registo carece de um reforço da capacidade de monitorização do mercado na fase pós-comercialização, onde se incluem as atividades de farmacovigilância (70). Apesar da realidade de medicamentos contrafeitos, falsificados e de baixa qualidade em circulação em África, apenas 20% dos países realizam testes de comprovação da qualidade de medicamentos na fase de comercialização (71).

Das iniciativas existentes para fortalecer o sistema de controlo é de mencionar a iniciativa de harmonização de registo de medicamentos em África cujo objetivo é assegurar acesso a medicamentos seguros, eficazes e de boa qualidade, reduzindo o tempo para registo de medicamentos com indicações para doenças prioritárias. Esta iniciativa terá que incorporar a farmacovigilância no sistema, na medida em que o acesso a medicamentos se pretende facilitado através de sistemas de registo melhorados mas será imperioso reforçar a capacidade de comprovação da qualidade e de vigilância. O seu funcionamento tem sido baseado nas comunidades económicas regionais designadamente a comunidade de desenvolvimento da região sul (SADC), a dos Estados do oeste (ECOWAS), a do este (EAC) e a do centro (EECAS) (72).

No que se refere ao sistema internacional de farmacovigilância a região subsaariana tem 23 membros oficiais e 10 membros associados do programa internacional de monitorização, tendo a maioria aderido posteriormente a 2000, com exceção de África do Sul, Tanzânia e Zimbabué. Estes países submeteram a solicitação para serem admitidos como membros do Programa Internacional de monitorização de medicamentos da OMS e cumprem os requisitos básicos nomeadamente a existência de um sistema de notificação espontânea, um centro de farmacovigilância designado pelo Ministro da Saúde e a capacidade para submeter notificações que é verificada após a submissão de um mínimo de 20 notificações ao UMC.

Para melhor caracterização dos modelos existentes na África subsaariana no que respeita aos sistemas de farmacovigilância, serão abordadas as componentes da farmacovigilância, designadamente, a política, lei e regulamentos, o sistema, estrutura e coordenação, as atividades de farmacovigilância, os resultados, os sistemas de monitorização da qualidade e os programas públicos de saúde.

De acordo com as recomendações da OMS, a existência de uma política relativa à farmacovigilância indica que o país demonstra um comprometimento a alto nível para a melhoria da segurança e qualidade de medicamentos e dá orientações sobre a direção para a construção do sistema. De igual modo, a existência de leis e regulamentos permite um enquadramento legal sólido para assegurar o cumprimento por parte de todos os intervenientes e partes envolvidas.(35)

Se 78% dos países da região subsaariana têm uma política nacional de medicamento, já a política nacional relacionada com a farmacovigilância ou segurança de medicamentos existe em apenas 19 países (41%). Existem 14 no total dos países (30%) com leis e regulamentos que estabelecem o mandato para a farmacovigilância e atividades de segurança de medicamentos. É notória a falta de regulamentação que reforce a responsabilidade do titular de AIM na maioria dos países: apenas 13 (28%) países possuem enquadramento legal que obrigue os titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) a reportar RAM às autoridades e apenas 8 (17%) países estabelecem a obrigação de conduzir atividades de vigilância pós-comercialização. Importa referir o número significativo de países para o qual não foi possível obter informação pois corresponde a 39,1% no que se refere à política, 41,3% à legislação e 43,5% à informação sobre as responsabilidades do detentor de AIM (17).

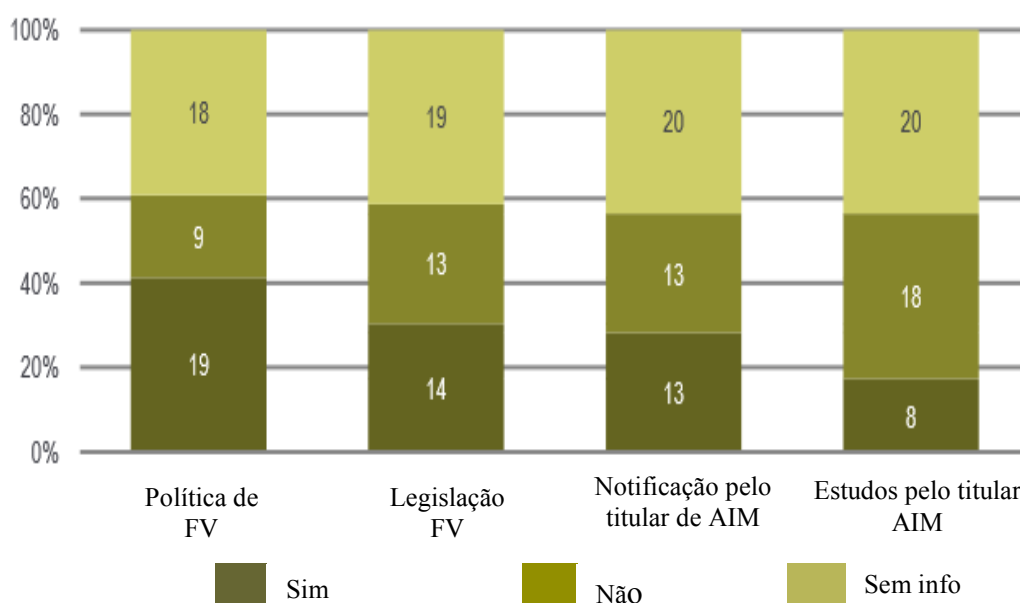


Figura 5 – Componentes da política de farmacovigilância nos países da África subsaariana (17)

Apesar de existirem referências gerais à responsabilidade das autoridades reguladoras em assegurar a eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, a maioria das políticas não é suficientemente específica ou abrangente que permita responder à necessidade, âmbito, intervenção e atividades que devem existir em cada nível do sistema nacional de saúde. Nesse particular, o caso da Nigéria pode ser referido como de exceção, ao estabelecer uma política nacional de farmacovigilância (73) que reforça os aspetos mencionados na política nacional de medicamentos. Neste país, o âmbito da farmacovigilância é abrangente aos problemas de qualidade, erro médico e falha terapêutica e o funcionamento de um centro nacional de farmacovigilância está definido com a possibilidade de utilização de abordagem ativa e passiva nas metodologias de monitorização. Além da entidade reguladora, instituição responsável pelo funcionamento do centro de farmacovigilância, todos os outros intervenientes têm as responsabilidades claramente atribuídas, num sistema que prevê as formas de partilha de informação (74). Por outro lado, em países como o Quênia e Uganda apenas se identificam duas das oito componentes de farmacovigilância, apesar de no caso do Quênia a proposta de política de farmacovigilância estar já elaborada e pendente de aprovação. O Senegal encontra-se numa fase avançada da instalação do sistema de farmacovigilância, faltando reforçar os aspetos relativos às metodologias de modo a prever tanto a abordagem ativa como passiva na obtenção de informação referente à farmacovigilância. Quanto ao Gana, apesar das componentes em falta, está em curso a preparação de uma proposta de legislação da farmacovigilância que irá clarificar o âmbito e as responsabilidades dos diferentes intervenientes, num processo que tem o suporte da OMS, no sentido de a tornar num centro de referência para a região. É de salientar que a monitorização de RAM é uma componente consistentemente identificada em todos os países analisados (17) (75) (tabela 3).

Tabela 3 - Identificação das componentes de um sistema de farmacovigilância em diferentes países da África Subsaariana (17)

País	Política FV	Legisl. FV	Monitoriz RAM	Centro nacional	Âmbito FV <sup>a</sup>	Abordag. ativa/passiva	Respons. interven	Partilha inform
Burquina Faso	◆		◆	◆	◆	◆		◆
RDC	◆		◆	◆				
Gana	◆		◆	◆		◆		◆
Quênia <sup>b</sup>		◆	◆					
Nigéria	◆ <sup>c</sup>	◆ <sup>d</sup>	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Senegal	◆	◆	◆	◆	◆		◆	◆
Tanzânia <sup>e</sup>		◆	◆	◆				◆
Uganda	◆		◆					

<sup>a</sup> RAM, problemas de qualidade, erro médico e falha terapêutica

<sup>b</sup> *Draft* Política Nacional Farmacêutica 2010

<sup>c</sup> Política Nacional do Medicamento 2005 e *draft da* política farmacêutica e quadro de implementação 2011

<sup>d</sup> Lei da NAFDAC 1993 e *draft da* regulamentação das Boas Práticas de farmacovigilância 2009

<sup>e</sup> *Draft da* Política nacional do medicamento aguarda aprovação

O desenvolvimento de estruturas sustentáveis e o seu funcionamento são fatores críticos para os sistemas de farmacovigilância. Outro aspeto identificado é a falta de integração das atividades de farmacovigilância com as funções regulatórias, com as estruturas das autoridades nacionais de regulação de medicamentos e com outros intervenientes em programas de farmacovigilância, nomeadamente os relacionados com programas de saúde pública incluídos ou não em projetos de assistência internacional na área de medicamentos (17).

Dos 46 países da África subsaariana, 34 (74%) têm um centro de farmacovigilância ou unidade com um mandato claro e uma estrutura organizacional apesar de, como referido acima, apenas 19 terem uma política de farmacovigilância e 14 terem o respetivo quadro legal aprovado. Os centros são geralmente tutela do Ministério da Saúde ou da Autoridade Nacional Reguladora de Medicamento e 76% são financiados pelo Governo e organizações doadoras (17) (76).

No que refere a centros de informação sobre medicamentos, estes existem em 14 países dos quais, em 8 países funcionam numa unidade em separado do centro de farmacovigilância. Este

figurino, em particular, exige capacidade de coordenação e articulação para garantir a otimização na utilização de recursos designadamente para revisão das informações sobre o medicamento (75).

No que aos regulamentos e procedimentos que harmonizem o processo diz respeito, estes existem em 18 países (39%), o mesmo número de países para o qual não foi possível recolher informação. Tendo ainda em conta que 21,7% dos países não tem a regulamentação, resulta claro o constrangimento para a implementação de um sistema de farmacovigilância nesta região.

Quanto à existência e funcionamento de comissões consultivas, cuja importância foi sobejamente ressaltada na análise dos modelos do sistema europeu e dos países integrantes do ICH (capítulos 1.4.1 e 1.4.2), constata-se a existência em 18 países (39%) mas com fragilidades de funcionamento identificadas, como no caso do Quênia com apenas 2 reuniões anuais com enfoque em ensaios clínicos, ou da Tanzânia onde o objeto de análise se cinge ao previamente discutido pela Comissão de registo de medicamentos (17)(59)(69).

Relativamente à coordenação, a completa implementação envolve autoridades reguladoras, titulares de AIM, Ministério da Saúde, programas de saúde pública, academia, associações profissionais, organizações doadoras, OMS, doentes, representantes de organizações da sociedade civil e público em geral. É fundamental para assegurar uma comunicação efetiva mas foi identificada como deficitária, reconhecendo-se o seu funcionamento em apenas 13 países (28%)(17)(69).

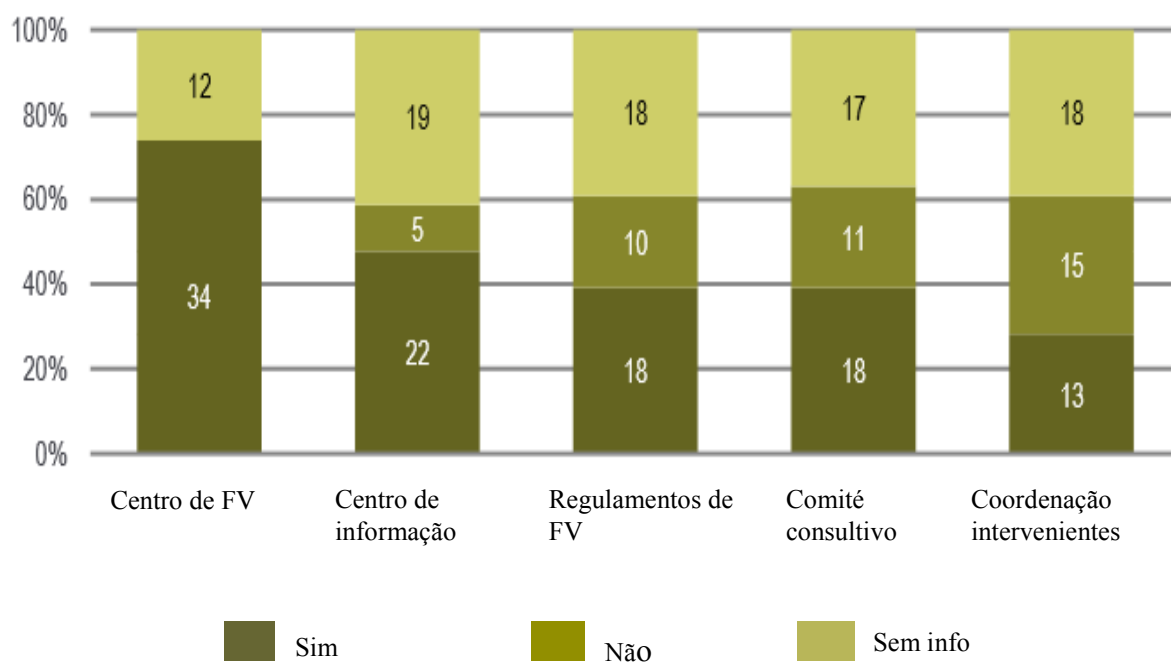


Figura 6 – Sistema, estrutura e coordenação do sistema de farmacovigilância nos países da África subsariana (17)

A falta de financiamento, de infraestruturas, de pessoal treinado e de programas de formação em gestão de risco de medicamentos foram identificados como os maiores constrangimentos em estudos anteriores. No que se refere à formação e capacitação, a farmacovigilância não se encontra devidamente integrada nos currícula escolares de medicina, farmácia, enfermagem e saúde pública. Apenas 7 de 15 instituições avaliadas em 8 países apresentam conteúdos relacionados, mas sempre lecionados numa perspetiva de toxicologia, farmacologia e história da farmacovigilância, mantendo-se lacunas nas áreas relativas à perspetiva regulatória, identificação de risco, métodos de avaliação de risco e de segurança do doente através da gestão e comunicação do risco(17)(77).

Diversas são as iniciativas em curso para reforçar os sistemas de farmacovigilância na região onde podem ser citados programas como do Fundo Global e OMS para financiamento, recursos e suporte técnico(75).

Feita a análise da vertente estrutural e legal, importa abordar mais especificamente as atividades decorrentes do funcionamento de um sistema de farmacovigilância, nomeadamente, a deteção de sinal e gestão de dados, a análise e avaliação de risco, a gestão e comunicação de risco, a articulação com programas de saúde pública, a monitorização de resultados e gestão da qualidade.

A deteção de sinal, originado da notificação espontânea, da literatura, de estudos epidemiológicos, de processos de doentes, de ensaios clínicos e estudos de coorte, é o primeiro passo do processo de farmacovigilância, seguida por avaliação de sinal e gestão de risco (5).

Todos os centros possuem formulários de notificação, mas nem todos os países englobam o âmbito total da farmacovigilância, no que respeita a suspeitas de problemas de qualidade, erros médicos e falha terapêutica. Torna-se relevante analisar as vertentes que os formulários pretendem abarcar.

Para os 34 países em que existe informação (73,9%), a monitorização envolve RAM, persistindo 26% de países sem resposta. Quando é analisada a abrangência às restantes vertentes, 50% inclui os problemas de qualidade e 43,5% a falha terapêutica. De notar que o erro médico só está incluído em 36,9% dos países e que apesar de existirem muitos casos sem informação (43,5%), é a vertente que atinge um maior número de sistemas em que é feita a opção expressa de não inclusão (19,6%) (ver figura 7).

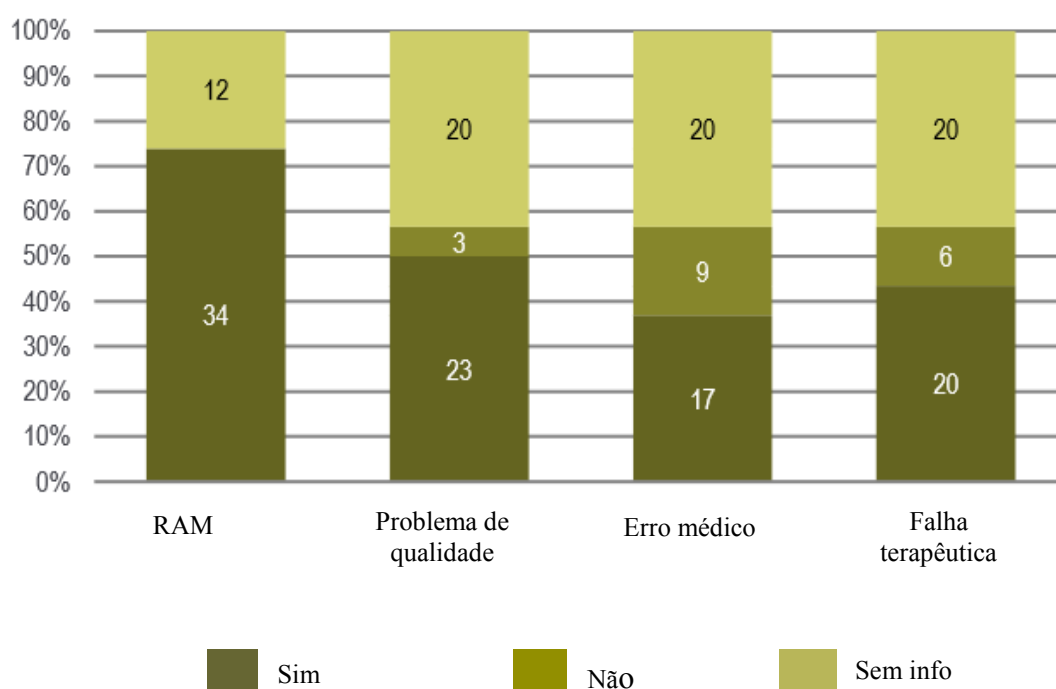


Figura 7 – Âmbito da farmacovigilância nos países da África subsariana (17)

O desenvolvimento de sistemas de gestão de dados, para recolha desses dados a partir de todas as fontes, ajuda a utilizar a informação para a deteção de sinal de avaliação de risco. Em 23 países (50%), o sistema utilizado é o disponibilizado pelo *Uppsala Monitoring Centre*, o *VigiFlow*. O ponto crítico identificado foi a inexistência de informação de determinadas fontes na base de

dados, nomeadamente dos programas de saúde pública, dos ensaios clínicos, dos programas de imunização e dos relatórios periódicos de segurança da indústria (17)(69).

Tabela 4 - Fonte das informações contidas nas bases de dados de alguns dos países da África Subsaariana (69)

País	Informações
Burquina Faso	Notificação espontânea, relatórios de eventos pós imunização, vigilância ativa e da indústria farmacêutica Não estão: RPSs, Ensaios clínicos e Programas de Saúde pública
República Democrática do Congo (RDC)	Notificação espontânea. Necessidade de melhoria do sistema de recolha para todas as fontes
Gana	Notificação espontânea, RPS, relatórios de eventos pós imunização e Programas de Saúde pública Registo de Ensaios clínicos em separado
Quênia	Notificação espontânea, relatórios de eventos pós imunização, problemas de qualidade, vigilância ativa e RPS Não estão: Ensaios clínicos e Programas de Saúde pública
Nigéria	Notificação espontânea, relatórios de eventos pós imunização, Programas de Saúde pública Dados limitados de estudos de vigilância ativa, da industria farmacêutica e nenhum de ensaios clínicos
Senegal	Notificação espontânea, relatórios de eventos pós imunização, problemas de qualidade, vigilância ativa, RPS, programas de saúde pública e ensaios clínicos
Uganda	Notificação espontânea e RPS Relatórios de ensaios clínicos numa base separada Não estão relatórios de eventos pós imunização, de programas de saúde pública e de vigilância ativa

Quando um sinal é identificado a partir de diferentes fontes, sobretudo se este tem importância para a saúde pública, deve ser avaliada relação entre o benefício e o risco. O procedimento envolve a confirmação da validade do sinal através da literatura, bases de dados, avaliações de perito e tomada de decisões com ações que minimizem o risco (78). A falta de capacidade para avaliação de causalidade, investigação de sinal e outras formas de análise de dados e interpretação foi identificada pelos centros de farmacovigilância da região como sendo dos maiores desafios existentes.

Mesmo num quadro de relatórios de notificação espontânea completos e de boa qualidade, torna-se necessária informação proveniente de metodologias ativas de monitorização para identificar, quantificar e completar a informação proveniente da notificação espontânea, recorrendo por exemplo a estudos de coorte de monitorização de evento (CEM), estudos epidemiológicos, estruturas sentinela e estudos coorte. Estas metodologias são particularmente úteis no quadro de programas de saúde pública como os de HIV/SIDA, tuberculose e malária, para fornecer informação relevante sobre novos medicamentos com utilização massiva, permitindo decisões baseadas na evidência que envolvem a revisão de protocolos terapêuticos. A subnotificação, não sendo específica da região, é uma questão que lesa a efetividade dos sistemas, sendo de referir que em 2010, dos 23 países com centros de farmacovigilância, apenas 2 países obtiveram o número de notificações recomendado: em média 200 notificações por milhão de habitantes por ano. A maioria dos países teve índices de notificação entre 1 a 20 notificações/milhão de habitante (18).

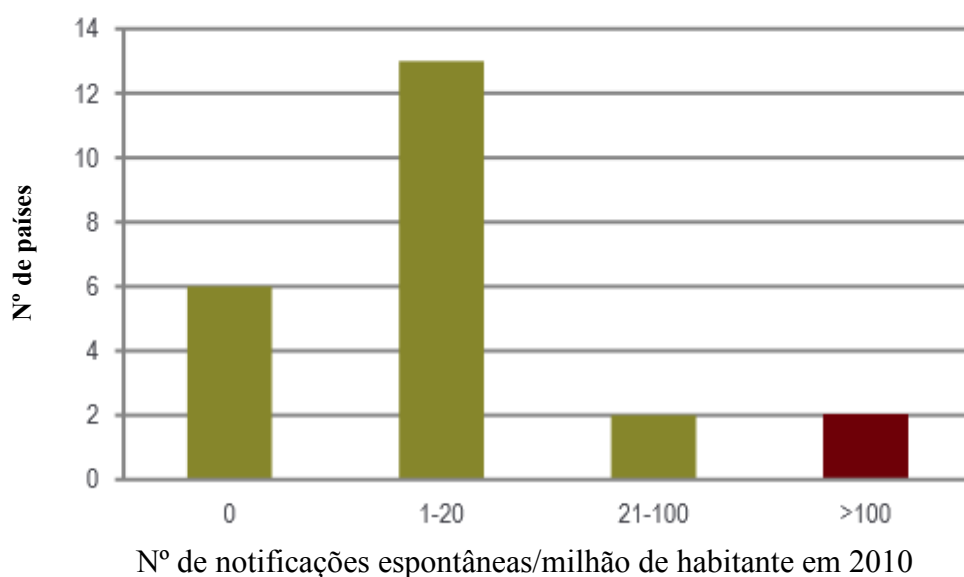


Figura 8 – Número de notificações espontâneas recebidas em 2010 pelo UMC (17)

O problema de sub-notificação mantém-se acentuado no continente africano verificando-se, em Setembro de 2015, que do total de 11.824804 notificações na base de dados, apenas 103.499 (0,88%) são originados neste continente (58).

Ainda sobre dados e fontes de informação, outro estudo constatou que em 48% dos países diferentes atividades de investigação são conduzidas por instituições académicas, programas de saúde pública, hospitais e diversas organizações sem estar assegurada a articulação e troca de informação com os centros de farmacovigilância. Esta falha no tratamento de novas informações tem potencial para implicar decisões a nível regulatório, pois impede a devida atualização da informação sobre medicamentos. No caso de estudos de utilização de medicamentos, estes fornecem dados importantes sobre a distribuição, prescrição e utilização de medicamentos e permitem também estimar a frequência, por estabelecer um denominador aproximado e a sua relação com um comparador, informações que não estão disponíveis no tratamento de informação originada da notificação espontânea. Estes estudos foram conduzidos em 13 (28%) dos 46 países da região nos últimos 5 anos (69).

No domínio da gestão e comunicação de risco, o tempo para decisão e implementação de medidas é decisivo. No entanto, usando determinados estudos de caso, como a contraindicação de mucolíticos em crianças com idade inferior a 2 anos pela agência francesa de medicamento (AFSSAPS, mais recentemente ANSM), a suspensão da rosiglitazona pela agência europeia de medicamento (EMA) e a exigência de atividades de gestão de risco pela FDA, as decisões nos diferentes países africanos da região variaram desde alertas a suspensão de licença para o primeiro caso, num espaço de tempo que variou de 1 dia a 10 meses, e no segundo caso a decisão de suspensão variou entre 1 mês a 10 meses (69).

Este exemplo serve para perceber o impacto da maioria dos países não ter uma abordagem sistemática para processar alertas de segurança de outras entidades reguladoras, mesmo para medicamentos registados e utilizados no próprio país, constatando-se que menos de 20% dos alertas de segurança das circulares da OMS foram revistas e alvo de decisão a nível nacional (17)(69).

O mesmo estudo de avaliação refere que não se identificam procedimentos padronizados ou consolidados para a gestão do risco apesar das melhorias do acesso a medicamentos que implica a disponibilidade de medicamentos com elevado risco de segurança. A maioria dos países não possui orientações ou procedimentos para mitigar, restringir ou monitorizar medicamentos

considerados de maior risco. A falta de um sistema de gestão de risco resultou numa documentação e implementação insuficientes em estruturas de saúde, mas é de registar a existência de algumas boas práticas afins, nomeadamente de segurança na administração de injetáveis e restrições de prescrição para determinadas classes terapêuticas como analgésicos opiáceos, citotóxicos, anticoagulantes e anestésicos (17)(69).

O resultado das atividades de farmacovigilância, a obter com uma utilização efetiva dos dados recolhidos, será de promover o uso cada vez mais seguro e sustentável de medicamentos. Apesar de alguns países utilizarem a informação, comunicarem com o público e profissionais de saúde e tomarem decisões com base em dados recolhidos, para a maioria dos países ainda é um desafio, dos quais se apresentam alguns exemplos na tabela 5.

Tabela 5 - Exemplo de medidas tomadas até 2010 com base em informações externas (17)

Burquina Faso	Suspensão da AIM de medicamentos para crianças com mucolíticos e associações de paracetamol, dextropropoxifeno e benfluorex (fonte: AFSSAPS, agora ANSM)
Gana	Suspensão da AIM de rosiglitazona (fonte: EMA e FDA) Reclassificação de metamizol para prescrição obrigatória (fonte: literature) Alertas de segurança sobre didanosina, olanzapina, e medicamentos para resfriados e tosse para crianças (fonte: FDA e circulares da OMS)
Quênia	Suspensão da AIM de rosiglitazona e sibutramina (fonte: EMA e FDA) Alertas de segurança sobre ceftriaxona, didanosina, saquinavir, simvastatina, e medicamentos para resfriados e tosse para crianças (fonte: FDA e circulares da OMS)
Nigéria	Atividades de gestão de risco recomendadas para rosiglitazona (fonte: EMA e FDA) Restrições na utilização de xaropes com mucolíticos em crianças até 2 anos, alteração da informação (folheto e cartonagem) e recolha do medicamento sem informação atualizada (fonte: AFSSAPS) Alertas de segurança para cloroxazone, imunoglobulina, fenitoína, ceftriaxone, sulfato ferroso, vacina de rubéola e sarampo, de hepatite B, de papiloma vírus e sildenafil (fonte: Reaction Weekly )
Senegal	Suspensão da AIM de rosiglitazona (fonte: EMA e FDA) e benfluorex (fonte: EMA) Alteração da informação (folheto e cartonagem) de xaropes com mucolíticos para crianças até 2 anos e recolha do medicamento sem informação atualizada (fonte: AFSSAPS)
Uganda	Suspensão da AIM de rosiglitazona (fonte: EMA e FDA) Alertas de segurança sobre a interação entre inibidores da bomba de prótons e clopidogrel e sobre o aumento de risco de dano muscular com a combinação de amiodarona e simvastatina (fonte: circular da OMS)

No mesmo grupo de 6 países, quando classificados os problemas que originaram medidas regulatórias, destacam-se os problemas relativos à segurança (68%), mas é de levar em devida conta a incidência de problemas de qualidade (29%) (ver figura 9), que podem ainda não estar identificados de forma representativa podendo ser considerados, simultaneamente, causa e consequência de sistemas regulatórios frágeis (69).

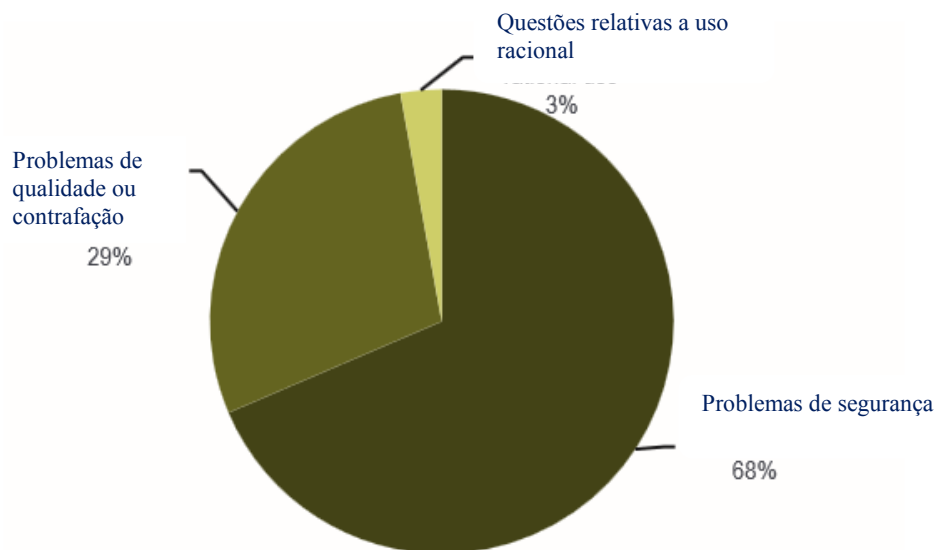


Figura 9 – Medidas regulatórias tomadas em 2010 em 6 países da África Subsaariana decorrentes de atividades de farmacovigilância (17)

Os medicamentos falsificados e de baixa qualidade são um problema crescente nos países da África subsaariana, com particular prevalência nos medicamentos para malária onde pode atingir os 64%. Um estudo, desenvolvido em 2010, identificou uma média superior a 10% de medicamentos em geral que falharam os testes laboratoriais de comprovação da qualidade, atingindo níveis de 30% para o Gana (69)(75).

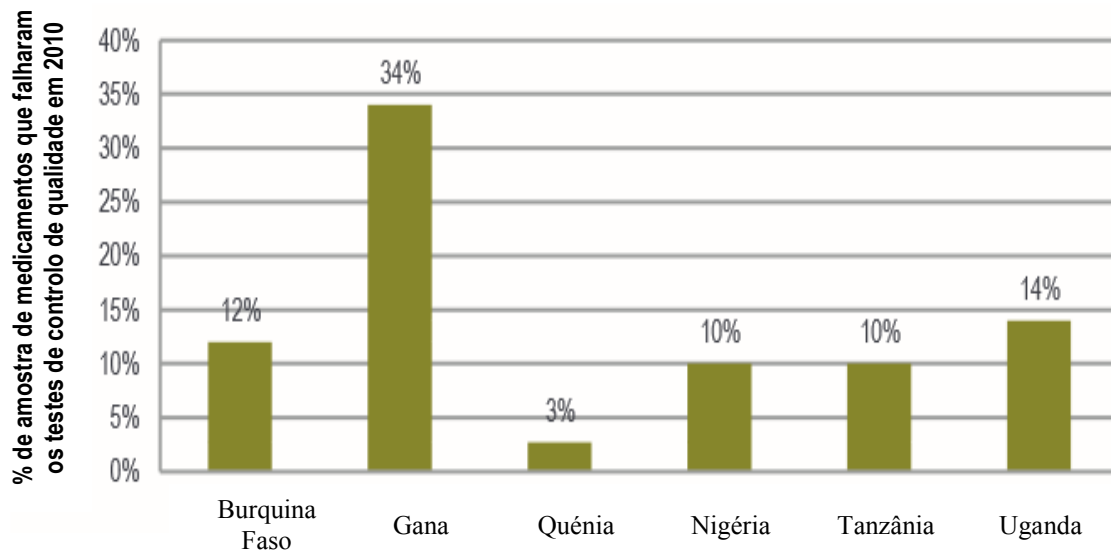


Figura 10 – Dados sobre a qualidade de medicamentos estudados em 6 países da região

Retomando a questão da articulação com os programas de saúde já referida, de acordo com os dados recolhidos sobre 32 programas de saúde pública relativos à malária, SIDA/tuberculose e de imunização, apenas 12 (38%) estabelecem uma política de farmacovigilância e preveem atividades de monitorização de RAM. Uma unidade de farmacovigilância ou ponto focal existe em menos de metade dos programas apesar de estar previsto um formulário de notificação para a maioria dos programas (17)(69).

Apesar dos esforços limitados em sede de programas de saúde pública, para avaliar a segurança, qualidade e uso racional, estão a ser estabelecidas diversas atividades de vigilância como estudos *CEM* em particular para a malária e programa de imunização.

Algumas iniciativas de financiamento e suporte técnico, nomeadamente pelo Fundo Global e OMS, estão a contribuir para a inclusão de atividade de farmacovigilância nos programas mas, no entanto, considera-se ainda insuficiente, sobretudo no caso específico dos programas HIV/SIDA, onde poucos estudos foram desenvolvidos nos últimos 5 anos (19).

Da análise global feita até agora para caracterizar a situação de funcionamento do sistema de farmacovigilância nos países africanos subsaarianos, importa destacar alguns casos específicos. Os critérios escolhidos foram baseados na liderança assumida na região em termos de investimento e desenvolvimento do sistema, as informações relativas à existência das componentes de farmacovigilância (tabela 3) e das fontes de informações utilizadas (tabela 4), assegurar a representação do bloco anglófono e francófono, ter em consideração os diferentes

momentos de adesão ao programa internacional de monitorização de medicamentos e a classificação feita pela OMS, em termos de crescendo de competências em farmacovigilância desde o grupo 1 (capacidade mínima) ao grupo 4, como iremos adiante descrever. Assim, os países que de seguida se analisam são: Gana, com a adesão ao programa da OMS em 2001 e pertencente ao grupo 3, Nigéria, com adesão em 2004, mas integrando o grupo 4 e Senegal, com adesão em 2009 e pertencente ao grupo 2.

#### **1.4.3.1 Gana**

O *Food and Drug Authority (FDA)* é o órgão nacional regulador estabelecido pela Regulamentação Farmacêutica e Alimentar de 1992, sob a tutela do Ministério da Saúde. A CFA é responsável por regular a produção, importação, exportação, distribuição e os padrões éticos no uso e publicidade de medicamentos, alimentos, cosméticos, dispositivos médicos e produtos químicos domésticos. A Unidade de Monitorização de Segurança na CFA é o centro nacional de coordenação de farmacovigilância. A Universidade de Medicina de Gana iniciou a atividade em farmacovigilância em 1992, no Centro de Farmacologia Clínica e Terapêutica Tropical, que agora fornece suporte técnico ao CFA. O país desenvolveu estruturas básicas para a realização de atividades em farmacovigilância incluindo uma unidade nacional de farmacovigilância com mandato e estrutura, funcionários designados e infraestrutura tecnológica, integrando o programa de monitorização da OMS/UMC desde 2001 (75),

No entanto, a falta de um orçamento dedicado à farmacovigilância, um boletim de segurança, formação em farmacovigilância para os trabalhadores da saúde, um mecanismo para coordenar as atividades e diretrizes de farmacovigilância ou procedimentos habituais de funcionamento tem sido um desafio para a implementação eficaz das atividades (69).

A Política Nacional Farmacêutica reconhece a necessidade de farmacovigilância e considera a vigilância pós-comercialização, um aspeto importante no registo e seleção de medicamentos. Está previsto que um centro de farmacovigilância deverá ser responsável pela identificação de fatores de risco e dos mecanismos de RAM ocorridas no país. No entanto, a Regulamentação Farmacêutica e Alimentar de 1992 não aborda a farmacovigilância e dela não consta uma seção exigindo especificamente a comunicação obrigatória ou voluntária de suspeitas de RAM (75).

Os formulários de notificação estão disponíveis na maior parte dos níveis do sistema de saúde, mas os efeitos adversos, tais como suspeita de problema de qualidade do produto, erros de

medicação e ineficácia terapêutica, raramente são relatados. A presente orientação nacional de farmacovigilância está voltada para a indústria farmacêutica e carece de elementos essenciais que deveriam estar englobados numa orientação abrangente a todos os níveis do sistema de saúde. Esses elementos incluem funções definidas e responsabilidades das partes interessadas, o objetivo do sistema de farmacovigilância e segurança de medicamentos, métodos de monitorização da segurança, incluindo tanto a notificação espontânea como a busca ativa (75). A taxa de notificações das reações adversas ainda é baixa, embora haja uma melhoria na notificação espontânea. Os desafios que se apresentam são relativos à má gestão de dados e análise de relatórios(69)(75).

Os PSP têm um quadro político e uma estrutura organizacional para a farmacovigilância. O Programa Nacional de Controle do SIDA e o Programa Nacional de Controle da Malária estão a recolher dados sobre as respostas dos doentes aos medicamentos prescritos, bem como reações adversas e falência terapêutica. Devem ser feitos esforços para reunir esses dados recolhidos regularmente e disponibilizá-los ao centro de farmacovigilância. Vários projetos de segurança médica e estudos de vigilância ativa, foram realizados e estão atualmente em curso, a maioria relacionada com a malária. Os esforços para controlar os riscos de utilizar medicamentos através das medidas regulamentares adequadas e a divulgação de informações de segurança a um vasto leque de intervenientes, incluindo o público, está ainda numa fase inicial (69)(72)(75).

Não existem canais de comunicação estabelecidos, como um boletim informativo de segurança, para divulgar periodicamente alertas de segurança ou o resultado de atividades de farmacovigilância no Gana (75).

Os próximos passos para desenvolvimento do sistema podem incluir a revisão da legislação, para tratar adequadamente a monitorização de segurança, o desenvolvimento dum orientação nacional abrangente, para melhorar a coordenação das partes interessadas, reforçar o papel da Comissão de Medicamentos e Terapêuticas (CMT) nas unidades de saúde e a implementação de intervenções para melhorar a notificação espontânea. Estas ações podem ser realizadas através do aumento da utilização do sistema de informação existente para incluir outros efeitos adversos, utilizando postos sentinela, coordenação da recolha de efeitos adversos a partir de arquivos de processos de doentes incluídos em PSP, o desenvolvimento dum processo padronizado para analisar e avaliar as questões de prioridade na segurança de medicamentos, através abordagens de ativas e utilizando os resultados de atividades de farmacovigilância para suportar a tomada de decisão (17)(69)(72)(75).

#### 1.4.3.2 Nigéria

Na Nigéria, a *National Agency for Food and Drug Administration and Control* (NAFDAC) foi criada em 1993 para proteger a saúde pública, promovendo a qualidade, segurança e eficácia dos alimentos processados, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, produtos químicos e água engarrafada (73). Existe uma legislação farmacêutica que inclui a Lei de Alimentos e Medicamentos (Cap 150 de 1990), a Lei sobre Medicamentos Contrafeitos e falsificados (Cap 73, de 1990); Decreto n.º 15, de 1993, que estabelece a agência e as competências sobre registo de fármacos e produtos relacionados (Decreto n.º 19 de 1993). A NAFDAC faz parte do Ministério Federal da Saúde e é uma agência semiautónoma com funções de regulação e controle da importação, da exportação, do fabrico, do registo, da inspeção, da divulgação, da distribuição, da venda e do uso dos produtos regulamentados. Em 2010, a NAFDAC tinha 1.500 funcionários e recebia o orçamento do Governo para os funcionários, o funcionamento e os custos de infraestrutura e assistência externa para apoiar suas atividades (74).

A Nigéria passou por várias tragédias, como resultado de medicamentos adulterados: 14 crianças morreram depois de terem sido administradas injeções de fosfato de cloroquina em 1989; 109 crianças morreram em 1990 depois de tomar xarope de paracetamol produzido com o solvente etilenoglicol e mais de 80 crianças morreram em 2008 devido à ingestão de um xarope denominado *My Pikin Baby Teething Mixture*, destinado ao alívio da gengiva na dentição, devido à contaminação de um lote com dietilenoglicol e cujo processo ainda tramita nos tribunais devido a indícios de utilização propositada em substituição da glicerina para maximizar os lucros (17)(69).

Desde 1981 têm sido feitas várias tentativas para estabelecer um programa de controle de medicamentos, com sucesso limitado devido à falta de consenso entre as partes interessadas e falta de sensibilidade para a importância da monitorização de RAM, um planeamento inadequado, competências e conhecimentos específicos limitados e a falta de envolvimento dos profissionais de saúde.

Em 2004, o Ministério da Saúde reconheceu a necessidade de estabelecer um programa funcional neste país que tem a maior população do continente e foi estabelecido um programa nacional de farmacovigilância e centro nacional de farmacovigilância (CNF) integrado na agência para que o país passe a integrar o Programa da OMS para o Controle Internacional de Medicamentos.

A autoridade integra a unidade de farmacovigilância e o Centro de Informação de Alimentos e Medicamentos (CIAM), responsável por promover o uso racional e seguro de medicamentos por meio do controlo e fornecimento de informações ao público. O mandato do CNF é claro: ter uma estrutura organizacional, serviço de informação sobre medicamentos, acesso a materiais de referência; diretrizes para a farmacovigilância dirigido aos profissionais de saúde, titulares de AIM, acompanhamento dos antimaláricos e ainda estabelecer o funcionamento do Comité Consultivo de segurança de medicamentos.

As políticas e regulamentos preveem um quadro sólido para estabelecer e fortalecer um sistema nacional de farmacovigilância. O objetivo da farmacovigilância envolve todos os efeitos adversos - problemas de qualidade do produto, RAM, erros de medicação e falência terapêutica relacionada com medicamentos, medicamentos fitoterápicos e tradicionais, vacinas e produtos biológicos, dispositivos médicos, produtos químicos e cosméticos.

O CNF complementa o programa de notificação espontânea através da incorporação de vigilância ativa para o sistema nacional de farmacovigilância, para detetar e avaliar os riscos associados com a terapia combinada à base de artemisinina, em estreita colaboração com o programa de saúde. Esforços têm sido feitos para estabelecer uma estreita colaboração com outros programas. O CNF fornece um manual de formação para profissionais de saúde do Programa Global HIV e coordena o processo em curso de estudo epidemiológico da utilização de retrovirais. Apesar de todos estes esforços e quadro político, a farmacovigilância ainda não está totalmente implementada nos PSP. A avaliação constatou que o sistema ou estrutura para recolher e dados de segurança agregados a nível central não é satisfatória, e assim sendo, a partilha de informação com o CNF é fraca.

A Nigéria tomou medidas regulatórias importantes como resultado da análise dos dados de farmacovigilância obtidos de fontes locais e externas: mudanças de rotulagem, a revogação de AIM, recolha de medicamentos, reclassificação e aplicação de práticas de gestão de risco.

Para comunicar as informações de segurança e decisões, o CNF publica boletins trimestrais, alertas de segurança e anúncios públicos no site da NAFDAC.

O sistema de farmacovigilância na Nigéria melhorou significativamente nos últimos anos mas persiste a necessidade de melhoria da coordenação entre as várias partes interessadas, incluindo os parceiros de desenvolvimento, indústria farmacêutica, instituições académicas, profissionais de saúde, os organismos profissionais e reforçar a integração da farmacovigilância nos PSP (17).

### 1.4.3.3 Senegal

A *Direction de la Pharmacie et des Laboratoires* (DPL) foi criada em 2004 junto do Ministério da Saúde e Prevenção de Doenças. A legislação prevê a regulamentação de medicamentos, matérias-primas, dispositivos médicos e cosméticos, bem como os ensaios clínicos de produtos regulamentados. A sua missão é avaliar os benefícios e os riscos associados ao uso de produtos de saúde, e garantir a implementação de diversas medidas para minimizar os riscos e avaliar e controlar o uso de produtos regulamentados. A primeira tentativa de estabelecer um programa de vigilância de medicamentos foi em 1998, pelo Ministério da Saúde, embora o programa só se tenha tornado funcional em 2009, com uma política reforçada para implementar um sistema nacional farmacovigilância sob a responsabilidade da DPL.

A DPL acompanha e coordena todas as atividades relacionadas com as questões de segurança de medicamentos a nível nacional. Colabora estreitamente com o Centro Antiveneno e sua comissão técnica é responsável pela realização da avaliação de causalidade das notificações recebidas e avaliação dos riscos dos medicamentos através da implementação de estudos epidemiológicos. A comissão técnica também apoia a Comissão Nacional de farmacovigilância, cuja missão é a de recomendar decisões do Ministro da Saúde para prevenir possíveis danos identificados através das atividades de farmacovigilância, propor investigação ou vigilância ativa para posterior investigação e promover a farmacovigilância. Os papéis e responsabilidades dos comités foram discutidos e definidos durante suas primeiras reuniões em 2010, em fase de consolidação e reforço do seu funcionamento.

Uma diretriz nacional de farmacovigilância, desenvolvida em consenso com as várias partes interessadas, fornece normas e instruções, prevê ambas as abordagens ativa e passiva; estabelece o âmbito da farmacovigilância como incluindo erros de medicação, a qualidade do produto e ineficácia do tratamento; descreve funções e responsabilidades das partes interessadas; e prevê a coordenação das atividades. A diretriz recomenda que o modelo de formulário seja preenchido por profissionais de saúde para todos os efeitos adversos e que qualquer acontecimento grave ou inesperado é relatado para o DPL num período de 24 horas. Também fornece diretrizes para a indústria farmacêutica, no sentido de relatar qualquer efeito adverso, de submeter RPS e de preparar Planos de Gestão de Risco quando solicitado pelo DPL. No entanto, o cumprimento por parte da indústria farmacêutica permanece desconhecido.

A taxa de notificação no Senegal é ainda muito baixa (10 por milhão de habitantes em 2009 e 2010). (17) A maioria das notificações é originada nos programas de imunização e da malária. As unidades de saúde, incluindo hospitais, centros médicos e centros de saúde, praticamente não submetem notificações de efeitos adversos.

A capacidade de avaliação e de comunicação de riscos continua a ser reduzida no Senegal. Apesar das fragilidades na recolha de dados que permita um procedimento sistemático de avaliação dos alertas de segurança de fontes externas e internas, em 2010, o DPL decidiu retirar do mercado vários produtos (ex.: rosiglitazona, bufexamac) na sequência das decisões regulatórias de outras agências estrangeiras, nomeadamente a EMA e ANSM (tabela 5). O DPL começou a publicar um boletim em 2011, que inclui informações médicas e as atividades da própria entidade (17).

No global, existe sistema de farmacovigilância, estrutura organizacional, enquadramento jurídico para farmacovigilância e colaboração entre as partes interessadas, tanto internacionais como nacionais. No entanto, as funções do sistema nacional de farmacovigilância para recolher, analisar e utilizar a informação de segurança dos medicamentos e a qualidade da informação precisam de ser fortalecidas.

São aspetos importantes para melhoria do sistema o envolvimento de instituições de saúde nas atividades de farmacovigilância, a incorporação de abordagens ativas de monitorização, a realização de estudos epidemiológicos, as pesquisas de qualidade do produto e estudos de utilização de medicamentos, o reforço da capacidade técnica dos comités nacionais de farmacovigilância, o estabelecimento de um processo formal para monitorizar periodicamente e avaliar os alertas de segurança de entidades reguladoras estrangeiras, a colaboração com todos os PSP, incluindo programas de TB e HIV / AIDS e o fortalecimento do fluxo de informação entre o centro de veneno e a DPL.

Em resumo,

O número de países com centros de farmacovigilância funcionais aumentou substancialmente, sendo inferior a 10 em 2000 e superior a 20 em 2015 e as atividades de farmacovigilância já estão a ser realizadas na maior parte dos países da África Subsaariana (figura 5 e 6). Contudo a falta de coordenação e de uma estratégia para incluir todos os componentes de farmacovigilância resultou numa fragmentação do sistema e na capacidade limitada de garantir a qualidade, eficácia, e segurança dos medicamentos. São necessários maiores esforços e sobretudo articular as atividades ainda dispersas para poder obter um sistema de farmacovigilância abrangente.

Um planeamento estratégico e cuidadoso que incorpore as abordagens passivas e ativas de recolha de informação, a coordenação de todas as entidades envolvidas e as suas contribuições poderão aumentar ainda mais o impacto dos sistemas. Esta estratégia deverá ser implementada gradualmente para atender as necessidades específicas de cada país e de construir eventualmente as suas próprias capacidades para garantir o desenvolvimento sustentável, incluindo o financiamento específico do governo.

Outra dimensão que é importante analisar é a relativa à realidade dos sistemas de farmacovigilância na África subsaariana à luz das orientações da OMS (27) e do respetivo sistema avaliação (79).

A OMS definiu como requisitos mínimos para ter um sistema funcional de farmacovigilância a existência de um centro nacional de farmacovigilância, a implementação de um sistema de notificação espontânea, a disponibilidade de uma base de dados nacional, o funcionamento de uma comissão técnica consultiva e uma estratégia de comunicação.

O sistema de avaliação refere ainda a necessidade de uma política, de legislação, de sistemas, estruturas e coordenação de intervenientes como elementos fundamentais à sustentabilidade. De salientar a importância de elementos de desempenho como são a capacidade de geração de sinais para minimização e prevenção de danos ao doente, a capacidade efetiva de avaliação e a gestão de riscos. Desta forma ficam estabelecidos indicadores para monitorização dos sistemas e benchmarking.

De acordo com estes requisitos e os resultados do estudo(17), os países foram classificados:



Figura 11 – Classificação de sistemas de farmacovigilância na África subsaariana

■ Grupo 1 — Países com capacidade mínima. Não existe enquadramento legal ou estrutural para a farmacovigilância nem vigilância seja ativa ou passiva. Qualquer atividade de farmacovigilância, nomeadamente recolha de dados sobre RAM no âmbito de programas de saúde ou em ambiente hospitalar é desenvolvida sem coordenação nacional. Inclui 24 países: Angola, Benin, Burquina Faso, Burundi, Camarões, Cabo Verde, Gambia, Guiné-Bissau, Libéria, Madagáscar, Maurícias, Níger, Sudão, e todos os países que não são membros do programa de monitorização da OMS exceto o Malawi.

Esta informação é importante para a relevância desta tese pois a análise comparativa feita no presente capítulo e a proposta a apresentar no capítulo 4 têm como objetivo estabelecer um sistema adequado, efetivo que permita a devida progressão em termos da avaliação de sistemas de farmacovigilância.

■ Grupo 2 — Países com estrutura básica a funcionar designadamente política e enquadramento legal para a farmacovigilância, estrutura organizacional com um mandato claro, orientações e procedimentos para as atividades, formulário de notificação e comissão técnica consultiva. As

funções e responsabilidades dos intervenientes estão identificadas mas não completamente coordenadas. A capacidade de gerar sinais e avaliar os riscos é limitada, o sistema de notificação espontânea não abrange todo o âmbito da farmacovigilância e sem abordagens ativas para implementar práticas efetivas de gestão de risco. Pertencem a este grupo 15 países— Botswana, Costa do Marfim, República Democrática do Congo, Etiópia, Mali, Ruanda, Togo, Zâmbia, Zimbabwe, Quênia, Senegal, Malawi, Moçambique, Guiné, e Serra Leoa.

■ Grupo 3 — São países com base legal e estrutura organizacional que permitem a capacidade de recolher e avaliar dados de segurança com recurso a base de dados e de analisar o risco com base numa abordagem tanto ativa como passiva. Falta, no entanto, a capacidade de gestão de risco com tomada de decisões, de desenvolver um plano de monitorização de risco e de comunicar com os diferentes intervenientes. Esta descrição corresponde à situação da Tanzânia e do Gana.

■ Grupo 4 — Países com capacidade de detetar, avaliar e prevenir problemas de segurança de medicamentos. Estes países possuem as estruturas de base, atividades de vigilância ativa e passiva e a capacidade de avaliar riscos. O resultado das atividades de farmacovigilância dão suporte às medidas regulatórias e são comunicadas a todos os intervenientes. De referir que o sistema destes países não é necessariamente ideal e é desconhecida a capacidade de sustentabilidade. Enquadram-se neste grupo a África do Sul, Namíbia e Nigéria.

É notório que a maioria dos países da região (87%) encontram-se nos grupos 1 e 2.

São de anotar alguns fatos relacionados com o desenvolvimento dos sistemas de farmacovigilância como são o PIB, a dimensão da população, as despesas com saúde, os profissionais de saúde, a dimensão do mercado farmacêutico, o número de medicamentos registados, o tempo de integração no programa internacional da OMS, a região económica e a língua oficial do país.

Esta análise descritiva não pretende identificar uma associação pois não existem evidências conclusivas nesse sentido. No entanto, evidencia-se que, tendencialmente, os países com melhor capacidade instalada (grupo 4) corresponde aos que detêm maior PIB per capita, maior população, maior número de profissionais de saúde, maior dimensão do mercado farmacêutico mas não é clara a relação com o número de anos de adesão ao programa internacional de monitorização. A despesa com saúde relativamente à fase de instalação do sistema de farmacovigilância pode indiciar o benefício decorrente ao se considerar a diminuição da média de despesa entre os países que integram os grupos 1, 2 e 3.

No que refere à análise regional, a região do sul SADC tem 2 países com um sistema de farmacovigilância completamente instalado e a região do centro EECAS apresenta um maior número de países ainda com capacidade básica. A região este EAC apresenta uma distribuição dos países por todos os grupos. Na região oeste ECOWAS, onde Cabo Verde se insere, os países apresentam na sua maioria uma capacidade básica e mínima.

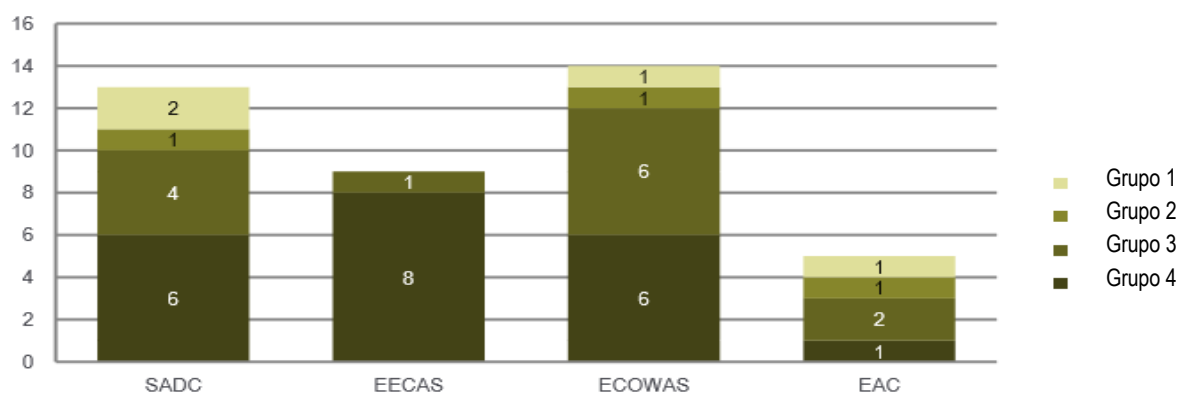


Figura 12 – Análise do sistema de farmacovigilância em função da região geográfica (17)

SADC – Comunidade de desenvolvimento da região sul africana; EECAS – Comunidade económica dos estados centro africanos; ECOWAS – Comunidade económica de países oeste africanos; EAC – Comunidade Este africana.

A questão da região geográfica está relacionada com a língua pelo que a análise confirma uma predominância de países anglófonos entre os que têm maior capacidade instalada.

#### 1.4.4 Os modelos de sistemas de farmacovigilância em países da CPLP

A questão da língua acarreta fortes laços entre as nações por estar relacionado com questões históricas, culturais e mesmo de desenvolvimento económico. Este foi o mote para a criação, em 1996, da Comunidade do Países de Língua Portuguesa (CPLP), foro multilateral privilegiado para o aprofundamento da amizade mútua e da cooperação entre os seus membros. A comunidade é integrada por Angola, Brasil, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Guiné Equatorial, Moçambique, Portugal, S. Tomé e Príncipe e Timor-Leste. De entre os diversos objetivos refletidos da declaração constitutiva, está a cooperação em todos os domínios, inclusive da saúde, ciência e tecnologia. Com este enquadramento e porque a declaração acima referida tem tido um reflexo real no desenvolvimento de Cabo Verde através de protocolos de colaboração a diversos níveis, torna-se pertinente e relevante a análise dos sistemas de farmacovigilância mais avançados neste contexto, indiscutivelmente os do Brasil e de Portugal.

#### 1.4.4.1 BRASIL

Os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relativas ao perfil de segurança de medicamentos ocorreram na década de setenta do século passado. Foram editadas algumas peças legislativas, consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da farmacovigilância pela falta de seguimento, mas um importante referencial foi a Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998, que teve como propósito “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais.

Durante as décadas de 80 e 90, a consciência sobre farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde, grupos de defesa do consumidor, centros de informação sobre medicamentos e associações de saúde do profissional (80). Em Abril de 1995, após a I reunião para a Elaboração de Estratégias para a Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina, em Buenos Aires (Argentina), organizada pela Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica-Ministério de Salud Y Ambiente de la Nación da Argentina, com o apoio da Organização Mundial da Saúde e da Organização Panamericana de Saúde, da qual participaram representantes de toda América Latina, foi nomeada uma comissão de técnicos com a finalidade de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância, com um centro coordenador ligado à então Secretaria de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde (SVS/MS) e centros regionais.

A Comissão criada pela SVS/MS que visava propor um “Sistema Nacional de Farmacoepidemiologia” (na realidade, propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância) era composta por representantes da SVS/MS, do Conselho Federal de Farmácia (integrado a partir da portaria da SVS/MS No.46 de 02/06/95), do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, da Sociedade Brasileira de Vigilância dos Medicamentos (Sobravime), do Centro de Controle de Intoxicações da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), da Associação Médica Brasileira e representante da Associação Brasileira de Médicos Assessores da Indústria Farmacêutica (Abimaif) dos quais alguns tinham participado de reuniões e cursos promovidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A comissão elaborou a “Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância” (MS, 1995) que fazia parte de um sistema maior, o Sistema Nacional de

Registro de Reações Adversas (Sinarra), que integraria as áreas de medicamentos, alimentos e agrotóxicos.

Apesar do processo ter sido interrompido devido a questões políticas, durante a década de 90, ocorreram iniciativas pioneiras em alguns estados como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, entre outros. Nesse período, destaca-se o Sistema Estadual de Farmacovigilância do Ceará, criado em novembro de 1996, a partir de um acordo estabelecido entre a Universidade Federal do Ceará e a Secretaria de Estado da Saúde do Ceará, tendo com órgão executor o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (80)(81).

Em 1999 foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, coordenado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade esta integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização.

A UFARM era responsável pela planificação, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das normas técnicas sobre vigilância de medicamentos. Uma estratégia básica da UFARM é o desenvolvimento a nível estadual com foco nas Vigilâncias Sanitárias que formarão centros estaduais (82). Em Maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial MS nº 696, de 7/5/2001, sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, responsável pela implementação e coordenação do SINFAV – Sistema Nacional de Farmacovigilância. A sua função principal é análise das informações recebidas e envio à base de dados do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. Um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de Farmacovigilância brasileiro foi a integração do Brasil em agosto de 2001 no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos enquanto 62º membro oficial (80)(83).

A proposta inicial da UFARM envolvia a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, hospitais sentinela e médicos sentinela. A UFARM optou por iniciar a construção do SINFAV com a implantação de hospitais sentinelas que é uma “rede nacional constituída por cem grandes hospitais, motivada para a notificação de efeitos adversos a produtos de saúde, incluindo a tecnovigilância, a hemovigilância, a vigilância de biocidas e infecção hospitalar, além da área de farmacovigilância que visa monitorizar a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados a nível hospitalar, além de promover o uso racional de medicamentos. É importante destacar que a ANVISA fornece subsídios financeiros e apoio

técnico-científico para o desenvolvimento das atividades acima mencionadas nos hospitais pertencentes à rede.

Paralelamente, a ANVISA promoveu um projeto chamado Farmácias Notificadoras, que pretendeu ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com a Vigilância Sanitária e o Conselho Regional de Farmácia de cada Estado, estimulando o desenvolvimento de ações de saúde em farmácias e drogarias. Com essa nova postura, a farmácia torna-se o elo entre a população e o Governo, no que se refere a atividades de farmacovigilância, nomeadamente para os medicamentos usados em ambulatório.

Atividades de farmacovigilância, fazendo recurso da terminologia em uso no Brasil, centram-se em torno de sistema de notificação voluntária, hospitais sentinelas e vigilâncias sanitárias estaduais.

#### Notificação Voluntária

Estas notificações consistem na recolha e comunicação de reações indesejáveis e suspeitas de eventos manifestadas após a utilização dos medicamentos, efetuado por via eletrónica através do site da ANVISA ou através do formulário para um centro de farmacovigilância.

Os elementos fundamentais desta metodologia são: (i) aquisição de dados, (ii) análise destes dados, (iii) retorno dos resultados aos interessados e, quando necessário, (iv) alerta sobre o uso dos medicamentos (80).

Quanto à responsabilidade de encaminhamento da notificação voluntária, no Brasil, está estabelecida para todos os profissionais de saúde, assim como para os doentes. No entanto, as notificações dos doentes, devem ser validadas pelo profissional de saúde que também deve incentivar a continuidade de notificações.

#### Hospitais Sentinelas

Devido à dificuldade de se obter notificação de reações adversas, com impacto no sistema de farmacovigilância pelo facto da notificação espontânea não atingir o volume e grau de confiança desejável, o projeto Hospitais Sentinelas foi criado para obter informação qualificada, enquanto criava um meio intra-hospitalar favorável ao desenvolvimento de atividades de vigilância sanitária, o que resultou em ganhos significativos de qualidade para os serviços e doentes.

#### 1.4.4.2 PORTUGAL

Em 1957, no distrito de Castelo Branco, ocorreram alguns casos fatais associados ao consumo de um antibiótico por crianças, o que originou a publicação de legislação (Lei 41448/57) que condicionava a autorização de introdução de novos medicamentos no mercado à sua prévia avaliação. Naquela época foi uma legislação pioneira a nível europeu (2).

No entanto, a importância atribuída à segurança dos medicamentos não teve a continuidade esperada, não acompanhando nas décadas seguintes o movimento que, sob a égide da OMS e na sequência do desastre da talidomida, conduziu à implementação dos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância, anteriormente referido.

Até aos finais da década de 80, a farmacovigilância ainda não havia sido implementada em Portugal. Somente após a entrada de Portugal para a Comunidade Económica Europeia (CEE), em 1986, foram criadas condições para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Assim, o Estatuto do Medicamento aprovado pelo Decreto-Lei 72/91, de 8 de fevereiro, transpõe Diretivas comunitárias sobre a aprovação, comparticipação, controle de qualidade e fabricação de medicamentos, cria a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, refere pela primeira vez num diploma legal a Farmacovigilância e estabelece, no seu artigo 94.º, que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde, devem comunicar à Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamento”, criando um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) (84).

O despacho normativo nº 107/92, de 27 de junho, anuncia a criação do SNF, bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) que na sua primeira fase recolhia a informação proveniente dos titulares de autorização de introdução de medicamentos no mercado, dos médicos prescritores, os quais, em meio hospitalar, se articulariam com os respetivos serviços farmacêuticos.

O Decreto-Lei 353/93 extingue a Direcção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e cria o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed), organismo central do Ministério da Saúde, que vai reunir todas as funções inerentes ao medicamento, e integrar o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), o qual visa continuar a implementação do SNF. Neste período inicia-se a divulgação do Sistema junto dos profissionais de saúde e são elaboradas as primeiras “Normas

de Notificação para a Indústria Farmacêutica” visando promover a notificação de reações adversas.

A constatação do reduzido número de notificações enviado ao SNF, que até 1997 foi sempre inferior a 300 por ano, originou um conjunto de alterações estruturais visando a descentralização do Sistema, expressas na Portaria nº 605/99, com a criação das Unidades Regionais de Farmacovigilância, aproximando-se dos profissionais de saúde, envolvendo as universidades pelas suas competências técnicas e científicas, difundindo o sistema e promovendo a notificação (85).

Esta Portaria definiu novos objetivos e funções para o Sistema, agora designado por Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano, e estabeleceu a sua nova organização. O Centro Nacional de Farmacovigilância passou a ser designado por Serviço de Farmacovigilância do Infarmed, foram criadas as Unidades Regionais de Farmacovigilância e os Delegados de Farmacovigilância, que são profissionais de saúde a quem compete divulgar o Sistema junto das estruturas prestadoras de cuidados de saúde a que pertençam e promover a notificação de reações adversas. A descentralização do SNF vai-se efetivando com a progressiva criação, a partir de 2000, de Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) nas diversas Regiões de Saúde de Portugal Continental, nomeadamente as Unidades de Farmacovigilância do Norte, do Centro, de Lisboa e Vale do Tejo e do Sul. Estas Unidades são entidades com autonomia técnica e administrativa, estão sediadas nas diversas regiões, geralmente em Instituições Universitárias de Ensino e/ou Investigação em Saúde, exercendo a sua atividade em estreita colaboração com o Infarmed, com o qual celebram protocolos de colaboração ou contractos de prestação de serviços. Compete às URF, a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de RAM da sua área de influência regional, incluindo a determinação do nexo de causalidade. Têm também como função divulgar e promover, nas áreas geográficas que lhes são adstritas, atividades de farmacovigilância e apresentar propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do Sistema.

Em 2003 é publicado novo Regulamento Interno do Infarmed (Portaria nº 271/03) que reestrutura o Sistema. Este é agora constituído pelo Departamento de Farmacovigilância do Infarmed, que coordena toda a atividade de farmacovigilância através da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) e integra as Unidades Regionais de Farmacovigilância; os Delegados de Farmacovigilância, os Profissionais de Saúde; os Serviços de Saúde e os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos.

Devido à necessidade de transpor para o quadro jurídico de Portugal as normas de acordo com a Diretiva nº 2011/83/CE, de 6 de novembro, da Comunidade Europeia, de unificar e agrupar a legislação da área do medicamento de uso humano e de modo a transpor a legislação comunitária sobre a matéria, é aprovado o designado Estatuto do Medicamento pelo Decreto-Lei 176/2006, de 30 de agosto, Este diploma agregou a legislação dispersa existente no contexto do medicamento e constituiu a base da regulamentação do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano até julho de 2012, data em que é adotada nova legislação emanada de nova diretiva comunitária.

Aquele diploma legal, no artigo nº 167, enuncia como objetivos do Sistema: recolher, avaliar e divulgar toda a informação útil sobre as suspeitas de RAM, recolher e avaliar a informação transmitida, identificar, o mais precocemente possível, as RAM, examinar e analisar, mediante o processamento da informação e dos dados recolhidos, a possível existência de uma relação de causalidade, estabelecer os métodos mais adequados de obtenção de dados sobre as RAM, avaliar sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da análise da relação entre o benefício e o risco, tendo em vista a necessidade de adoção de medidas de segurança, participar na elaboração das normas técnico-científicas de utilização de medicamentos e desencadear ações para reduzir os seus riscos, coligir e analisar dados sobre o consumo de medicamentos, tendo em vista a identificação de situações de utilização inadequada ou abusiva, com possível impacto na avaliação dos respetivos benefícios e riscos (86).

Também estabelece que o Sistema tem por função recolher, avaliar e divulgar a informação sobre as suspeitas de RAM que lhe são dadas a conhecer, nos termos previstos no regime jurídico dos ensaios clínicos realizados com medicamentos em seres humanos, bem como as relativas a medicamentos objeto de autorização de utilização especial ou excecional.

O estatuto do medicamento refere que todas as reações adversas e suspeitas de RAM graves ou de RAM inesperadas devem ser notificadas às unidades regionais ou ao Infarmed por parte dos profissionais de saúde, estando definido que RAM grave é aquela que provoca a morte, que coloca a vida em risco, que motiva ou prolonga hospitalização, que motiva incapacidade e/ ou que provoca anomalia congénita e que a RAM inesperadas é aquela que não estão referidas no resumo das características do respetivo medicamento.

Ao abrigo da legislação nacional e da comunidade europeia, também a indústria farmacêutica tem responsabilidades acrescidas na notificação de RAM.

São ainda atribuídas ao Infarmed as seguintes funções: definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e bases de dados do Sistema de Farmacovigilância; validar a informação contida nas bases de dados de reações adversas; colaborar com os centros nacionais de Farmacovigilância de outros países, em particular com os dos Estados-Membros da União Europeia, com a Agência e a OMS procedendo à troca de informação com os diversos organismos internacionais na área da Farmacovigilância.

No contexto nacional, foi criada pelo Infarmed, em 2004, uma base de dados para registo das reações adversas notificadas ao Sistema, designada por SVIG (Sistema Português de Farmacovigilância).

No âmbito internacional, o Sistema de Farmacovigilância está conectado com a VigiBase uma base de dados mundial de reações adversas criada em 1968 pela OMS e que é continuamente atualizada e mantida pelo *Uppsala Monitoring Centre* e com a Base de Dados da EMEA, hoje EMA, a *Eudravigilance Data Base Management System*, criada em dezembro de 2001, para registo de reações adversas dos medicamentos comercializados na União Europeia.

A vigilância dos medicamentos baseia-se sobretudo na notificação espontânea de RAM efetuada pelos profissionais de saúde à Autoridade Nacional, através de preenchimento de formulário *on-line* ou em suporte de papel (enviado por correio, fax ou e-mail) ou ainda através de telefone.

A nova estrutura do Sistema de Farmacovigilância, cuja descentralização se iniciou em 2000 com a criação das Unidades Regionais de Farmacovigilância e dos Delegados de Farmacovigilância, proporcionou uma maior proximidade e interação entre os notificadores e o Sistema contribuindo para a sua divulgação e para um aumento progressivo da notificação anual com o número de notificações em 2011 a quadruplicar relativamente a 2000, o que representa uma inequívoca melhoria do Sistema.

O sistema de notificação espontânea de suspeita de RAM apresenta diversas vantagens, constituindo um recurso efetivo para a deteção de RAM, sendo primeiramente designado para a deteção precoce de RAM raras ou inesperadas, permitindo a geração de sinais de alerta que, posteriormente deverão ser testados estudos epidemiológicos subsequentes (84).

No entanto, importa recordar que uma das limitações dos Sistemas de Farmacovigilância baseados na notificação espontânea, consiste no facto da incidência de reações adversas ser subestimada, como consequência da sua subnotificação. Na verdade, alguns autores sugerem que nestes Sistemas de Vigilância serão reportadas às Autoridades Sanitárias não mais de 10% dos casos ocorridos (2).

A partir de julho de 2012, entrou em vigor a nova legislação europeia de farmacovigilância, a Diretiva 2010/84/EU e o Regulamento 1235/2010, publicados no final de 2010 e que irão trazer grandes alterações ao atual Sistema de Farmacovigilância, com o objetivo de prevenir, reduzir a probabilidade ou minimizar a gravidade da ocorrência de uma reação adversa a medicamento, e de fortalecer a proteção da saúde pública e a transparência para os cidadãos.

A nova legislação europeia em farmacovigilância, em vigor desde julho de 2012, analisada no capítulo 1.4.1, acarreta uma série de alterações entre as quais se salienta a exigência de planos de gestão de risco para todos os novos pedidos de AIM, o reforço do papel da comissão de avaliação do risco em farmacovigilância, a previsão de estudos de segurança e eficácia pós autorização, a divulgação do sumário do plano de gestão de risco, a monitorização da efetividade do plano na minimização do risco e a notificação por parte do consumidor.

Entre as diversas alterações assumem maior relevância o facto de os doentes passarem a ser potenciais notificadores, bem como a maior abrangência do conceito de RAM, incluindo agora também os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, de uso *off label*, abusivo ou indevido do medicamento e ainda da sua inefetividade.

Todas as RAM deverão ser notificadas, independentemente da sua gravidade e serem ou não esperadas. O processo de notificação torna-se mais simples, pois os utentes e os profissionais de saúde terão ao seu dispor um portal *on line*, denominado Portal RAM (Portal de Submissão Eletrónica de Reações Adversas de Medicamentos).

A AIM de medicamentos fica agora condicionada à apresentação de um plano de gestão de risco, o qual deve apresentar as atividades e medidas de farmacovigilância destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos associados ao seu uso.

Esta nova Diretiva confere ainda uma base legal para que as autoridades sanitárias possam requerer estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado visando avaliar o seu perfil de eficácia e de segurança, ou a efetividade das medidas de gestão de risco instituídas, bem como solicitar monitorização adicional para medicamentos específicos.

É ainda exigida a criação de portais nacionais de medicamentos na Web, em ligação ao portal europeu, que permitam divulgar junto de prescritores, utilizadores e da comunidade em geral a informação pertinente, nomeadamente os resumos das características do medicamento, o folheto informativo, os relatórios de avaliação, os resumos de planos de gestão de risco, bem como as diferentes formas de notificação de suspeitas de RAM às autoridades competentes pelos profissionais de saúde e pelos doentes, incluindo a notificação online.

Espera-se que estas alterações contribuam para promover a notificação, melhorar a qualidade da informação e a eficiência da gestão dos processos operacionais da Direção de Gestão de Risco do Medicamento e das Unidades Regionais de Farmacovigilância, otimizando assim a monitorização da segurança e efetividade dos medicamentos.

Da análise descritiva feita ao longo deste capítulo salientam-se elementos de convergência, mas também diferenças entre os sistemas de farmacovigilância das diferentes regiões e países que são fundamentalmente resultado de opções políticas, decisões com base técnica e científica e adaptação a circunstâncias e especificidades de cada contexto.

Parece merecer consenso que, independentemente do modelo a implementar, são aspetos importantes a revisão, melhoria e desenvolvimento de sistemas operacionais tornando-os mais eficientes, a melhoria da comunicação, a facilitação da deteção precoce de problemas de segurança de medicamentos e o desenvolvimento de estudos de caracterização, teste de hipóteses e aferição de impacto de medidas adotadas.

Não menos importante, é a disponibilização dos recursos necessários, nomeadamente recursos humanos com competências clínicas, científicas e administrativas e recursos financeiros adequados para o desenvolvimento sustentável das atividades acima descritas.

Decorre então a necessidade de, para delineamento de uma proposta adaptada à realidade de Cabo Verde, objetivo desta tese trabalho, se proceder à caracterização do país pelo que esse será o conteúdo do próximo capítulo.

## **CAPITULO 2 - Cabo Verde: aspetos relevantes para apresentação de uma proposta de modelo de farmacovigilância**

A análise comparativa feita no capítulo anterior permite verificar a estrutura de sistemas de farmacovigilância em diferentes regiões com diversas realidades socioeconómicas e culturais, permitindo identificar aspetos fundamentais a ter em consideração na proposta de um sistema de farmacovigilância para Cabo Verde. Tendo então caracterizado algumas das mais importantes realidades a nível global, importa agora caracterizar a realidade cabo-verdiana para que a proposta de sistema a elaborar possa atender a especificidades, condicionalismos e condicionantes próprias do país, sempre com o pano de fundo da harmonização técnico-científica.

### **2.1 O país: generalidades e determinantes para a saúde pública**

Cabo Verde é um país insular, territorialmente pequeno (4033 km<sup>2</sup>), integra dez ilhas e vários ilhéus, caracterizado por uma morfologia repartida entre situações de relevo bastante acentuado e terras baixas. O país possui uma zona económica exclusiva de cerca de 700 mil km<sup>2</sup> com uma localização geográfica estratégica entre os continentes africano, europeu e americano que tem determinado em grande medida o seu percurso e as suas opções, e que certamente continuará a ter suma preponderância para o seu futuro, apesar da manifesta carência de recursos naturais acentuada pelo processo de desertificação da zona do Sahel.

O país tem um clima tropical árido, com uma estação das chuvas e uma estação das secas, sendo esta última cada vez mais pronunciada que torna a produção agrícola extremamente deficitária. De acordo com o censo de 2010 do Instituto Nacional de Estatística (INE) de Cabo Verde, a população residente no país no ano de 2010 era 491.683, com uma taxa de urbanização de 61,8%, uma repartição por sexo quase paritária (50,5% do sexo feminino) e o tamanho médio das famílias de 4,2 pessoas por agregado familiar. A idade média é de 26,8 anos, sendo a população jovem (menos de 25 anos) 54,5% do total e 31,7% da população são crianças menores de 15 anos de idade (87).

Em 1990, a população residente de Cabo Verde era de 341.491 habitantes, dos quais 52% eram mulheres e 48% homens, com uma taxa de urbanização de 44%, resultando assim num aumento total da população residente de 44% num período de 20 anos, tendo a população crescido na década de noventa numa média de 2,4% e na última década, numa média de 1,2%. Este

decréscimo da velocidade de crescimento está estreitamente relacionado com a evolução decrescente do índice sintético de fecundidade, tendo passado de 5,5 em 1990 para 4,0 em 2000 e 2,87 (valor projetado) em 2010 e coexiste com o aumento da população com 70 ou mais anos (3,3% para 4,2% e 6,4% no mesmo período) (88).

A pirâmide etária é, portanto, típica de países menos desenvolvidos em que a base é consideravelmente mais larga, representando uma população jovem, mas a comparação entre 2000 e 2010 permite identificar os reflexos do decréscimo da velocidade de crescimento e do aumento da esperança de vida através de um estreitamento da base e alargamento nas faixas etárias superiores.

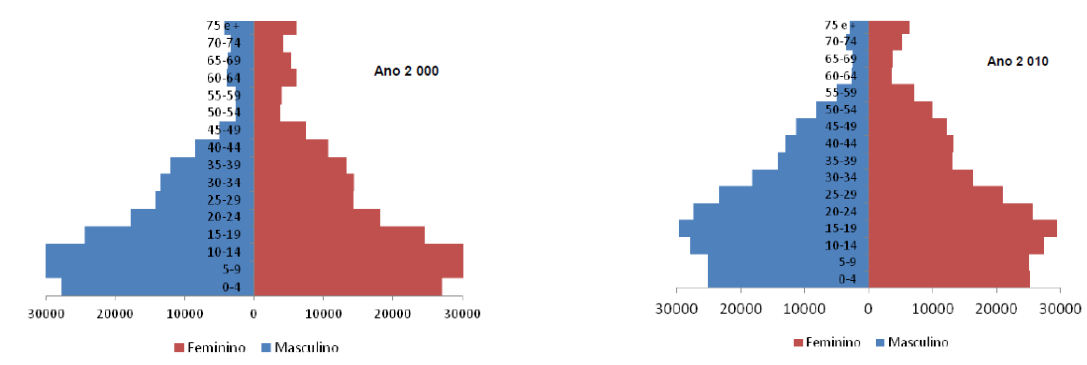


Figura 13 – Pirâmide etária de Cabo Verde, Fonte: INE, Censo 2000 e Censo 2010 (87)

O quadro demográfico cabo-verdiano é marcado por fenómenos importantes nomeadamente uma forte taxa de emigração para vários países, sobretudo da Europa e América referindo-se que entre 2000 a 2010, aproximadamente 19 mil cabo-verdianos emigraram do país, a tendência para o aumento da concentração populacional nos centros urbanos Praia (capital de Cabo Verde) e Mindelo, num processo de urbanização intensa sem as infraestruturas adequadas, com consequências para a proteção da saúde pública, o aumento da população de emigrantes correspondendo a 2,9% da população residente sendo 71,9% de países da costa ocidental africana e a existência de população flutuante devido ao fluxo relacionado com o turismo que representa um número a ter em conta nos processos de planificação para a prestação de cuidados de saúde (87).

O índice de desenvolvimento humano de Cabo Verde, em 2013, foi de 0,636, ocupando o lugar 123 entre 187 países e integrando o grupo de desenvolvimento humano médio. É de salientar que entre 2000 e 2013, o país teve um aumento de 11,0% neste indicador e, entre outros indicadores a serem apresentados na secção seguinte, Cabo Verde tem já uma esperança de vida ao nascer de 75,1 anos (89).

No que refere aos indicadores macroeconómicos e financeiros, o Produto Interno Bruto (PIB) vinha apresentando um crescimento gradual ao longo dos últimos anos sendo um dos melhores na região africana mas dada a sua elevada integração com a região do Euro, as crises da dívida soberana e bancária na região contagiaram a economia nacional via balança de pagamentos, com a redução dos influxos do investimento direto estrangeiro (desde 2009), das exportações de bens, da ajuda pública ao desenvolvimento e das remessas dos emigrantes para apoio familiar e para investimento. As suas fragilidades endógenas, consubstanciadas, entre outros factores, na ainda fraca capacidade produtiva, economia pouco diversificada, elevados constrangimentos organizacionais e infraestruturais além de elevada rigidez laboral, contribuíram para ampliar o efeito de contágio da crise europeia. O PIB *per capita* em 2013 foi de 2.692 dólares americanos, o crescimento de 0,5%, inflação de 1,5% e o desemprego permaneceu em níveis superiores a 16,4%. As finanças públicas continuaram a apresentar um défice elevado e a dívida pública prosseguiu com uma trajetória ascendente quer em termos nominais como em relação ao PIB (90)(91).

O país está fortemente dependente do suporte de doadores para o funcionamento da sua economia, que torna a situação macroeconómica difícil e uma balança de pagamento deficitária. As questões relativas ao abastecimento de produtos essenciais e o funcionamento dos respetivos mercados são também um enorme desafio, considerado a insularidade, a dispersão territorial, os poucos recursos, a liberalização económica e a diminuição das ajudas internacionais.

Acresce que a posição dos consumidores no mercado nacional apresenta ainda profundas fraquezas, com realce para a prevalência de situações monopolistas, a produção ou importação de bens inseguros ou de qualidade abaixo do normal, a insuficiência das medidas de prevenção ou de controlo a montante do mercado, como seja o controlo da qualidade e do grau de segurança dos produtos e a fraca consciência e movimento de consumidores organizados.

O Governo da República de Cabo Verde solicitou a adesão à Organização Mundial do Comércio em Novembro de 1999 e, através da Resolução nº 73/VII/2008, de 19 de Junho, a Assembleia Nacional aprovou para ratificação, o Protocolo de Adesão de Cabo Verde à Organização Mundial do Comércio. De referir que do relatório de adesão à OMC consta a Empresa Pública de Abastecimento de Produtos Farmacêuticos – Emprofac - como uma das empresas estatais colocadas em lista para privatização mas pensa-se que o impacto não será significativo desde que o quadro de regulação do sector farmacêutico esteja devidamente consolidado.

Cabo Verde mostra cada vez mais interesse em estreitar os laços de cooperação com a União Europeia e, em especial, com as regiões ultraperiféricas (RUP) da União Europeia, situadas no Atlântico Norte. Com efeito, Cabo Verde constitui, juntamente com as ilhas europeias dos Açores, Madeira e Canárias, o conjunto designado Macaronésia, onde desde sempre se foram tecendo ligações históricas, culturais, linguísticas e de complementaridade, que caracterizam ainda hoje as suas relações e a sua cooperação.

Assim, a parceria especial destina-se a reforçar a concertação e a convergência das políticas entre ambas as partes e responde a outros interesses comuns, com especial relevo em matéria de segurança e desenvolvimento.

O plano de ação para a parceria especial articula-se em torno de seis pilares dos quais, neste contexto interessa referir o da Convergência técnica e normativa onde o Governo identificou o sector farmacêutico como uma das áreas prioritárias.

O País regista sucessos no seu crescimento económico e no desenvolvimento humano, factos que contribuíram para que, apesar de ter sido considerado um país inviável em 1975, as Nações Unidas tivessem aprovado a resolução visando graduá-lo à categoria de país de rendimento médio, a partir de 2008. Para isso terão contribuído um conjunto de políticas económicas que favoreceram um crescimento progressivo de investimentos públicos e privados que vêm contribuindo para uma redução paulatina dos níveis da pobreza, assim como de políticas sociais que sustentam uma evolução favorável dos indicadores económicos e sociais.

Cabo Verde satisfaz dois dos três critérios de graduação, a saber, o do nível de rendimento *per capita* e o do índice do capital humano. O terceiro critério refere-se ao índice de vulnerabilidade económica, relativamente ao qual Cabo Verde se mantém muito aquém do limiar de saída, ressaltando um nível de vulnerabilidade superior ao de certos países em período de conflito ou pós-conflito.

Essas vulnerabilidades e entraves estruturais resultam de uma economia com fraca expressão, pouco diversificada e fortemente dependente de fatores externos tais como a Ajuda Pública ao Desenvolvimento (APD) e as remessas da sua comunidade na Diáspora, de uma localização geográfica propícia às vulnerabilidades ambientais, com uma estação pluviosa fraca e irregular, de uma insularidade fragmentada sobre dez ilhas, que acarretam consequências significativas

sobre os custos das infraestruturas de base e dos serviços essenciais e de uma vulnerabilidade de segurança emergente com implicações sérias aos níveis orçamental e institucional.

De facto, a localização geo-estratégica do país no cruzamento dos continentes africano, europeu e americano e a extensão do litoral e da zona económica exclusiva, tornam Cabo Verde deveras exposto às novas ameaças tais como o tráfico de medicamentos falsificados, de droga, de seres humanos, a imigração ilegal e a criminalidade transnacional.

Não obstante o progresso verificado nos últimos anos, e decorrente da vulnerabilidade económica acima identificada, as necessidades de consumo continuarão a ser satisfeitas fundamentalmente através de importações, isto por causa da fragilidade da base produtiva nacional, aspetos que iremos abordar no capítulo 2.3.2.

Uma política de fronteiras abertas e a liberalização do mercado exigem novas e adicionais responsabilidades por parte de autoridades competentes e dos operadores económicos no mercado. A realçar também a necessidade de uma monitorização eficaz do mercado, particularmente no tocante a produtos essenciais, mormente quando esteja em causa a saúde dos cidadãos.

No contexto desta tese importa identificar os fatores determinantes do perfil sanitário do país e saúde da população. Face aos limitados recursos naturais, a população é tida como a principal riqueza do país, o que justifica a importância que é atribuída aos sistemas da educação e da saúde. Para a saúde, o orçamento corresponde a 8,8% do PIB. A saúde é considerada como uma prioridade e um fator do desenvolvimento sendo a evolução dos seus principais indicadores a sustentação para que Cabo Verde tenha sido avaliado como de desenvolvimento médio em detrimento do grupo países menos avançados a que sempre pertencera. Contudo, insuficiências na coordenação e colaboração intersectoriais e no financiamento do sector têm entravado a execução de programas de desenvolvimento, em geral, e de programas de saúde em particular.

A importância da educação como fator determinante e também condicionante advém do facto desta constituir um investimento para produzir dividendos a longo prazo. A evolução da educação em Cabo Verde revela progressos importantes tendo a maioria das crianças acesso à escola com probabilidade de acesso no 1º ano de 99,8% e no 6º ano de 87,5%. A taxa de alfabetização é de 82,8%, a alfabetização juvenil (entre 15 e 24 anos) é de 96,9%. O número médio de anos de estudo é de 5,7 e a repartição do nível de estudo identifica 43%, 31,2%, 1% e

5,1% nos níveis básico, secundário, curso médio e superior, respetivamente. De acordo com o Relatório do estado do sistema educativo de 2011, a esperança de vida escolar atinge os 10,6 anos, em termos comparativos, superior à média Africana (7,8 anos) (87)(92).

A contribuição mais importante para o PIB de Cabo Verde vem do sector terciário ou de serviços entre os quais se destaca o sector turístico (91). A pobreza ocupa um lugar importante entre os fatores determinantes e condicionantes do nível de saúde, tendo em conta as suas múltiplas causas e manifestações ligadas à alimentação, habitação, saneamento básico, meio ambiente, trabalho, rendimento, educação, transporte, lazer e acesso aos bens e serviços essenciais.

Pelas suas características geográficas e climáticas, Cabo Verde é permanentemente confrontado com um grave défice de recursos hídricos, com efeitos críticos sobre o abastecimento de água, a produção alimentar e o saneamento básico. Outros determinantes da saúde incluem 50% da população com acesso a água canalizada, 81,1% com eletricidade, 66% tem acesso a fossa séptica ou rede de esgotos apesar de só 35,3% a usar para evacuação de águas residuais (87).

O facto de Cabo Verde ser um arquipélago a que acresce a dispersão em localidades remotas e de difícil acesso condiciona o desenvolvimento do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e interfere com a organização e prestação de cuidados de qualidade. Torna-se necessário assumir custos elevados para a existência de boas estradas e de meios de transportes aéreos e marítimos regulares e economicamente acessíveis à maioria das populações, como elementos fundamentais para o acesso às instituições de saúde e a evacuação rápida e segura de doentes. Deve assinalar-se que, sobre um fundo de seca persistente, há por vezes catástrofes provocadas por chuvas abundantes com inundações, perdas de vidas humanas e prejuízos graves na agricultura. Ainda, a origem vulcânica do arquipélago, a existência de um vulcão ativo embora com longos períodos de acalmia, constituem riscos de catástrofes naturais a tomar em conta como se constatou em dezembro de 2014, com a erupção do vulcão da ilha do Fogo.

## 2.2 Caracterização da saúde da população

Em Cabo Verde, a saúde representa cerca de 9% do Orçamento Geral do Estado (OGE) (93). O aumento da esperança de vida e a redução da mortalidade, em particular a infantil, figuram entre os fatores que determinaram a ascensão do índice de desenvolvimento humano e a saída de Cabo Verde, em 2008, do grupo dos países menos avançados (PMA) (94).

Constata-se que a taxa de mortalidade geral do país teve uma evolução positiva nos últimos anos, passando de 6,0 por mil, para 5,4 por mil, 5,1 por mil e 4,9 por mil em 2001, 2006, 2011 e 2013, respetivamente. Entre 2004 e 2013 a mortalidade infantil sofreu uma redução, tendo passado de 23,9 para 21,4 por mil nados vivos. Esta evolução positiva fica ainda mais acentuada ao se considerar que em 1995 a mortalidade infantil era de 56,2 por mil nados vivos e a taxa de mortalidade infantil para menores de 5 anos era de 74,6 por mil. Este último, a mortalidade entre menores de cinco anos passa a 28,6‰ em 2004 e a 23,6‰ em 2013 (93)(95).

A mortalidade materna, cuja taxa evoluiu de 69,1 para 17,3 mortes por cem mil nados vivos (NV) na década de 1995 e 2005, tem uma evolução negativa com 37,9 mortes por cem mil nados vivos em 2013 e ocorre, em grande parte, nos hospitais do país onde persistem insuficiências na prestação de cuidados obstétricos de base e de urgência (93)(95).

A taxa de cobertura de primeira consulta do pré-natal passou de 86,5% em 2007 para 90,9% em 2011 e 94,7% em 2013. A média de consultas por grávida passou de 4,1 em 2007 para 4,4 em 2011 mantendo-se o mesmo número para 2013. Ainda com relação à saúde materna e infantil, quantos aos partos assistidos por profissionais de saúde qualificados a taxa de cobertura foi de 98,7% em 2011 mas sofre uma evolução negativa para 92,3% em 2013 enquanto que se mantém a evolução positiva no que respeita as consultas pós-natais que passaram de 39,2% em 2007 para 44,3% em 2011 e 48,8% em 2013 (93)(95).

De uma maneira geral, existe uma evolução positiva para os indicadores de saúde relativos à saúde materna e infantil. No entanto, a mortalidade materna (37,9 por cem mil) e a perinatal (25,5 por cem mil) em 2013 indicam a persistência de problemas de organização e funcionamento dos serviços para uma resposta efetiva aos problemas ligados à gravidez e ao parto. Identificado este problema como uma prioridade de intervenção, em resultado de diversas intervenções do Ministério da Saúde, são de registar melhorias nomeadamente em relação às taxas de 2011 que foram de 48,4 e 26,3 por cem mil, para a mortalidade materna e perinatal, respetivamente (93)(95).

A evolução dos indicadores de saúde mostra que Cabo Verde se encontra numa fase de transição epidemiológica, caracterizada pela coexistência de uma incidência significativa de doenças infetocontagiosas, típicas de países pouco desenvolvidos e uma ocorrência crescente de doenças não transmissíveis e degenerativas, tais como os acidentes vasculares cerebrais, os tumores e as doenças do aparelho circulatório, ou de traumatismos, entre as principais causas de mortalidade, impondo novos desafios para o Serviço Nacional de Saúde.

Destas, as primeiras causas identificadas são as doenças do aparelho circulatório, que quase duplicaram entre 2005 e 2013 passando de 324 óbitos e uma taxa de 67,8 por cem mil habitantes, para 699 óbitos correspondentes a uma taxa de 136,5 por cem mil habitantes. Em 2013, foram também principais causas de morte os tumores malignos (69,9 por cem mil habitantes), sintomas mal definidos (46,1 por cem mil habitantes), as afeções respiratórias (51,2 por cem mil habitantes), as causas infecciosas e parasitárias (38,5 por cem mil habitantes) e as afeções perinatais (29,1 por cem mil habitantes) (93)(95).

Apesar das intervenções, nomeadamente no reforço da rede de atenção primária para despiste de fatores de risco e de campanhas de informação para promover mudança de atitude e a adoção de hábitos de vida saudável, desenvolvidas, por exemplo, em torno do combate ao alcoolismo, ao tabagismo, ao sedentarismo, ainda não é evidente uma evolução positiva nos indicadores de mortalidade das doenças não transmissíveis, mantendo-se as doenças do aparelho circulatório como a primeira causa de óbitos nos últimos 10 anos (96), sendo superior a taxa de mortalidade nas mulheres em relação aos homens, com valores em 2013 de 139,2 por cem mil habitantes e 133,7 por cem mil habitantes, respetivamente.

Na Política Nacional de Saúde (PNS) e depois no Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (PNDS), foram considerados prioritários por um lado os problemas de saúde de mais elevada prevalência ou com maiores potencialidades epidémicas e, por outro, aqueles que irão exigir do SNS uma atenção particular por estarem em vias de erradicação/eliminação (93)(97)(98).

A infeção pelo VIH/SIDA é uma epidemia de baixa prevalência (0,8%) (99) mas cuja evolução entre 2002 e 2013 é tendencialmente crescente. Em 2013, a taxa de deteção do VIH foi de 87,3 por cem mil habitantes contra 48,2 por cem mil habitantes, em 2005. A taxa de mortalidade situou-se em 16,4 por cem mil habitantes em 2013 (84 óbitos), contra 14,0 por cem mil habitantes, em 2005 e registaram-se 140 novos casos de pessoas com SIDA. As outras infeções sexualmente

transmitidas, pese embora a existência de subnotificação, apresentam uma prevalência elevada (93)(95).

A tuberculose, com taxas de incidência a situarem-se em índices relativamente elevados, 55,6 por cem mil habitantes em 2013 e taxa de mortalidade específica por tuberculose de 2,9 por cem mil habitantes, constitui ainda um problema de saúde da população (93)(95).

A taxa de cobertura vacinal é dos grandes ganhos obtidos para a saúde da população sendo, em 2013, as taxas de cobertura relativas à vacina do sarampo e de BCG de 90,7% e 94%, respetivamente. Importa referir que este indicador merece alguma atenção considerando que se nota um decréscimo de cobertura em relação às mesmas taxas obtidas em 2011 que eram 96,6% e 99,2% (93)(95).

No quadro da luta integrada contra as doenças transmitidas por vetores e problemas de saúde associados ao meio ambiente, o paludismo, apesar da baixa endemicidade, com uma transmissão sazonal, predominantemente na Ilha de Santiago, implica uma intervenção para manter a meta de pré-eliminação e atingir a de eliminação até 2020 (93). São a considerar os novos riscos no controlo desta doença, decorrentes dos projetos em curso de melhoria das bacias hidrográficas, como a construção de barragens e ainda do dengue cuja primeira epidemia ocorreu no quarto trimestre 2009 com 21.137 casos, 174 casos de febre hemorrágica da dengue e quatro óbitos. Em 2010, foram ainda registados 382 casos de dengue maioritariamente no 1º trimestre, embora sem óbitos e em 2013 foram apenas identificados 2 casos (95)(98). Considerando que existe, em certas ilhas, o vetor da febre-amarela e da dengue, *Aedes aegypti*, e tendo em conta os frequentes contatos com países onde essas doenças são endémicas, tornou-se necessário reforçar medidas de vigilância.

No que toca a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares, tem grande relevância neste âmbito referir que estas são a primeira causa de óbitos na população com idade superior a 50 anos e na faixa etária dos 30 a 39 anos ocupam já um lugar importante entre as principais causas de óbito. A hipertensão arterial é um fator de risco específico que vem assumindo um peso considerável, responsável em 2013 por 46 óbitos a que corresponde uma taxa de 6,6%(95)(98).

Apesar de não serem ainda conhecidas as taxas da frequência da insuficiência renal crónica, existem dados que indiciam a sua importância para o sistema nacional de saúde, nomeadamente através de um levantamento realizado em 2004-2005, no Hospital Agostinho Neto, um dos dois hospitais centrais do país, que revelou cerca de 40 casos registados em 18 meses. Desde então, verificou-se uma incidência de 20 a 30 casos por ano que eram evacuados para hemodiálise, até 2013 em que é montado o serviço nesse mesmo hospital (98).

A Diabetes mellitus constitui um dos maiores problemas de saúde em Cabo Verde, com elevado custo social e financeiro às famílias e ao país. É a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores, a terceira causa de cegueira adquirida, uma das principais causas de insuficiência renal crónica, um dos fatores de risco maior para as doenças cardiovasculares e motivo importante de internamentos por descompensação aguda (98).

A situação atual da nutrição é caracterizada por uma fase de transição denominada de “duplo fardo da malnutrição” onde se sobrepõem as doenças de malnutrição por carência e por excesso e por isso, uma dupla preocupação de saúde pública. A situação deve-se, entre outros fatores, à vulnerabilidade e dependência alimentar do exterior por um lado, e à persistência de maus hábitos alimentares e estilos de vida. No que refere a prevalência da malnutrição existe uma diminuição da malnutrição crónica e aguda. A malnutrição crónica em menores de 5 anos evoluiu de 16,2% em 1994 (100) para 15% em 2006 e para 9,7% em 2009 (101). A malnutrição aguda aumentou de 5,6% em 1994 para 7% em 2006, mas observou-se uma diminuição acentuada para 2,6% em 2009 (94). O inquérito sobre prevalência da anemia e fatores associados, em crianças menores de 10 anos, mostra que, em 2009, mais da metade das crianças entre 0 e 5 anos tinham algum grau de anemia (52,4%). Este é um avanço se comparado com os números de 1996 que apontavam 70,4% das crianças nesta faixa etária. De realçar que 19% das mães que tiveram filhos em 2009 tinham anemia gestacional contra 42% observado num estudo realizado em 1992. A desnutrição crónica, que afetava 16% da população entre 0 e 5 anos em 1994, diminuiu para 9,7% em 2009. A mesma tendência é apresentada para a desnutrição aguda que caiu de 6% para 2,6% (98). Segundo o Inquérito Demográfico e de Saúde (IDRS) II 59,6% das crianças com menos de seis meses de idade estavam a fazer amamentação exclusiva em 2005. No entanto, é de se ter em conta que o aleitamento materno não exclusivo, em Cabo Verde, é praticado pela grande

maioria das mulheres até aos 15 meses. Foi criado em 2011 o Banco de Leite Humano no Hospital Agostinho Neto, um dos dois hospitais centrais do país (99).

Como foi referido na descrição dos indicadores de saúde, os tumores malignos são a segunda causa de morte no país, tendo sido responsável, em 2013 por 358 óbitos e 174 evacuações e sendo atualmente a primeira causa de evacuação de doentes para o exterior, com todo o impacto social e económico que acarreta. Em 2013, as cinco principais causas de óbitos por tumores foram estômago (11,5%), esófago (10,1%), próstata (8,9%), brônquios e pulmões (8,7%), útero (8,1%) e outros tumores digestivos (6,7%) (95)(96).

A transição epidemiológica em que o país se encontra diminuiu o peso das doenças infecciosas e parasitárias na mortalidade geral. No entanto, é de reter que, no que toca às causas de óbito nas crianças menores de cinco anos, estas ainda se destacam juntamente com as infeções respiratórias agudas (93).

A toxicodependência é um grave problema de saúde pública, com destaque para o alcoolismo, o tabagismo e consumo de outras drogas. O alcoolismo, para além de doença em si, constitui um fator de risco para várias doenças crónicas e representa um drama para a sociedade cabo-verdiana pelas consequências de mortes e incapacidades por acidentes de trânsito, agressões, violência doméstica, absentismo ou incapacidade para o trabalho, entre outros. O consumo perigoso (40-60mg/dia para homens e 20-40mg/dia para mulheres) de álcool é de 6,35% entre os homens e 2,4% nas mulheres na faixa etária dos 25 a 64 anos de idade. O consumo nocivo, com valores > 60 mg/dia para homens e > 40mg/dia para as mulheres, é de 2,9% entre os homens e 0,2% nas mulheres. (98). O tabagismo constitui outro fator de risco importante para muitas doenças crónicas com destaque para as doenças cardiovasculares, pulmonares e tumores (93).

As doenças alérgicas, nomeadamente a asma brônquica, a alergia nasosinusal, a urticária aguda e crónica, a conjuntivite alérgica, a alergia alimentar, a alergia medicamentosa e as dermatites atópicas, têm vindo a aumentar no país, tanto em termos da incidência e da prevalência como da gravidade. Não existem dados sistematizados sobre estas patologias mas entre este conjunto de patologias respiratórias, a asma brônquica ocupa um lugar de destaque (96).

A saúde ocular em relação aos quais não existem estudos recentes mas que o Censo de 2010 quantifica: 0,23% da população são pessoas cegas (1.115 pessoas); 2,55% têm muita dificuldade em ver (12.529 pessoas) e 10,45% tem alguma dificuldade em ver (51.377 pessoas) (87).

A saúde oral revela-se um problema de saúde pública quer porque a cárie dentária é disseminada, sobretudo entre as crianças em idade escolar, quer pela elevada prevalência das periodontopatias, afetando quase todos os grupos etários e camadas sociais sem contar, obviamente com manifestações orais de doenças sistémicas e traumatismos maxilo-faciais (98). Na caracterização da saúde da população, outras informações relevantes prendem-se com a prevalência contraceptiva que passou de 28,6% em 2007 para 37,1% em 2013 e a criação de Bancos de Sangue nos 3 Hospitais Regionais (95).

Resumindo, pode-se dizer que o estado de saúde da população cabo-verdiana caracteriza-se por uma diminuição gradual das doenças transmissíveis que, no entanto, ainda persistem e por tendência crescente no que respeita às doenças crónicas não transmissíveis onde se destacam as doenças do foro cardiovascular, com tónica sobre a hipertensão arterial, os acidentes vasculares cerebrais, as doenças isquémicas do miocárdio, cardiopatias reumáticas e congénitas, causas frequentes de evacuações para o exterior, as doenças metabólicas como diabetes, os tumores, nomeadamente do foro digestivo. As evacuações entre as ilhas e para o exterior, constituem uma prestação terciária de cuidados de saúde decorrente das insuficiências dos serviços de saúde e correspondem a um peso social e financeiro grande.

## **2.3 O Sistema Nacional de Saúde**

Do sistema nacional de saúde fazem parte integrante a política de saúde e a política farmacêutica, suas estratégias de intervenção assim como a organização dos respetivos sectores. As duas vertentes serão neste capítulo separadas, opção que pretende apenas facilitar a leitura e consulta.

### **2.3.1 Política Nacional de Saúde e sua implementação**

O Sistema de Saúde cabo-verdiano tem ancoragem nos modelos de Estado de bem-estar social. Com efeito, o direito à saúde encontra-se constitucionalmente consagrado (artigo 70º), bem como à proteção social (artigo 69º), incumbindo ao Estado garantir esse direito e pode ser considerado como sendo universal e tendencialmente gratuito. A promoção da saúde é vista como um investimento estratégico considerando que tem um forte impacto no desenvolvimento económico e social do país, bem com um fator que influencia o grau de desigualdade entre os cidadãos (102).

Cabo Verde está dividido administrativamente em concelhos ou municípios, onde estão implantados os órgãos desconcentrados do SNS. A exiguidade das populações da quase totalidade dos municípios levou a configurar a ideia de região sanitária para materialização do conceito de distrito sanitário da OMS e garantia do processo de descentralização do sistema previsto na reforma do sector em curso (97).

O SNS cresceu entre 1975 e esta data para atingir um patamar de qualidade e assegurar a disponibilidade de cuidados de saúde para todos, incluindo o acesso aos medicamentos essenciais e a prestação de cuidados gratuitos para grupos específicos, nomeadamente mães, crianças e doentes crónicos.

De entre os instrumentos reitores para a intervenção na área da saúde é de salientar a Política Nacional de Saúde (PNS)(93). Ao estabelecer a visão nacional do desenvolvimento sanitário, a finalidade, os princípios orientadores e as prioridades a médio e longo prazos, a PNS estabelece um quadro claro para a melhoria contínua, servindo de referência à organização do Sistema Nacional de Saúde (SNS), aos seus objetivos, estratégias e planos de desenvolvimento como se constata pelo Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (97) (98).

A visão de desenvolvimento plasmado no documento que aprova a PNS é de garantir a saúde da população cabo-verdiana construindo um serviço nacional de saúde universalmente acessível,

eficaz e equânime. Esta visão pressupõe, como desafio importante, controlar as doenças associadas à pobreza, à exclusão e à ignorância bem como as emergentes que caracterizam a transição epidemiológica do país, assumindo-se a saúde, ao mesmo tempo, como parte integrante e fator importante do desenvolvimento do país. A PNS reconhece a natureza social das prestações de cuidados de saúde, enquanto fator de desenvolvimento, de justiça social e de luta contra a pobreza (93).

Em termos mais específicos, a PNS estabelece um sistema de serviços de saúde sustentável, tendo como estrutura basilar um Centro de Saúde, destinado a cobrir progressivamente uma população de 15.000 até 8.000 habitantes, a quem oferece um conjunto de cuidados essenciais de atenção primária de qualidade, para assegurar a eficácia e eficiência das prestações feitas por uma equipa técnica adequada. Outros elementos são a atenção hospitalar, organizada em dois níveis, o regional e o nacional, estando este último vocacionado para a prestação de cuidados mais complexos e a reorganização da atenção primária e secundária nos aglomerados populacionais com maior concentração, nomeadamente, nas cidades da Praia e Mindelo que agregam cerca de 25% dos residentes no país (97).

Cabe aos serviços de saúde satisfazer as necessidades dos utentes e prestar cuidados de qualidade e acessíveis, de forma contínua, junto dos indivíduos e suas famílias.

Em última instância, a visão é de institucionalização de um sistema integral de prestação de cuidados nas áreas clínicas e de saúde pública, assegurado por uma maior motivação dos profissionais, melhores condições de trabalho e mais justa e racional afectação dos recursos humanos.

Os valores e princípios estruturantes da materialização da visão acima descrita estão inscritos na Constituição da República (102) e decorrem também da subscrição de diversos convénios e das estratégias internacionais adotadas, nomeadamente, pela Organização Mundial da Saúde. A Constituição, no seu artigo 70º, aponta a todos os cidadãos o dever de defender a saúde e de a promover, independentemente da sua condição económica, reconhecendo o valor da participação da população no desenvolvimento da saúde e da aproximação dos serviços das comunidades. Preconiza, ainda no quadro dos direitos sociais, garantir a grupos específicos da população uma particular atenção à sua saúde como é o caso das crianças e dos adolescentes, nos artigos 73º e 74º, para alcançarem um desenvolvimento integral [29], a prioridade no atendimento aos idosos nos serviços públicos previsto no artigo 76º e a promoção da integração dos portadores de deficiência como previsto no artigo 75º (102).

O exercício da iniciativa privada é livre, no quadro definido pela Constituição, de acordo com a redação do artigo 67º que, ademais, reconhece essa iniciativa no sector da saúde como forma de aumentar e diversificar o acesso da população a cuidados de saúde de qualidade.

Como princípios que fundamentam a visão do desenvolvimento sanitário inscrevem-se: a solidariedade, a equidade no acesso e na utilização dos serviços de saúde, a ética, a identidade cultural, a igualdade entre os sexos, na tomada de decisões e utilização dos serviços de saúde (97).

A PNS defende os princípios da universalidade da cobertura em todos os níveis de prestação de cuidados de saúde; a integralidade na prestação, entendida como conjunto articulado de ações e serviços promocionais, preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema e a racionalização técnica e rentabilização dos recursos afetados a cada nível de intervenção (93).

Os princípios orientadores que caracterizam a organização do SNS são a descentralização político-administrativa e técnica em direção aos níveis municipal como a porta de entrada do sistema e regional, enquanto unidade funcional fundamental da gestão e prestação de cuidados integrados, a hierarquização da rede dos serviços de saúde, a capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de atendimento, a utilização de critérios epidemiológicos e estatísticos para o estabelecimento de prioridades, a afetação de recursos e a orientação programática em cada nível, a complementaridade entre o sector privado e o público, e a comparticipação da população nos custos da saúde, diretamente ou através das instituições de previdência social, escalonada em função do nível de rendimentos de cada agregado familiar (93).

A PNS tem por objetivo geral estabelecer o quadro de referência e as orientações estratégicas que conduzirão à reforma do sector da saúde em Cabo Verde no horizonte 2020, para alcançar uma série de objetivos específicos, entre os quais resolver os problemas prioritários de saúde que afligem a população cabo-verdiana, desenvolvendo atividades preventivas e curativas para controlo das principais doenças e promovendo hábitos e estilos de vida saudáveis. Para tal será necessário reestruturar e pôr a funcionar um sistema de saúde de qualidade, harmonizado, com normas e procedimentos de funcionamento que respondam com eficácia às expectativas da população, que utilize com eficiência os recursos afetados a cada nível e que promovam ainda uma concertação entre as políticas públicas para o desenvolvimento. A regulamentação, a fiscalização e o incentivo do sector privado da saúde, será uma abordagem incontornável para

poder dar resposta às necessidades de assistência sanitária da população incluindo as que se preveem aumentar devido ao incremento do turismo. Numa ótica de eficiência e de sustentabilidade do sistema nacional de saúde será necessário desenvolver uma capacidade nacional de promoção e de articulação de parcerias para a saúde de forma a rentabilizar a participação do cidadão, das empresas, das organizações não governamentais, nacionais ou estrangeiras e da cooperação internacional (93).

O Serviço Nacional de Saúde, em Cabo Verde, compreende a nível central os serviços e organismos que assistem o Ministro na formulação e gestão, tanto de políticas como de planos nacionais, no exercício da função de regulação do SNS e na avaliação do desempenho. Ainda a esse nível existem órgãos consultivos como o Conselho do Ministério da Saúde, o Conselho Nacional de Saúde e a Comissão Nacional de Medicamentos, e órgãos sob tutela ou superintendência como o Centro Nacional de Desenvolvimento Sanitário [CNDS] agora Instituto de Saúde Pública, as Coordenações das Regiões Sanitárias, as Escolas de Enfermagem e os Hospitais Centrais (103).

A organização dos serviços está estabelecida de forma a melhorar o acesso das populações aos cuidados de saúde através do aumento da capacidade de intervenção administrativa e técnica do nível central e do seu suporte às estruturas locais, através do reforço do desempenho técnico e administrativo das delegacias de saúde, promovendo a descentralização dos recursos e das competências para o nível municipal e a criação de regiões sanitárias definindo claramente a sua natureza, âmbito, competências, atribuições e relações hierárquicas. Pretende-se de igual modo reestruturar os programas de saúde pública de forma a promover a execução na periferia, integrada nas atividades das delegacias de saúde. Paralelamente ao esforço de descentralização existe uma aposta na diferenciação da capacidade técnica e dos níveis de intervenção, bem como a sua complementaridade, para a assunção plena da função do nível terciário e da função de referência nacional. Com esse objetivo se estabeleceu a organização de uma rede de centros de saúde nos dois maiores centros urbanos (Praia e Mindelo) para a prestação duma atenção primária e a reestruturação da prestação dos cuidados secundários nos hospitais centrais aí sedeados. No que respeita à implementação, previu-se a definição das normas e padrões de funcionamento, procedimentos e linhas gerais de referência, assim como a promoção da terciarização e da privatização de serviços a serem acompanhados da criação de um programa de garantia de qualidade dos cuidados de saúde.

O setor privado é identificado como parceiro na melhoria da prestação dos cuidados de saúde e parte integrante do Serviço Nacional de Saúde mas carece de maior efetividade pendente do reforço e atualização de legislação que regule o exercício da atividade privada em saúde, da intensificação da inspeção e fiscalização pelo Estado do exercício privado em saúde e da elaboração de códigos deontológicos e éticos. Depende ainda do estabelecimento de mecanismos de complementaridade entre os sectores público e privado, da adoção de convenções que permitam a troca de serviços e a disponibilização de maior variedade de cuidados de saúde à população e da criação de mecanismos legais e de incentivos que encorajem a prática privada em saúde de forma auto-sustentada (93).

A organização do Serviço Nacional de Saúde é feita em três níveis em que cada um dos níveis possui duas linhas de intervenção: uma de gestão e outra de prestação de cuidados de saúde: municipal, regional e central ou de referência nacional (93).

#### a) Nível Municipal

Corresponde à divisão administrativa do país em concelhos e constitui o lugar privilegiado para prestar um conjunto de cuidados essenciais de atenção primária. O nível municipal constitui a porta de entrada do Serviço Nacional de Saúde, onde o Estado implementa os princípios da cobertura universal e da equidade no acesso aos cuidados de saúde.

A linha de gestão é garantida pela delegacia de Saúde, constituída por uma equipa técnica chefiada pelo delegado de Saúde, médico com uma formação teórico-prática específica em gestão sanitária. Essa direção responde por todas as ações de saúde a serem executadas numa forma integrada, em todo o território sob a sua jurisdição.

Cada delegacia de Saúde dispõe, pelo menos, de um centro de saúde (CS), unidade prestadora de cuidados de atenção primária, de proteção e promoção da saúde, de prevenção e tratamento da doença, de recuperação da saúde, quer nas próprias instalações quer através de deslocamentos da equipa às diversas comunidades e estruturas inframunicipais. Os casos mais complexos são referenciados para o hospital regional da área de que faz parte. A criação dos CS obedece a vários critérios com destaque para o demográfico, o geográfico, o técnico e o político-administrativo. A delegacia de saúde administra ainda dois tipos de estruturas de nível inframunicipal: Posto Sanitário e Unidade Sanitária de Base, a serem reestruturados como extensões dos CS.

#### b) Nível regional

Este nível agrupa e reorganiza estruturas sanitárias de municípios próximos ou localizados numa ilha, para configurar o conceito de distrito sanitário, reforçar o princípio da descentralização e prestar cuidados de atenção secundária e hospitalar a esse nível

O nível regional, supra municipal, designado de região sanitária, resulta da integração de estruturas sanitárias de municípios próximos, vocacionado para uma prestação de cuidados secundários e hospitalares, num equilíbrio entre recursos disponibilizados, rentabilidade técnica e económica e critérios demográficos (104). Este nível tem um patamar técnico suficiente para abordar com eficácia problemas de saúde mais complexos, do ponto de vista de diagnóstico, tratamento e seguimento. A direção da região sanitária tem, predominantemente, um carácter de coordenação e de materialização da descentralização do sistema de saúde, de reorientação do modelo assistencial prevalente e de busca de equilíbrio entre a atenção primária e a secundária assumindo atribuições de organização e de gestão.

Na linha da prestação de cuidados, a função fundamental da região sanitária assenta sobre a possibilidade de oferta de cuidados hospitalares secundários numa gama maior e de melhor qualidade, em complementaridade à atenção primária. Assenta ainda sobre a coordenação de um conjunto de unidades de saúde, hierarquizadas em função da complexidade dos cuidados a prestar o qual inclui os Centros de Saúde do nível municipal e o Hospital Regional.

#### c) Nível Central

Organizado para garantir a prestação de cuidados de atenção terciária, incluindo a função hospitalar diferenciada. De abrangência nacional, é representado pelo Ministério da Saúde e seus órgãos de direção. As atribuições genéricas asseguradas pela administração central da saúde incluem a definição e condução da política geral e sectorial de saúde a nível nacional, a promoção da equidade na distribuição dos recursos, a cooperação técnica e condução das ações intersectoriais a nível nacional e da cooperação externa em saúde e a formulação de modelos assistenciais de qualidade com base na promoção da saúde, na prevenção de riscos e de doenças e na reorganização da atenção médica individual.

A nível central, os Hospitais Centrais correspondem ao nível terciário, vocacionados para prestar cuidados diferenciados, de nível terciário e subsidiariamente os de nível secundário para os municípios onde estão implantados e na evacuação de doentes que ultrapassem a sua

capacidade de resposta. Estes hospitais são instituições públicas de regime especial, dotados de órgãos, serviços e património próprio e de autonomia administrativa e financeira. Os hospitais centrais assumem um papel fundamental na prestação de serviços de saúde e como referência no processo de descentralização.

A descentralização do SNS faz-se através das delegacias de saúde cuja circunscrição coincide com o Concelho ou Município, base da divisão administrativa do país e que representa o nível primário. A Política Nacional de Saúde (93) prevê a criação de Regiões Sanitárias como entidades descentralizadas de administração e prestação de cuidados de saúde que representam o nível secundário, pela reunião de um certo número de delegacias de saúde contíguas, tendo os Hospitais Regionais como as estruturas de referência em termos de maior complexidade de resposta. A primeira, a “Região Sanitária de Santiago Norte”, foi criada através do Decreto-Lei nº. 58/2006, de 26 de dezembro, com uma cobertura correspondente aos municípios de Santa Catarina, Santa Cruz, São Lourenço dos Órgãos, São Miguel, São Salvador do Mundo e Tarrafal, cuja população representa 48,8% da população da ilha de Santiago e 27,2% do país (87).

As ações e intervenções de saúde estão organizadas em programas para responder às necessidades prioritárias das populações e obedecer a critérios de racionalidade. Os serviços de cuidados primários de saúde procuram ser funcionalmente acessíveis, disponíveis e polivalentes prestando ao mesmo tempo cuidados promocionais, preventivos, curativos, reabilitativos e sociais (93).

Os programas de saúde pública estão agrupados e coordenados segundo afinidades de objetivos, a população servida ou os problemas prioritários, organizados em linhas funcionais para garantir o apoio técnico e normativo, a supervisão e a avaliação, às estruturas dos diferentes níveis do SNS na implementação de atividades concernentes às doenças transmissíveis prioritárias e doenças não transmissíveis(93).

Estão incluídas nas doenças com vigilância as infeções de transmissão sexual, a tuberculose, a poliomielite, o paludismo, a lepra e outras doenças transmissíveis com potencial epidémico como cólera, disenteria bacteriana, meningite, síndrome respiratório agudo severo e outras emergentes ou que se tornaram negligenciáveis em consequência da seca prolongada no país (helminthíases intestinais; schistosomíases; filaríase linfática ou elefantíase), na medida em que elas pesam pouco nas estatísticas de morbilidade e mortalidade, mas que podem reaparecer com

as obras de retenção das águas das chuvas previstas na política de valorização das bacias hidrográficas (97).

No que refere às doenças não transmissíveis estão priorizadas as doenças cardiovasculares incluindo a hipertensão arterial, cardiopatias isquémicas e os acidentes vasculares cerebrais, a insuficiência renal crónica, diabetes, tumores malignos, particularmente gástricos e do foro genital e traumatismos diversos, cuja incidência e prevalência não estão ainda integralmente quantificadas mas cujos programas põem a tónica nas atividades de proteção e de prevenção (93).

Outras situações que implicam monitorização e medidas prendem-se com o estado nutricional, a saúde mental, o tabagismo e o alcoolismo. Este assume particular relevo pela importância do consumo abusivo do álcool em Cabo Verde, praticamente sem fronteiras de classes sociais nem de grupos etários, a partir da adolescência, e pelas consequências dramáticas do alcoolismo traduzidas na incapacidade de trabalho, na violência doméstica e nas mortes por acidentes rodoviários (97).

As doenças alérgicas e a cegueira são incluídas devido ao aumento significativo da incidência, da prevalência e da gravidade das doenças alérgicas e pelos elevados riscos de cegueira que obrigam a mobilizar as condições para o combate eficaz à cegueira evitável ou suscetível de tratamento seguro (93).

Num país com estrutura populacional tão jovem a priorização da saúde reprodutiva e familiar (SR) é incontornável. A política de saúde reprodutiva preconizada pelo Estado é implementada fundamentalmente através do Programa de Saúde reprodutiva, cujas atividades se integram na ação das diversas estruturas e diversos níveis do Serviço Nacional da Saúde. Os centros de saúde reprodutiva assumem atividades de cuidados promocionais, preventivos e curativos específicos na área da atenção integral à saúde da mulher [AISM] e da atenção integral às doenças da infância [AIDI], a elaboração e divulgação das normas técnicas da AISM/AIDI/SR, a supervisão técnica das atividades realizadas pelos centros de saúde localizados nas regiões sanitárias, a gestão das tecnologias de saúde de suporte ao programa onde se incluem os métodos contraceptivos e a organização de formação contínua (99).

Os progressos na melhoria da saúde exigem uma firmeza da ação política, uma ampla participação e uma ação sustentada de sensibilização e promoção da saúde.

Para a consecução dessas medidas foi criado Centro Nacional de Desenvolvimento Sanitário (CNDS), como órgão central de execução da política de promoção da saúde depois transformado em Instituto de Saúde Pública (ISP) com maior autonomia e reforço das funções. De entre as atribuições, destaca-se a de elaborar uma política de promoção da saúde e de intervenção sobre os determinantes da saúde.

Para resumir o que foi caracterizado até agora sobre a oferta de cuidados de saúde, será importante salientar que o serviço de atenção primária é o ponto de entrada do sistema e a interface da comunicação entre o serviço, o utente e o Estado. Os serviços de atenção primária recebem os utentes, identificam as suas necessidades e atendem-nas em conformidade, seja localmente, seja referindo-os para serviços mais diferenciados nos níveis secundário e terciário, dão continuidade às intervenções, seguem a evolução e avaliam repetidamente o conjunto de problemas do utente. De forma complementar, a assistência hospitalar é oferecida em dois níveis, o da atenção de nível secundário no hospital regional e o da atenção de nível terciário no hospital central (97).

As estratégias de oferta de cuidados de saúde assentam, entre outros elementos, numa prática integrada de prestação de cuidados de saúde através de atividades de proteção e de promoção da saúde, de prevenção, de tratamento da doença e de programas de saúde pública.

Um aspeto fundamental para análise de qualquer sistema de saúde é o da sustentabilidade financeira. Neste particular não se poderia fugir à regra, tendo em consideração estarmos perante um país de poucos recursos, onde quase todas as intervenções na área da saúde são prioritárias, reforçado pelo âmbito desta tese de apresentação de uma proposta de sistema de farmacovigilância, exequível para as condições específicas de Cabo Verde. O preceituado constitucional obriga o Estado a garantir as condições para assegurar o direito à saúde e pressupõe que seja assumido com fundos do Tesouro Público (102). Mas decorre também da Constituição e das leis, nomeadamente da Lei de Bases de Saúde o dever do cidadão participar nos custos da sua saúde, diretamente ou por intermédio de instituições de segurança social e seguradoras, sem que esse princípio ponha em causa o direito à saúde (103). O desafio de aumentar os recursos financeiros para fazer face ao constante aumento dos custos da saúde e manter o nível de investimento está a implicar a revisão das contribuições do Estado, da Segurança Social e dos parceiros externos e, por outro lado, a procura de novas fontes, a começar pela comparticipação do cidadão e a mobilização da parceria interna.

Outro fator crítico é o do desenvolvimento de recursos humanos. O Ministério de Saúde ocupa, em termos de efetivos de profissionais, o 2º lugar na administração pública a seguir ao Ministério da Educação e o peso das despesas com o pessoal, no orçamento, representou 66% das despesas de funcionamento em 2012. O rácio por 10.000 habitantes evoluiu positivamente, sendo em 2013 de 6,1 médicos, 1,24 farmacêuticos e 12,65 enfermeiros (105). Os recursos humanos são reconhecidos como elemento primordial no desenvolvimento de atividades de saúde pelo que foi elaborado um Plano Estratégico de Desenvolvimento de Recursos Humanos 2015-2010.

Em termos de instituições prestadoras de cuidados, o SNS possui 2 hospitais centrais, 3 hospitais regionais, 1 policlínica (Sal), 39 centros de saúde, 5 centros de saúde reprodutiva, 2 centros de saúde mental, 34 postos sanitários, 113 unidades sanitárias de base. O sector privado conta com 33 farmácias, 6 postos de venda de medicamentos, 67 consultórios médicos, 47 consultórios de estomatologia/odontologia, 16 laboratórios de análises clínicas, 7 centros de fisioterapia e 5 postos de enfermagem (95).

Os recursos afetos às atividades de saúde são sempre escassos e com limitadas perspetivas de aumento para acompanhar a atualização de tecnologias de saúde. Daí a obrigatoriedade duma gestão criteriosa na afetação descentralizada dos recursos tecnológicos e a necessidade duma prévia ponderação de critérios quanto às vantagens e inconvenientes entre a concentração ou dispersão dos mesmos, relativamente à qualidade dos serviços prestados. A introdução progressiva de novas tecnologias na administração das instituições sanitárias e na gestão dos respetivos recursos, incluindo a informatização, a telemedicina e outros instrumentos, está a ser promovida e aplicada para agilização dos serviços e facilitação do acesso aos mesmos pelos utentes. A descentralização da prestação pressupõe que no pacote essencial de cuidados de saúde estivesse incluída a oferta de serviços complementares de diagnóstico e tratamento laboratorial. A disponibilidade permanente de medicamentos essenciais, seguros, de qualidade e a um preço acessível, para suportar as atividades de saúde que respondam ao perfil epidemiológico do país, é indispensável para o funcionamento do SNS e para melhoria do estado de saúde da população. Para garantir essa disponibilidade, têm sido implementadas algumas das medidas identificadas na Política Farmacêutica Nacional. Uma análise mais detalhada será apresentada no capítulo seguinte com a caracterização do sector farmacêutico (capítulo 2.3.2).

O conhecimento sistematizado e organizado do que se passa no SNS exige um sistema de informação sanitária que, conjugando os subsistemas de estatística sanitária, vigilância epidemiológica e as informações sobre o funcionamento do sistema, se constitua num instrumento de gestão para a melhoria do desempenho do SNS, facilitando a gestão dos processos dos utentes, a gestão das unidades de saúde e a gestão do serviço nacional de saúde, seja no nível nacional, onde as informações são necessárias para sustentar a elaboração de políticas e a planificação estratégica, seja no nível da região sanitária, onde a informação deve contribuir para o apoio técnico e logístico à coordenação e desenvolvimento harmonioso das unidades englobadas e como base para a planificação a médio termo. Para tal se tem trabalhado no sentido da adoção e implementação gradual da Política Nacional de Informação Sanitária(104).

A parceria é um dos elementos chave das intervenções em Saúde Pública, visa a otimização da utilização dos recursos e a plena inclusão da saúde no processo de desenvolvimento e está a ser preparado para um quadro de parcerias público-privado. O sector privado constitui um elemento importante do SNS e tende a assumir o seu papel complementar na oferta de cuidados de saúde. Com suporte legal a partir de 1989 desenvolveu-se, essencialmente nos centros urbanos da Praia e Mindelo, pela criação de gabinetes de consultas médicas e de estomatologia, laboratórios de análises clínicas, gabinetes de fisioterapia e farmácias particulares. A quase totalidade dos profissionais do sector privado da saúde encontra-se em regime de acumulação de trabalho com os serviços públicos. Na área de meios complementares de diagnóstico, a parceria público privada ainda não foi instrumentalizada.

Do quanto foi caracterizado até agora, importa referir que o Governo é o principal responsável pela execução da Política Nacional de Saúde, pela mobilização dos recursos necessários à sua realização, pela definição de procedimentos de gestão rigorosa e pela cooperação bilateral e multilateral e é igualmente responsável pela mobilização dos parceiros internos privilegiados, entre os quais autarquias locais, associações profissionais e ONGs.

A Política Nacional de Saúde é implementada através de Planos Nacionais de Desenvolvimento Sanitário (PNDS) quinquenais que, desenvolvendo os eixos estratégicos retidos, equacionam os elementos essenciais para um desenvolvimento harmonioso do sector. Os PNDS são, por sua vez, traduzidos em planos anuais de atividade a serem implementados nos diferentes níveis da

pirâmide sanitária. Estes planos de desenvolvimento são elaborados com a participação de representantes de todos os intervenientes no setor da saúde, compreendendo, naturalmente os setores do Estado com influência na saúde, as organizações da sociedade civil e de defesa dos utentes.

Assim, em termos generalistas podem-se considerar como pontos fortes, a democratização e descentralização do SNS, aliada à confiança dos doadores no funcionamento do sistema que assim mantêm projetos de financiamento que têm sido estruturantes.

### **2.3.2 Política Farmacêutica Nacional e sua implementação**

No contexto da presente tese de construção de um modelo de sistema de farmacovigilância adaptado às condições específicas do país, entende-se que a caracterização do setor farmacêutico com a identificação dos intervenientes e a descrição das estratégias de intervenção devem ser apresentados como parte integrante do sistema de saúde.

A política farmacêutica nacional foi aprovada pela Resolução nº 16/2003, de 28 de julho. Apesar de desatualizada e já em fase adiantada de revisão, continua a ser o instrumento reitor disponível no que se refere às prioridades de intervenção.

São objetivos da Política Farmacêutica dotar o país dum quadro jurídico revisto e atualizado, rever regularmente a Lista Nacional de Medicamentos (LNM), para adequá-la às condições concretas do país no que toca ao perfil sanitário e assegurar o aprovisionamento regular do mercado com medicamentos de qualidade, seguros, eficazes e a preços acessíveis. A mesma política prevê o suporte e desenvolvimento da função reguladora, através da regulamentação e supervisão do setor e o incentivo do desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional para assegurar uma autonomia progressiva do aprovisionamento da maior parte dos medicamentos da LNM. Estão também previstas intervenções relativas à formação contínua dos técnicos de saúde do sector e a informação ao público com enfoque no uso racional de medicamentos (106). No que se refere à regulamentação, foi feita a revisão de legislação com intuito de clarificar, reforçar e completar o quadro jurídico que abranja todas as atividades do sector. A discussão, iniciada em 2006, em torno do figurino institucional, das entidades reguladoras e respetivas atribuições só começa a ter resultados a nível de decisões a partir de 2012, com a publicação da lei de Entidades Reguladoras Independentes, nova orgânica do Ministério da Saúde e Estatutos da Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares (ARFA). A

descrição do funcionamento do setor referindo o ponto de situação da implementação desta política será abordada com a descrição dos intervenientes.

A LNM acima referida é um instrumento previsto na PFN, baseada em recomendações da OMS, elaborada por denominação comum internacional (DCI), indica também a dose e a forma farmacêutica. Criada em 1980, tem em conta aspetos tais como as prioridades de saúde, a racionalização do acesso a medicamentos, a promoção do uso racional dos mesmos e pretende indiretamente promover um maior controlo do medicamento importado num contexto em que não estava estabelecido o processo de autorização de introdução no mercado de medicamento (AIM). A atualização da LNM é feita pela Comissão Nacional de Medicamentos, um órgão consultivo cujos membros são nomeados pelo Ministro da Saúde, constituído por médicos e farmacêuticos, que representam os diferentes intervenientes no setor, mas cujo funcionamento apresenta lacunas no que respeita à periodicidade de reuniões e critérios de seleção das DCI a incluir ou eliminar da LNM.

No que toca à vertente da garantia de abastecimento promovida pela PFN, é de salientar que a importação de medicamentos ronda os 70% das necessidades nacionais havendo necessidade de melhorar o sistema de aquisição, que apresenta fragilidades referentes ao acesso, seja na vertente de garantia de abastecimento, como na de melhores preços. Para este último quesito, considera-se importante a promoção da importação e utilização de medicamentos genéricos, pelo que se implementaram medidas, passíveis de reforço, nomeadamente a legislação sobre o mecanismo de fixação de preço máximo de medicamentos, que estabeleceu uma margem diferenciada. No entanto, o acesso continua a ser um fator crítico reiteradamente analisado e discutido em sede do cenário de liberalização do sector e privatização da única empresa de importação de medicamentos.

Ainda na perspetiva do abastecimento nacional e com importância estratégica para o país, está o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, pese embora o condicionalismo da dimensão do mercado. A produção atual é de medicamentos que já não têm proteção de patente e tem enfoque nos destinados ao tratamento de patologias com mais impacto para o perfil sanitário do país.

No que concerne à comprovação e garantia de qualidade, a PFN identifica-a claramente como prioridade mas o enquadramento legal é insuficiente no que respeita a regulamentos específicos

concernentes às Boas Práticas para todo o circuito de fabrico, importação, distribuição e dispensa dos produtos farmacêuticos ao que acrescem as fragilidades do sistema de inspeção farmacêutica, do suporte laboratorial oficial para comprovação da qualidade e da necessidade de um plano integrado de combate ao mercado ilícito de medicamentos. Apesar de incompleta, existe, no entanto, regulamentação referente a procedimentos de AIM, Boas Práticas de Distribuição em fase de implementação e um suporte laboratorial ao sistema de comprovação da qualidade recorrendo a protocolos de colaboração com entidades congéneres às reguladoras, nomeadamente de Portugal (Infarmed) e Brasil (ANVISA).

Além da fragilidade de abastecimento, num quadro de forte dependência em relação ao mercado externo, outra característica do mercado nacional do medicamento é a sua reduzida dimensão. Os dados disponíveis situam a dimensão do mercado nacional do medicamento em torno de mil milhões de escudos cabo-verdianos (ecv) (cerca de 9.100 M€). O aumento do consumo global não resulta apenas do crescimento demográfico, traduzindo também o consumo por habitante, ligado à melhoria das condições de acesso às estruturas de saúde nas zonas rurais e nos locais mais recônditos, o aumento da rede de distribuição retalhista, uma população cada vez mais informada e, ainda, algumas das consequências da privatização da profissão médica.

O modelo de fixação de preço promove a importação e dispensa de medicamento genérico através da diferenciação das margens de comercialização, tem como base países de referência (Espanha e Portugal) e estabelece o preço máximo à farmácia (PMF) e o preço máximo ao consumidor (PMC) mas permitindo a prática de descontos em todo o circuito.

Como mencionado na apresentação dos principais objetivos da PFN, a promoção do uso racional de medicamentos está identificada como prioritária e, em conformidade, está em curso uma reforma decorrente da nova regulamentação da prescrição de medicamentos, com base em DCI e limite do número de medicamentos por receita. A medida tem grande potencial de impacto mas para otimização dos resultados seriam necessárias outras intervenções, nomeadamente a elaboração de guias de utilização de medicamentos essenciais e sua promoção junto dos profissionais de saúde, o reforço da divulgação de programas educativos sobre o bom uso de medicamentos destinados ao grande público e a elaboração e implementação de protocolos terapêuticos padronizados.

O reforço da implementação da PFN em Cabo Verde depende da cooperação nacional e internacional como meio de viabilização para a execução das diferentes vertentes de intervenção. São de mencionar as áreas de regulamentação, avaliação de medicamentos, farmacovigilância, comprovação da qualidade, inspeção, informação técnica e científica e sistemas de informação, como áreas com grandes necessidades de reforço de competências e de implementação de sistemas que deverão ser edificados à luz da convergência técnica e normativa com espaços mais desenvolvidos, sem descuidar a necessária adaptação às circunstâncias locais. Por fim, importa ainda referir que a PFN além de estabelecer como prioridades o aprovisionamento regular de medicamentos com garantia da qualidade e preços acessíveis baseados na LNM, a formação de técnicos de saúde e a informação do público, com vista ao uso racional do medicamento, recomenda incentivos para a indústria farmacêutica nacional, com o objetivo de assegurar uma autonomia progressiva do aprovisionamento da maior parte dos medicamentos da LNM e faz ainda um enfoque especial na necessidade de articulação reforçada entre a Agência de Regulação e Supervisão dos Produtos Farmacêuticos e Alimentares - ARFA e a Direção Geral de Farmácia e a Inspeção de Saúde.

No que refere ao Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário (PNDS) (97)(98), instrumento de execução da PNS (93), um dos seus programas é de desenvolvimento do setor farmacêutico e das tecnologias de saúde, que prevê como objetivos gerais “Garantir a disponibilidade, em todos os concelhos, de medicamentos essenciais seguros, de qualidade e a um preço acessível que respondam ao perfil epidemiológico de Cabo Verde” e “Melhorar a qualidade dos cuidados prestados mediante o suporte em equipamentos e tecnologias adequados às necessidades do SNS.”

De entre as orientações contidas no PNDS são aqui referidas apenas as que estão relacionadas com o âmbito desta tese e será compreensível alguma sobreposição com as intervenções previstas no PFN, mas que são retomadas neste documento com uma abordagem mais operacional. Assim, está identificada a necessidade de revisão e adequação da legislação e regulamentação de todas as atividades do sector, a instituição de um sistema de aprovisionamento regular dos medicamentos da LNM, o reforço da promoção de genéricos no SNS, a distribuição equitativa de medicamentos para disponibilização em todos os concelhos, de acordo com a respetiva importância demográfica, o reforço e criação de mecanismos e serviços para garantia da qualidade dos medicamentos, disponíveis no país, o apoio ao desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, informação/formação sobre uso racional de medicamentos,

orientada para profissionais de saúde e consumidores e a implementação da nova lei da prescrição médica.

Feita a caracterização da política farmacêutica em Cabo Verde e dos principais eixos prioritários de intervenção, torna-se indispensável descrever o circuito e intervenientes no sector. O setor farmacêutico tem conhecido algumas alterações na sua organização e funcionamento, mas a limitação de meios humanos e materiais não tem permitido que os objetivos iniciais fossem atingidos na sua totalidade.

O setor, em termos de intervenientes, caracteriza-se pela existência de duas entidades de regulação, a Direção Geral de Farmácia (DGF) e a Agência de Regulação e Supervisão de Produtos Farmacêuticos e Alimentares (ARFA), um importador e distribuidor grossista (atividades que constituem ainda monopólio do Estado) – EMPROFAC, um produtor local – INPHARMA, um instituto de Previdência Social que cobre apenas 25% da população, serviços farmacêuticos a nível hospitalar e uma rede retalhista centrada principalmente nas zonas urbanas.

A Direção Geral de Farmácia pertence à estrutura orgânica do Ministério da Saúde, aprovada pelo Decreto-Lei nº 39/2010 de 27 de setembro, atribuindo-lhe a missão de definir, regulamentar, executar e avaliar a Política Farmacêutica Nacional para a proteção da saúde pública e garantia do acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros, bem como da coordenação e apoio técnico a gestão dos equipamentos médico – hospitalares.

Das suas competências para a área de intervenção se ressalta a de promover e participar na definição de políticas, assegurar o planeamento e execução da formação, qualificação e capacitação dos recursos humanos, estudar e propor medidas legais na área farmacêutica, nomeadamente a atualização da Lista Nacional de Medicamentos, licenciar manter atualizado o registo nacional de farmácias, postos de venda de medicamentos, laboratórios de produção farmacêutica, armazéns de medicamentos e outros produtos e acessórios farmacêuticos, planificar as necessidades em medicamentos, outros produtos e acessórios farmacêuticos, contribuir para a garantia da qualidade dos medicamentos e garantir o cumprimento das obrigações internacionais.

A DGF possui um serviço de farmácia e um de medicamentos estando as atribuições deste último em processo de revisão, decorrente da publicação da Lei nº 14/VIII/2012 de 11 de julho, que

define o regime jurídico das Entidades Reguladoras Independentes e do Decreto-Lei nº22/2013, de 31 de maio que aprovou os estatutos da agência de regulação e supervisão de produtos farmacêuticos e alimentares (ARFA), que estabelece a transferência das atribuições de regulação, designadamente a autorização de introdução de medicamentos no mercado e a coordenação do sistema de farmacovigilância.

Do processo de revisão em curso é previsível que o serviço do medicamento mantenha as atribuições relativas à atualização da Lista Nacional de Medicamentos e da Lista de Medicamentos Essenciais e pela Utilização Racional de Medicamentos, à elaboração e execução de política nacional de provisão, produção, à prestação de informações sobre os medicamentos e equivalentes e promover a uniforme aplicação das normas legais sobre a aquisição, manipulação, distribuição e armazenamento dos mesmos e também as relativas à gestão de depósitos de medicamentos e equivalentes e distribuição. Decorrente desta última, a DGF assume o abastecimento das estruturas públicas de saúde através dos Depósitos de Medicamentos Central (Praia) e Regional (Mindelo), que adquirem os produtos à Emprofac e Inpharma.

O serviço de farmácia da DGF tem por missão desenvolver ações relativas ao licenciamento e fiscalização dos estabelecimentos farmacêuticos, cabendo-lhe elaborar e propor regras técnicas de instalação e funcionamento dos estabelecimentos farmacêuticos, assegurar as atividades necessárias à inspeção e à supervisão, organizar e manter atualizada uma base de dados dos estabelecimentos e assegurar o cumprimento das obrigações internacionais assumidas no âmbito de protocolos relativos a medicamentos e outras substâncias potencialmente tóxicas, estupefacientes e psicotrópicos.

Como já referido no âmbito da descrição da PFN, compete à Direção Geral de Farmácia propor a atualização da Lista Nacional de Medicamentos que é feita pela Comissão Nacional de Medicamentos, órgão consultivo constituído por médicos e farmacêuticos, que funciona junto do Ministro da Saúde.

A gestão do aprovisionamento de medicamentos para as estruturas públicas, seja originado da produção nacional ou da importação, implica a elaboração anual de quadros de despesas de consumo de medicamentos por concelhos, ilhas, hospitais e delegacias de saúde.

Da opção por envolver quase todos os setores da atividade económica nacional em processos regulatórios, resultou a criação da Agência de Regulação e Supervisão dos produtos

Farmacêuticos e Alimentares (ARFA) com a finalidade de regulação técnica e económica dos setores farmacêutico e alimentar.

Autoridade administrativa independente dotada de funções de regulamentação, supervisão e de sancionamento, a ARFA rege-se pelas disposições do Regime Jurídico das Entidades Reguladoras Independentes (RJERI), pelo diploma da sua criação o Decreto-Lei n.º 42/2004, de 18 de outubro, e pelos seus estatutos aprovados pelo Decreto-Lei n.º 22/2013, de 31 de maio.

Considerando o âmbito do presente documento, a descrição das atribuições irá cingir-se à atividade na área farmacêutica, onde se salienta regular e supervisionar as atividades ligadas ao ciclo de vida dos produtos farmacêuticos visando a qualidade, segurança e eficácia, fiscalizar a aplicação e o cumprimento das leis, normas e requisitos técnicos aplicáveis aos setores regulados, promover a informação e a sensibilização nas suas áreas de intervenção, propor medidas de natureza legislativa, promover o estabelecimento de mecanismos de controlo e fixação de preço de medicamentos e de supervisão do seu cumprimento e supervisionar o abastecimento nacional de medicamentos sujeitos ao regime de stock mínimo obrigatório.

A intervenção da ARFA não abrange os medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos e equipamento médico hospitalar.

A ARFA é composta por órgãos de direção, fiscalização e consulta, nomeadamente os conselhos de administração, consultivo e fiscal e por serviços técnicos de suporte e de regulação.

A Direção de Regulação Farmacêutica (DRF), isoladamente, em articulação com outros serviços ou recorrendo a acordos de cooperação e parceria, executa competências no quadro de regulamentação, de avaliação técnica e económica e de supervisão, de que se evidenciam as seguintes:

No quadro da regulamentação

Elaborar e propor projetos de lei, regulamentos, normas e requisitos técnicos com o objetivo de garantir a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos de uso humano, para o funcionamento do sistema de AIM e de registo, de farmacovigilância, relativos ao regime de preços dos medicamentos de uso humano, para o abastecimento e gestão de stock de medicamentos, para a publicidade de medicamentos, produtos cosméticos e produtos biocidas, elaborar e propor Códigos de Boas Práticas de fabrico, importação, distribuição, comercialização e dispensa de produtos farmacêuticos.

No quadro da avaliação técnica e económica

Gerir os procedimentos e assegurar as atividades de avaliação da qualidade, segurança e eficácia necessárias ao processo de AIM, de alteração e de renovação de medicamentos de uso humano e produtos biocidas; gerir os procedimentos e assegurar as atividades necessárias para registo de produtos cosméticos; assegurar a tramitação dos procedimentos relativos ao regime de preços dos medicamentos, com vista à sua fixação, homologação ou revisão; assegurar o desenvolvimento e gestão de bases de dados como instrumento de suporte às atividades de regulação e supervisão; propor a adoção de medidas adequadas, nomeadamente a interdição, a inutilização, a apreensão e a advertência quando e se necessário nos termos previstos na lei; e assegurar a articulação com os sistemas de informação nacionais e internacionais no âmbito das suas competências.

No quadro de supervisão e monitorização do Mercado

Gerir o Sistema Integrado de Monitorização do Mercado Farmacêutico (SIMFAR), cujo funcionamento estabelecido pelo Decreto-lei nº 64/2009, de 29 de dezembro permite monitorizar os preços dos medicamentos de uso humano e o circuito de distribuição de medicamentos de uso humano; assegurar a aplicação e a fiscalização do cumprimento das leis, regulamentos, normas e requisitos técnicos aplicáveis; aceder e inspecionar, sem necessidade de aviso prévio, os locais de fabrico, controlo, importação, armazenamento, distribuição e venda de produtos farmacêuticos; apoiar na instauração e instrução dos procedimentos de contra-ordenação resultantes da violação das disposições legais e regulamentos, assim como na aplicação de coimas e outras sanções previstas na lei; e divulgar e monitorizar a implementação de medidas, nomeadamente a interdição, a inutilização, a apreensão e a advertência.

Passando para as entidades reguladas, no setor de atividade de importação e distribuição grossista, a aquisição de 65% dos produtos farmacêuticos para o abastecimento do mercado nacional é feita através da importação, monopólio exercido pela Emprofac. Criada em 1979 (Decreto Lei nº 51/79) para exercer a atividade de importação e a distribuição grossista aos setores público e privado, tem desempenhado um papel relevante na dinâmica da política de medicamentos essenciais pela racionalização das compras e a sua centralização numa Empresa Pública. Teve até 1990 direitos exclusivos da importação, distribuição grossista e de produtos farmacêuticos para, nesse ano, ter-lhe sido retirado o monopólio de importação de material e

equipamento médico-hospitalar. O sistema de importação prevê como modalidades a aquisição anual através de concurso internacional para os produtos destinados a estruturas hospitalares e a aquisição direta a fornecedores de produtos destinados ao sector privado. As solicitações são anuais, com quantidades indicativas, e as encomendas e fornecimentos são feitos 2 a 4 vezes por ano o que permite ajustar as quantidades aos consumos reais. A importação tem abrangido em regra os medicamentos cujas DCI pertencem à LNM, salvo autorização dada pela DGF e, apesar de não ser uma exigência legal, é realizada para um único produto por DCI, por forma farmacêutica e dosagem, salvo os importados para as estruturas de saúde em embalagens hospitalares. As decisões das adjudicações são da responsabilidade da direção da Emprofac com participação da DGF e os critérios definidos são baseados no histórico relativamente aos fornecedores e ao binómio preço/qualidade. Embora os concursos sejam estendidos a outros países da Europa, as aquisições fora de Portugal são pouco expressivas. Portugal tem sido o país de origem da maioria dos produtos importados, dadas as condições mais vantajosas de preço, facilidades de transporte e língua comum. Outros países de importação são: Bélgica, Holanda, Espanha, Reino Unido e, nos últimos anos, o Brasil. A importação é centralizada na sede, na cidade de Praia e a distribuição é feita através do armazém central, localizada na sede e da delegação regional em S. Vicente.

Para além das importações feitas através da Emprofac, há a considerar as importações realizadas de forma ilegal que atingem valores significativos.

A distribuição grossista dos medicamentos é também monopólio da Emprofac, com exceção das estruturas públicas de Saúde, cuja distribuição é feita diretamente pela Inpharma para produtos nacionais ou através dos depósitos de medicamentos da DGF. O sector privado representa cerca de 60% da distribuição de produtos importados. A Emprofac vende e distribui os produtos farmacêuticos importados ou comprados à Inpharma a hospitais, à DGF e a farmácias privadas. Os hospitais centrais “Agostinho Neto” (Praia) e “Baptista de Sousa” (Mindelo) são abastecidos diretamente pela Emprofac e pela Inpharma, uma vez por mês. Não existe uma rede informática que interligue as entidades públicas e privadas do circuito de distribuição com a Emprofac.

No que toca à produção local, o seu desenvolvimento permitiu minimizar a dependência em relação ao exterior e atualmente ela cobre 35% do consumo total do país, mas a limitação do mercado interno determina que a produção seja limitada aos produtos mais consumidos,

excluindo-se a produção de medicamentos que exigem investimentos avultados. O enquadramento legal permite que o fabricante faça a distribuição mas na prática é a Emprofac que procede à distribuição.

A comercialização retalhista é efetuada através de farmácias e, ainda que em fase de transformação para farmácias, existem postos de medicamentos instalados nas zonas rurais onde não existem farmácias. As farmácias e postos de venda de medicamentos são licenciados pela DGF de acordo com o enquadramento legal estabelecido pelo Decreto-Lei nº 34/2007, que regula as condições de acesso à atividade farmacêutica e o seu exercício em farmácia de oficina, perfazem um total de 36 e distribuem-se de forma pouco homogénea ao longo do arquipélago, isto é, concentram-se principalmente na ilha de Santiago e na ilha de S. Vicente, estando essencialmente nos centros urbanos. A legislação obriga a existência de diretor técnico, requisito recentemente atingido de forma efetiva, mas a exclusividade e permanência no local de trabalho ainda são questões em vias de resolução.

Em síntese, apesar dos constrangimentos que serão analisados na secção seguinte, numa perspetiva de enquadramento na região geográfica onde Cabo Verde se insere e tendo em conta a pertinência para o objetivo deste trabalho, foram identificados diversos aspetos positivos nomeadamente a existência da Política Nacional de Saúde e da Política Farmacêutica Nacional, de um quadro legislativo e regulamentar desenvolvido, embora incompleto, de instituições e estruturas de execução das políticas, planos e programas funcionais. De salientar ainda o funcionamento de uma rede de estruturas com atribuições estabelecidas, enquadradas num sistema de organização e gestão de serviços. O sistema de importação e distribuição de medicamentos é funcional, a capacidade produtiva atinge os 35% das necessidades do país e existe serviço de inspeção ainda que em fase de consolidação.

Ciente das características, dos aspetos positivos e ganhos obtidos, seja relativamente ao sistema de saúde em geral, como especificamente, no sector farmacêutico, importa analisar os aspetos críticos e fragilidades, para que possam ser devidamente equacionados na elaboração da proposta de modelo de sistema de farmacovigilância para Cabo Verde.

### **2.3.3 Aspetos críticos para a implementação das políticas de saúde**

Reitera-se a perspectiva de que o modelo de sistema de farmacovigilância a propor no capítulo 4 irá funcionar integrado no sistema nacional de saúde, de que fazem parte integrante a política de saúde e a política farmacêutica. Mantém-se, no entanto, em separado, por uma questão de sistematização e de facilidade de consulta, a análise das principais fragilidades e lacunas das suas estratégias de intervenção e da organização do serviço nacional de saúde e do sector farmacêutico.

#### **2.3.3.1 Serviço Nacional de Saúde**

O desempenho do Serviço Nacional de Saúde (SNS) é ainda considerado insatisfatório, no que se refere, tanto às condições de atendimento nas instituições públicas dos diferentes níveis, como na qualidade e eficácia dos cuidados prestados (103). O carácter montanhoso da maioria das ilhas, a exiguidade da população e a dispersão das comunidades rurais em localidades isoladas, por vezes de difícil acesso, acrescido da inadequação dos meios de transporte de massa, marítimos sobretudo, são obstáculos a uma melhoria mais célere do SNS. No âmbito da elaboração da PNS e do PNDS, o Ministério da Saúde promoveu a elaboração de um diagnóstico do desempenho do SNA, para suportar a identificação das prioridades de intervenção a incluir no PNS a elaborar para o horizonte de 2020.

As questões relacionadas com o atendimento evidenciaram-se, seja pela deficitária qualidade da prestação de cuidados em atenção primária, com mau atendimento dos utentes por parte de alguns profissionais da saúde, seja pela insuficiente oferta de cuidados de atenção primária à população concentrada nos centros urbanos da Praia e do Mindelo, resultando numa procura inadequada e não diferenciada desses cuidados no hospital central da respetiva área. Esta deficiência de prestação de cuidados tem particular impacto nos doentes que vivem com patologias crónicas e na sobrecarga desadequada dos hospitais centrais com cuidados de atenção primária. A inadequação quantitativa e qualitativa de profissionais de saúde, a prescrição nem sempre criteriosa e as frequentes ruturas de stocks de medicamentos, foram também identificados. Acresce a falta de confiança de uma franja da população em certas instituições de saúde que fica agudizada devido a problemas relacionados com a descentralização do sistema que se reflete em insuficientes visitas itinerantes de especialistas e descontinuidade de cuidados. A fraca articulação, a inexistência de medidas de fiscalização e controlo e a ausência

de convênios entre setor público e privado são ainda fatores de insatisfação. Na área de suporte laboratorial, são pontos críticos a necessidade de medidas que garantam o circuito dos produtos e reagentes, a formação contínua dos técnicos, bem como a supervisão da qualidade técnica da rede de laboratórios.

Para além destas questões essencialmente de organização, são também identificadas insuficiências relacionadas com os recursos, com o financiamento, com os determinantes sociais, económicos e de comportamento e com a cooperação.

Relativamente aos recursos da saúde, o efetivo dos recursos humanos é dominado por uma carência grande, particularmente em profissionais especializados, insuficiência de recursos humanos em outras áreas, nomeadamente de farmacêuticos, biólogos, nutricionistas, psicólogos, estomatologistas, técnicos de radiologia, técnicos de laboratório, assistentes sociais e sobretudo de administradores de saúde. Por outro lado, resulta claro o comprometimento da sustentabilidade financeira do sistema, pela insuficiência dos recursos e a fraca participação dos utentes, agravado por uma insuficiente percentagem de orçamento alocado à saúde e a dependência de ajuda externa em cerca de 97%. Este problema é agravado com o que se considera ser uma deficiente otimização de recursos devido a insuficiente coordenação, levando por vezes a duplicação desnecessária de atividades ou de projetos e ainda com a ausência de uniformidade nos equipamentos e aparelhos existentes nos estabelecimentos da mesma categoria da rede, condicionada pela sua aquisição através da ajuda internacional e a fraca capacidade de manutenção dos mesmos.

Relativamente ao financiamento da saúde, merecem destaque os problemas de sustentabilidade financeira que se colocam devido aos novos patamares de desenvolvimento, que exigem a incorporação de novas tecnologias de diagnóstico e de intervenção, a construção de novas infraestruturas sanitárias, a substituição de equipamentos, o enquadramento de equipas técnicas adequadas e gastos operacionais, incluindo medicamentos, que implicam investimentos financeiros elevados. O Instituto Nacional de Previdência Social (INPS) cobre cerca de 60% da população, nomeadamente trabalhadores por conta de outrem e trabalhadores da Função Pública, e o regime de proteção de base cobre 7.500 pessoas de proteção social mínima e 9.400 pensionistas das Frente de alta intensidade de mão-de-obra (FAIMO). Fica uma franja importante de população vulnerável que dificilmente pode pagar os cuidados com a sua saúde e à qual

deverá continuar a ser assegurado o acesso aos serviços de saúde (93). No entanto, os critérios e mecanismos da gestão continuam demasiadamente administrativos, não se baseando ainda em dados epidemiológicos e estatísticos do país, pelo que o relativamente elevado valor de despesa *per capita* pode não ter uma tradução real nos benefícios para a saúde da população.

Relativamente aos determinantes sociais, económicos e comportamentais da saúde, são vários os fatores críticos, entre os quais se destaca o ritmo acelerado da urbanização do país (61,8% da população), a percentagem crescente da população com idade igual ou superior a 65 anos, a proporção relativamente importante da população a viver na pobreza (26,6%), entre os quais 20,5% na extrema pobreza geralmente relacionado com a insuficiência do abastecimento da água (54,8% das famílias com ligação à rede pública) e com as deficiências do saneamento básico (67,6% das famílias ligadas à rede pública de esgotos ou fossa séptica) (107). Merecem ainda referência pelo impacto no acesso a cuidados de saúde e distribuição de medicamentos, a insuficiência e irregularidade dos meios de transportes entre as ilhas, particularmente os marítimos. Acrescem como determinantes os fatores de risco para as doenças não transmissíveis, nomeadamente o uso abusivo do álcool e de outras substâncias psicotrópicas e a tendência crescente do sobrepeso e da obesidade.

Relativamente à cooperação e parceria no sector da saúde, existe espaço para melhoria da articulação entre o Estado e os diferentes parceiros, daí a necessidade de um reforço da capacidade nacional de negociação de acordos de cooperação e de um melhor seguimento da implementação dos diferentes projetos e programas. Os desafios com que o país se confronta no estágio de desenvolvimento que atingiu, requerem a procura de novas formas de parceria, nomeadamente de carácter público-privado. No entanto, não estão ainda criadas as condições para incentivar o desenvolvimento deste sector nomeadamente pela falta de convénios suscetíveis de melhorar a utilização de recursos disponíveis a fim de concretizar a desejada complementaridade entre os sectores público e privado. É notória a escassez da articulação entre os dois sectores no tocante ao intercâmbio de informações, particularmente no envio de dados estatísticos e na notificação dos casos de doenças de declaração obrigatória.

Outros problemas, relativos à caracterização da saúde da população, devem ainda ser sublinhados pela importância que têm, para que a proposta de um modelo de sistema de

farmacovigilância possa ser adaptada às circunstâncias. Estão entre eles a incidência ainda importante das doenças transmissíveis e os riscos de agravamento da prevalência de algumas delas, nomeadamente da infeção VIH/SIDA, em consequência do incremento de uma população flutuante particularmente de turistas e imigrantes. Por outro lado, deve ser considerada a tendência crescente do peso das doenças não transmissíveis, que implicam a utilização de tecnologias de saúde mais complexas no que refere à monitorização da relação entre o benefício e o risco, nomeadamente as doenças do foro cardiovascular, doenças metabólicas como diabetes e suas complicações, incluindo as renais, doenças degenerativas do foro oftalmológico e os tumores.

O sector farmacêutico, sendo parte do sistema de saúde, é de novo referido com enfoque especial pelo papel no estabelecimento de procedimentos de comprovação da qualidade e monitorização da segurança dos medicamentos, através da avaliação da relação sempre dinâmica entre o benefício e o risco.

#### **2.3.3.2 Setor farmacêutico**

No que respeita ao sistema de garantia e comprovação da qualidade de medicamentos, importa referir que a competência de atribuição de AIM foi transferida para a ARFA com a publicação dos novos estatutos a 31 de maio de 2013, depois de estar atribuída à DGF desde 1993 sem ter sido implementada de forma permanente. A vertente laboratorial da comprovação da qualidade de medicamentos é feita de forma insuficiente, ao abrigo de protocolos de cooperação, pois o recurso ao único laboratório com capacidade para o fazer em Cabo Verde traria questões de conflito de interesse pela sua proximidade funcional e de funcionamento com o laboratório nacional de produção de medicamentos. Esta lacuna é uma barreira ao desenvolvimento da própria empresa que vê goradas as suas expectativas de crescimento pela via da exportação.

Por outro lado, a capacidade inspetiva de ambas autoridades (DGF e ARFA) é manifestamente insuficiente, isto devido à carência de pessoal técnico e de recursos financeiros mas está em plena fase de reforço nomeadamente com discussão de um plano articulado de inspeção conjunta. A inoperância da atividade fiscalizadora incentiva a venda de medicamentos na rua e em estabelecimentos não autorizados, o que é extremamente grave para a saúde pública.

Ainda neste contexto será importante referir que não está estabelecido um sistema de monitorização para a fase pós-comercialização, sequer no que respeita a um procedimento de recolha de lote, atividade que é realizada de forma reativa e não sistematizada.

A Lista Nacional de medicamentos (LNM), assumida durante anos como um importante instrumento de regulamentação farmacêutica e que, no limite, substituiu a figura do sistema de autorização de introdução no mercado de medicamentos - AIM é, de acordo com os atuais sistemas internacionais, manifestamente insuficiente para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos em território nacional. A própria lista, não se questionando o seu valor enquanto instrumento para uso racional de medicamentos, necessita de ajustes urgentes para cumprir eficazmente esse papel, onde se identifica a clarificação de conceitos e definições, a divisão em sublistas em função da complexidade da estrutura de saúde, de forma a promover o controlo de custos e o uso racional de medicamentos. O seu conceito não deveria ser de limitação da AIM mas de suporte e planificação para o SNS pois, considerando a periodicidade de revisão bienal, o deficiente funcionamento da Comissão Nacional de Medicamentos e a disponibilidade dos medicamentos adjudicados pelo concurso do único importador, reiteram-se as situações de necessidade de importação de medicamentos cuja DCI não pertence à LNM, algumas já existentes no mercado cabo-verdiano.

O volume da importação por via paralela ao circuito legal é importante, mas não é quantificável e na maior parte dos casos abrange produtos não mencionados na Lista Nacional de Medicamentos.

As ruturas de fornecimento são frequentes e o acesso ao medicamento pela população mais carenciada é limitado, tanto devido ao preço e suas oscilações, como devido à sua disponibilidade no mercado condicionada pelas frequentes ruturas de stock. Ambas as circunstâncias têm registado melhorias, apesar de ainda insuficientes.

A desigualdade na acessibilidade aos medicamentos é profunda, quando se compara a situação dos beneficiários do sistema de previdência social (INPS) com a de uma grande parte da população que não dispõe de recursos para as despesas de saúde.

A distribuição no sector privado é condicionada por dois aspetos principais: ruturas no aprovisionamento e prazos de fornecimento longos. Relativamente ao primeiro aspeto, a causa mais frequente é a dependência da Emprofac do exterior e a falta de cumprimento dos prazos

pelos fornecedores. Tal resulta num fator com grande impacto negativo, na medida em que para cada DCI há geralmente apenas um medicamento, o que não permite alternativa de substituição. Mensalmente a Emprofac envia às farmácias uma lista dos produtos em rutura. Quanto aos prazos de fornecimento, tem vindo a reduzir-se significativamente, o que obviamente facilita a gestão das farmácias e diminui a imobilização de capitais. No entanto, estão ainda longe de ser os ideais.

Outro problema prende-se com o destino dos medicamentos cujos prazos de validade estão ultrapassados. Neste caso o procedimento estabelecido consiste na elaboração de uma lista, pedido da presença das finanças para verificação e transporte das embalagens para a lixeira onde serão queimadas na presença da polícia judiciária.

No que respeita os recursos humanos é bastante perceptível que o farmacêutico tem um papel profissional e social muito importante em Cabo Verde, no que concerne ao aconselhamento dos utentes quanto à administração do medicamento. Contudo, os serviços diferenciados a nível de farmácia, nomeadamente preparação de manipulados e serviços diferenciados de assistência farmacêutica como o controlo da glicemia, do colesterol ou da pressão arterial são inexpressivos, quando não inexistentes.

Foram detetadas necessidades de formação a vários níveis com especial enfoque nas áreas de farmacologia e farmacoterapia para os técnicos superiores.

São ações a desenvolver, com relação direta com o tema do presente trabalho o estabelecimento de protocolos de cooperação no domínio de formação e a organização de cursos de formação e reciclagem destinados a profissionais do sector público e privado.

A problemática do uso racional do medicamento é um ponto fraco detetado, cuja promoção requer o envolvimento de todos os profissionais de saúde e dos consumidores. A necessidade de campanhas de informação para o consumidor será também retomado, enquanto umas das áreas de estudo a abordar no capítulo 3.2.

#### Mercado ilícito de medicamentos

A venda de medicamentos na rua tem sofrido um incremento nos últimos anos, abrangendo todo o tipo de medicamentos, nomeadamente antibióticos. Estes apresentam-se normalmente em más condições de embalagem, aparecendo produtos a granel, em sacos sem qualquer etiqueta e vendidos, sem qualquer critério. É uma situação extremamente preocupante, dados os riscos

que representa para a saúde pública pelo que se considerou que a caracterização e identificação das causas de aquisição de medicamentos no mercado ilícito seriam relevantes para a conceção do modelo de sistema de farmacovigilância. O estudo de caracterização realizado no âmbito desta tese será apresentado no capítulo 3.1.

#### Farmacovigilância

A Política Farmacêutica identifica como prioridade estabelecer um sistema de recolha e análise de dados sobre reações adversas provenientes da utilização dos medicamentos comercializados. Esta orientação estratégica constitui a base legal e operacional do presente trabalho, que será apresentada uma proposta, que inclui as ações previstas de elaboração de normas e orientações técnicas de notificação de reações adversas para os profissionais de saúde, instituir formalmente um sistema de recolha e avaliação de dados, criar mecanismos de troca rápida de informações com organismos de regulamentação farmacêutica internacionais e com a OMS, organizar seminários de sensibilização no domínio da farmacovigilância para profissionais de saúde e promover a formação de pessoal no domínio da farmacovigilância. Sobre esta questão da sensibilização do profissional de saúde e como forma de preparar a proposta, foi feito um estudo sobre os conhecimentos sobre medicamento e uso racional por parte do consumidor, sobre os conhecimentos e comportamento do profissional de saúde em relação à farmacovigilância, que serão apresentados nos capítulos 3.2 e 3.3, respetivamente. Ainda para salientar a importância e relevância da implementação de um sistema de farmacovigilância em Cabo Verde, importa referir que, de acordo com a avaliação de sistemas de regulação feita pela OMS, Cabo Verde integra o grupo 1 que corresponde ao grupo de países com capacidade mínima (capítulo 1.4.3, figura 11). Considerando o quadro de indicadores de saúde do país apresentado no capítulo 2.2, o objetivo de progressão nessa classificação não só é natural como exequível, com ganhos tanto para a saúde como para o desenvolvimento económico do país.

A implementação efetiva de um serviço de AIM, conjugado com o funcionamento de um sistema de farmacovigilância serão os alicerces para a criação de um centro de informação sobre medicamentos, uma lacuna importante a considerar neste âmbito.

Além dos problemas acima identificados, existe necessidade premente de revisão da Política Farmacêutica Nacional pelo Governo, enquanto primeira etapa de um processo de revisão e atualização da legislação farmacêutica que se impõe.

## **2.4 Identificação de fatores determinantes para o funcionamento do sistema de farmacovigilância**

O desenvolvimento de atividades de farmacovigilância é de grande importância sobretudo quando não há entre os profissionais de saúde e usuários, uma cultura crítica voltada para o consumo de tecnologias médicas e sobretudo em ambientes onde persistem fragilidades de regulação. A metodologia adotada por diferentes centros de farmacovigilância no mundo varia com o país e esta flexibilidade, não sendo apenas desejável, é necessária para ter em conta as fragilidades acima descritas e face às exigências de requisitos mínimos para um sistema funcional.

A caracterização do país e do sistema onde irá funcionar o sistema de farmacovigilância a implementar, feita ao longo do presente capítulo, em conjugação com a informação refletida no capítulo 1, permite nesta fase reter uma série de elementos fundamentais para a criação e implementação de um modelo de funcionamento de sistema de farmacovigilância:

Num contexto de escassez de recursos e multiplicidade de desafios, torna-se fundamental o engajamento político e a sensibilização de decisores políticos enquanto responsáveis pela elaboração de políticas e pela priorização de determinados eixos de intervenção.

Sendo um sistema necessariamente articulado, as competências regulamentares devem estar claramente estabelecidas em função das capacidades e disponibilidade. Todos os intervenientes no geralmente designado de “circuito de medicamento” terão que ter atribuições e responsabilidades claramente previstas. No entanto, em países de reduzidas dimensões é difícil obter capacidade especializada em algumas áreas, nomeadamente para fazer funcionar comités consultivos pelo que a via de ampliação das competências técnicas será pela combinação de agências nacionais com centros regionais e peritos externos.

A exiguidade de recursos e a necessidade de otimização de estruturas e serviços faz antever a complementaridade do funcionamento de um centro de farmacovigilância com a entidade reguladora do medicamento e o centro de informação. Regista-se que os recursos humanos disponíveis para a farmacovigilância são em média 5% do total de recursos humanos das entidades mas, neste contexto e numa primeira fase a especialização, não parece viável. A

manifesta fragilidade na área de formação, atualização e especialização faz prever a necessidade de um enfoque nas sessões de sensibilização e combate à subnotificação. No entanto, a dimensão reduzida poderá funcionar a favor do estabelecimento de metas quantitativas para a sensibilização de profissionais de saúde. Outras medidas concomitantes a ponderar serão a introdução da farmacovigilância nos currícula escolares relacionados com a área de saúde e a informação à população em geral, mas numa perspectiva de evitar criar o pânico ou o medo de utilização de medicamentos com potencial impacto na adesão terapêutica.

Para atender à escassez de recursos financeiros, o funcionamento junto de estruturas com meios próprios de financiamento permite maiores garantias à sustentabilidade e implementação, mesmo que gradual, das medidas já identificadas na PFN, que têm estado reféns da disponibilidade financeira, face aos desafios crescentes e imprevistos enfrentados pelas estruturas centrais do Ministério da Saúde.

É fundamental garantir a disponibilidade de recursos técnicos, nomeadamente, o acesso a internet, local *network* e suporte informático com soluções informáticas adequadas. Considerando a dispersão de estruturas a envolver será necessário a diversificação de meios de comunicação.

O centro de farmacovigilância a prever deverá funcionar junto de uma entidade que tenha sustentabilidade para assegurar, no mínimo, diversidade de fontes de informação sobre RAM, um mecanismo para análise da informação com intuito de validar a associação de causalidade e estimar a importância clínica da mesma, distribuição às partes interessadas podendo envolver a entidade de regulação, titular de AIM, outros centros nacionais, profissionais de saúde, investigadores e, em certos casos, o público.

As vantagens de estabelecer centros regionais de farmacovigilância no quesito das taxas de notificação, devem ser ponderadas face aos reduzidos recursos, sobretudo humanos, e a diversificação de planos e programas de saúde pública em que participam a nível municipal e regional. Simultaneamente deve ser devidamente acautelada a questão de articulação com os programas de saúde pública. Assim também, o envolvimento do setor privado teria que estar previsto.

Com o objetivo de garantir os processos de harmonização técnica e normativa, para redução da duplicação de tarefas e suplantando as lacunas referentes aos recursos humanos deverá ser feita uma aposta consistente na colaboração internacional e estabelecer a articulação necessária com organizações como a African Society of Pharmacovigilance (ASoP), criada em 2009 (Rabat, Marrocos), o Uppsala Monitoring Center (UMC) e outros centros colaboradores da OMS e Management Sciences for Health – USAID.

Da conjugação destes elementos e das fragilidades identificadas no país se depreende a necessidade de dados mais concretos para melhor caracterização da sua realidade. Em particular, salienta-se a importância de uma caracterização da dimensão e razões associadas à compra de medicamentos no mercado ilícito (capítulo 3.1).

Outrossim, tendo em conta as referências feitas à importância da informação, torna-se relevante neste contexto, aferir o conhecimento do consumidor sobre farmacovigilância e usos racionais de medicamento, antes e depois de uma campanha de sensibilização (capítulo 3.2).

Tendo em atenção as referências da literatura sobre a subnotificação e importância da sensibilização dos profissionais de saúde para o funcionamento eficiente de um sistema de farmacovigilância, outra informação relevante seria sobre o grau de informação e sensibilidade do profissional de saúde em relação à farmacovigilância (capítulo 3.3).

Considerando a importância que os hospitais podem assumir no sistema, com grande relevância para o sistema seria o desenvolvimento de um estudo de caracterização de suspeitas de reações adversas identificadas em ambiente hospitalar pela revisão de processos clínicos (capítulo 3.4). Pelo acima descrito, o capítulo 3 da presente tese irá incidir na apresentação dos quatro estudos acima referidos, para suportar a proposta que será apresentada no capítulo 4.

### **CAPITULO 3 – Estudos de caracterização da realidade de Cabo Verde**

A análise comparativa feita no capítulo 1 permite verificar a estrutura de sistemas de farmacovigilância em diferentes regiões com diversas realidades socioeconómicas e culturais, permitindo identificar aspetos fundamentais a ter em consideração na proposta de um sistema de farmacovigilância para Cabo Verde. Tendo então caracterizado algumas das mais importantes realidades a nível global (capítulo 1), foi também necessário caracterizar a realidade cabo-verdiana para que a proposta de sistema a elaborar possa atender a especificidades, condicionalismos e condicionantes próprias do país, sempre com o pano de fundo da harmonização técnico-científica (capítulo 2). A caracterização feita indica que se confirma a necessidade e relevância de estabelecer um sistema de farmacovigilância em Cabo Verde e que existem condições básicas de exequibilidade nomeadamente pela existência de um sistema de saúde estruturado e um setor farmacêutico regulado. No entanto, da conjugação destes elementos e das fragilidades identificadas no país fica patente a necessidade de dados mais concretos, a falta de informações e de estudos de caracterização de aspetos já retidos como relevantes. Nesse sentido, fazem parte do presente capítulo 3 os estudos realizados, nomeadamente a caracterização da dimensão e razões associadas à compra de medicamentos no mercado ilícito (capítulo 3.1), a aferição do conhecimento do consumidor sobre farmacovigilância e uso racional de medicamento e impacto de uma campanha de sensibilização (capítulo 3.2), a aferição do conhecimento e da sensibilidade do profissional de saúde em relação à farmacovigilância (capítulo 3.3) e um estudo de caracterização de suspeitas de RAM identificadas em ambiente hospitalar pela revisão de processos clínicos (capítulo 3.4). Todos os estudos deram origem a publicação numa revista internacional com *peer-review*.

Reis CD, Tavares EJ, Jesus MJ (2015) Illegal Market of Medicines in Cabo Verde: Characterization for Action. *J Pharmacovigilance* 3: 178. doi:10.4172/2329-6887.1000178

Reis CD, Veiga CE, Martins JJ (2016) Pharmacovigilance in Cabo Verde: Measuring the Awareness and Knowledge of Consumers. *J Pharmacovigil* 4: 200. doi:10.4172/2329-6887.1000200

Reis CD, Veiga CE, Martins JJ (2015) Pharmacovigilance in Cabo Verde: Measuring the Awareness and Knowledge by Healthcare Professionals. *J Pharmacovigil* 3: 177. doi:10.4172/2329-6887.1000177

Reis CD, Veiga CE, Martins JJ (2015) Incidence of Adverse Drug Events in Secondary Hospital at Cabo Verde Identified Using Trigger Tools. *J Pharmacovigil* 3: 183. doi:10.4172/2329-6887.1000183

Reis CD, Veiga CE, Martins JJ (2015) Efficacy of Trigger Tool in Identification of Suspected ADR in Secondary Hospital in Cape Verde. *J Pharmacovigil* 3: 184. doi:10.4172/2329-6887.1000184

### **3.1 Aquisição de medicamentos no mercado ilícito**

A venda ilícita de medicamentos constitui um risco sério para a saúde das populações e para o desenvolvimento sustentável dos sistemas de saúde. O circuito ilegal é altamente permeável à distribuição de medicamentos contrafeitos. Independentemente da contrafação, o circuito ilegal implica riscos sérios à segurança do utente, pela falta de informação sobre origem, condições de armazenamento e distribuição com potencial de efeitos na estabilidade dos medicamentos. Acresce a ausência de um profissional de saúde que assuma o seu papel no diagnóstico, prescrição e dispensa, condições essenciais para uma utilização mais segura do medicamento. Neste contexto, aumenta o potencial de ocorrência de reações adversas, o aumento de gastos dos sistemas de saúde pelo atraso no tratamento correto e a provável necessidade de intervenção acessória. Observa-se a nível mundial que a venda em circuito ilícito relaciona-se com rendimentos financeiros insuficientes, com dificuldades de acesso adequado aos serviços de saúde, com a percepção de que o medicamento é mais barato e com o estigma social associado a algumas doenças que provoca a procura do anonimato da transação ilícita (17) (61).

O mercado ilícito de medicamentos está estimado em mais de 55 biliões de euros por ano, sendo que a proporção varia entre os países com uma estimativa entre 1% a 60%, em função da capacidade de regulação e de controlo do sistema de distribuição. Entre 2000 e 2006, o mercado ilícito de medicamentos aumentou em 800%, as autoridades estimam 800.000 mortes causadas por estes medicamentos durante este período e que 10% de todos os medicamentos no mundo são falsificados (108)(109). Nos países em desenvolvimento, caracterizados por maiores problemas de acesso ao medicamento, de equidade no acesso, conjugados com as fragilidades dos sistemas de regulação, a escalada do mercado ilegal está a tornar-se dramática, com fortes repercussões de saúde e socioeconómicas. No entanto, é de mencionar que tem merecido pouco interesse científico de pesquisadores, como se pode constatar pelo reduzido número de publicações (110) .

#### **3.1.1 Introdução**

Em Cabo Verde, a problemática da venda ilícita de medicamentos é visível e existem indícios de aumento do fenómeno. Sendo um país que, apesar dos reduzidos recursos, desde 1975 tem apresentado melhorias incontestáveis, significativas e constantes nos indicadores de saúde, urge a caracterização deste fenómeno no sentido da identificação dos principais fatores de

predisposição. Esta caracterização permitirá equacionar os mecanismos de controlo institucional e legal a serem desenvolvidos e as recomendações sobre as formas de combate a este flagelo, protegendo assim, a saúde da população e os ganhos alcançados. No quadro da elaboração de uma proposta de modelo de farmacovigilância, é fundamental ter dados para análise, nomeadamente relativos ao conhecimento, perceção do risco e comportamento associado à utilização de medicamentos. Estes dados estão relacionados com a literacia em saúde, que será importante na discussão sobre a inclusão de campanhas de informação como atividades prioritárias do plano estratégico de implementação de um modelo de farmacovigilância (98).

Foi com este enquadramento que foi realizado um estudo para recolher dados reais sobre a compra ilícita de medicamentos, aferir a proporção da população que consome medicamentos provenientes do circuito ilegal, conhecer a geografia da venda ilícita de medicamentos a nível nacional, saber quais os medicamentos mais vendidos e identificar as razões da aquisição desses produtos no circuito ilegal. O objetivo geral do estudo foi recolher dados reais sobre a compra ilícita de medicamentos de forma a aferir a proporção da população que consome medicamentos provenientes do circuito ilegal, conhecer a geografia da venda ilícita de medicamentos a nível nacional, saber quais os medicamentos mais vendidos neste circuito e identificar as razões da aquisição desses produtos no circuito ilegal (111).

### **3.1.2 Metodologia**

O estudo teve como público-alvo do inquérito a população residente em Cabo Verde, com idade igual ou superior a 18 anos no momento da entrevista. A amostra foi dimensionada separadamente para a ilha de Santiago, onde reside 55,72% da população e onde existem indícios de que o fenómeno da venda ilícita de medicamentos é mais grave, e para Cabo Verde em geral. A amostra de Santiago foi dimensionada segundo o plano de sondagem estratificada proporcional por concelho utilizando a proporção como estimador principal. A amostra geral de Cabo Verde foi dimensionada segundo o plano de sondagem estratificada proporcional por ilha utilizando também a proporção como estimador principal.

A dimensão da amostra foi calculada segundo o plano de sondagem estratificada proporcional por ilha, para um nível de confiança de 95%, 5% de erro relativo e variância máxima de 50%. A amostra assim calculada foi de 1528 indivíduos em Santiago e de 2206 indivíduos a nível nacional que responderam ao questionário (anexo 1) durante o espaço de tempo de 2 meses.

Tabela 6 - Dimensionamento da amostra de inquiridos sobre o mercado ilícito de medicamentos por ilhas em Cabo Verde

<b>Ilhas</b>	<b>População</b>	<b>Amostra</b>
<b>Santo Antão</b>	43915	137
<b>S. Vicente</b>	76107	237
<b>S. Nicolau</b>	12817	40
<b>Sal</b>	25657	80
<b>Boavista</b>	9162	29
<b>Maio</b>	6952	22
<b>Santiago</b>	273919	1528
<b>Fogo</b>	37051	115
<b>Brava</b>	5995	19
<b>Total</b>	491575	2.206

Tabela 7 - Dimensionamento da amostra de inquiridos sobre o mercado ilícito de medicamentos por concelhos da ilha de Santiago em Cabo Verde

<b>Concelhos da ilha de Santiago</b>	<b>População</b>	<b>Amostra</b>
<b>Tarrafal</b>	18565	104
<b>Santa Catarina</b>	43297	242
<b>Santa Cruz</b>	26609	148
<b>Praia</b>	132317	738
<b>S. Domingos</b>	13686	76
<b>Calheta S. Miguel</b>	15648	87
<b>S. Salvador Mundo</b>	8677	48
<b>S. Lourenço Órgãos</b>	7388	41
<b>Rib.Grd Santiago</b>	7732	43
<b>Total</b>	273919	1528

Os principais vetores de pesquisa e âmbito dos indicadores do estudo foram desenhados em função dos objetivos e transformados em perguntas, num questionário de fácil compreensão. A base de dados e análise foram feitas com recurso à *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc).

Foram utilizados os métodos de inferência estatística para extrapolar os resultados obtidos a nível da amostra para o público-alvo, usando as estimativas pontuais e respetivo intervalo de confiança.

Foi utilizado o teste de associação do qui-quadrado para verificar a independência e a associação entre variáveis para um nível de significância de 0,95. Na fase de análise de dados foram utilizadas regras automáticas de validação da base de dados.

Os inquiridores tiveram uma formação específica acerca das técnicas de entrevista, foram supervisionados durante a realização do inquérito, foram estabelecidas medidas de garantia do anonimato de todos os participantes da pesquisa e o estudo foi submetido ao Comité Nacional de Ética em Pesquisa para a Saúde (CNEPS)(112)

### 3.1.3 Resultados

A maioria da população inquirida é do sexo feminino (65,9%). Esta característica difere um pouco dos dados demográficos do país apresentados no capítulo 1, considerando que, de acordo com o censo de 2010 a percentagem de mulheres é de 50,5%.

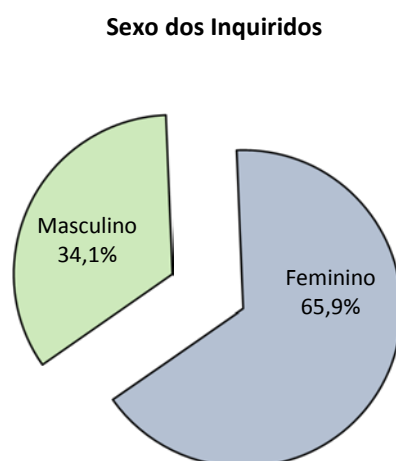


Figura 14 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao sexo

No que respeita à idade média da população inquirida, foi de 40,2 anos, muito superior à idade média no país que é de 26,8 anos. Esta diferença poderá estar relacionada com o critério de inclusão dos inquiridos que tinham de ter no mínimo 18 anos, critério escolhido por se considerar que a opção de compra de medicamentos é uma atividade que implica, ou deveria implicar, a maioridade e responsabilização pela conduta. No entanto, ao ser analisada a distribuição por faixa etária, verifica-se que mais de 50% da população inquirida tem idade compreendida entre

19 e 40 anos de idade (figura 15), o que já reflete, de certa forma, a predominância mais jovem entre os inquiridos e, portanto, aproximada da realidade da população.

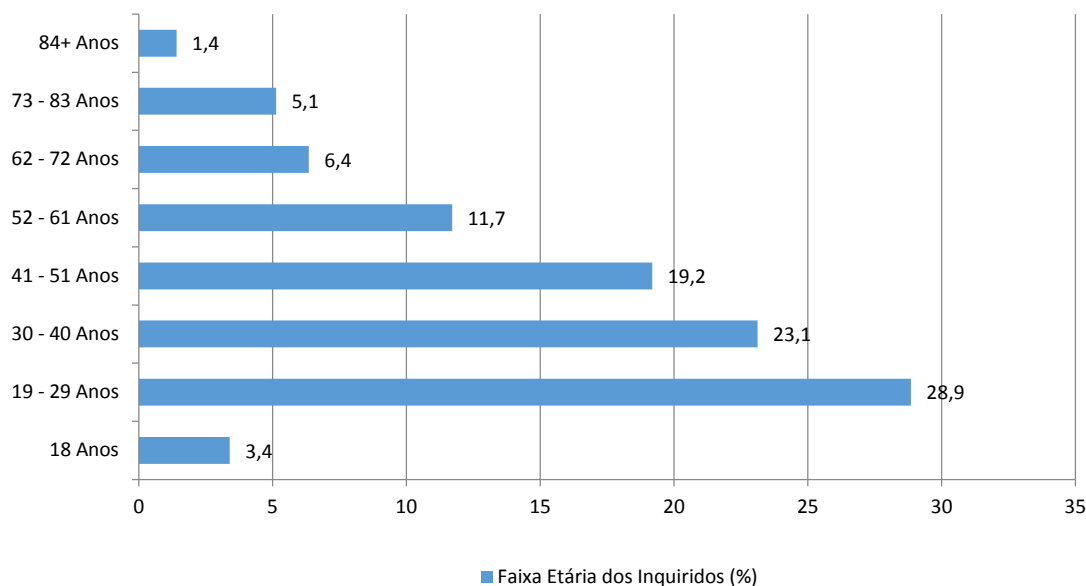


Figura 15 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto à idade

Outro aspeto que interessa caracterizar e aferir a relação com o comportamento de adquirir medicamento no mercado ilícito é o nível de instrução. O nível de instrução da maioria da população inquirida correspondia ao básico - EBI (43,3%) e secundário (29,8%). Para este critério, a população inquirida reflete a realidade do país que, de acordo com os dados do Censo de 2010 do INE, tem 43% da população com ensino básico e 31,2% com ensino secundário. A amostra mantém-se aproximadamente representativa para outros níveis de instrução, como de curso médio com 2,5% em relação a 1% para a realidade nacional e curso superior que representa 6% da população inquerida em relação aos 5,1% da realidade.

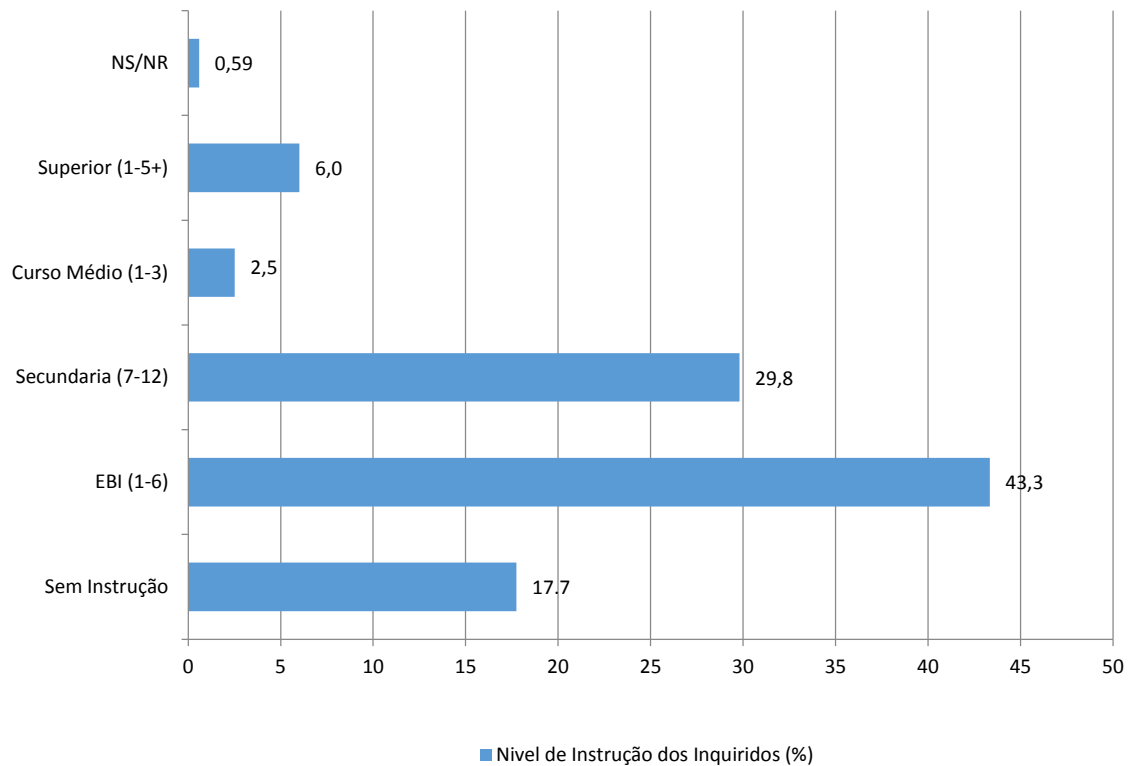


Figura 16 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao nível de instrução

Outra informação solicitada para caracterizar a população inquirida e permitir a aferição sobre uma possível relação, foi o nível de rendimento. Identificou-se que mais de 50% da população inquirida auferem um rendimento entre 10 a 30 mil escudos cabo-verdianos (90,7 a 272 euros).

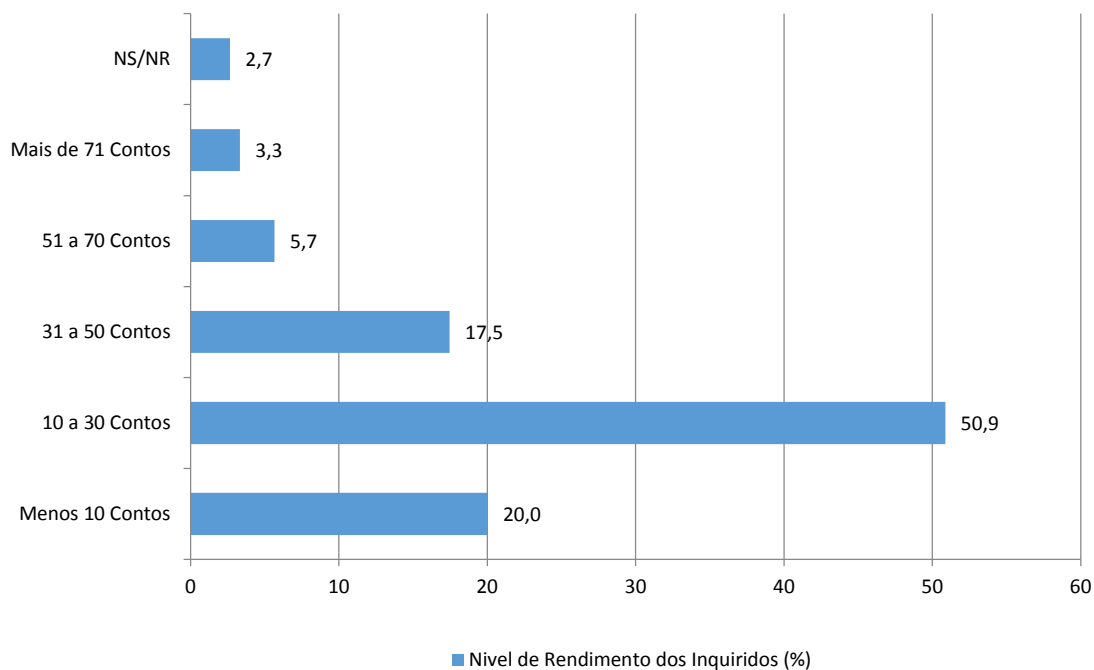


Figura 17 – Caracterização da população inquirida sobre o mercado ilícito de medicamento quanto ao nível de rendimento (1 conto corresponde a 1000 escudos cabo-verdianos)

Os resultados deste estudo mostram que, aproximadamente um em cada quatro cabo-verdianos (25,6%) compra medicamentos fora do circuito legal, (tabela 8) que representa um total de 125.526 cabo-verdianos.

Tabela 8 - Dimensão do mercado Ilícito de medicamento em Cabo Verde por ilha

Ilha	p (%)
Santo Antão	6,6
São Vicente	24,2
São Nicolau	0,0
Sal	6,3
Boa Vista	3,3
Maio	31,8
Santiago	35,4
Fogo	6,1
Brava	15,8
<b>Total (Nacional)</b>	<b>25,6</b>

No que se refere à distribuição por concelhos, o maior peso deste mercado verificou-se no concelho da Praia (38,9%) o maior centro populacional (tabela 8). Da amostra de 2206 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos no momento da entrevista, 1528 eram residentes em Santiago (ilha onde reside 55,72% da população). Importa referir o caso da ilha de S.Nicolau, onde não foi identificada a atividade de aquisição de medicamento no mercado ilícito. Procedendo a análise por concelhos da ilha de Santiago, nota-se que a prática está generalizada, atingindo valores de 51,4% em Santa Cruz, 49,4% em São Miguel e 38,9% na Praia (tabela 9)

Tabela 9 - Dimensão do mercado ilícito de medicamento na ilha de Santiago por concelho

<b>Concelhos</b>	<b>p (%)</b>
<b>Tarrafal</b>	22,0
<b>Santa Catarina</b>	31,8
<b>Santa Cruz</b>	51,4
<b>Praia</b>	38,9
<b>São Domingos</b>	6,5
<b>São Miguel</b>	49,4
<b>São Salvador do Mundo</b>	19,6
<b>São Lourenço dos Órgãos</b>	19,5
<b>Ribeira Grande de Santiago</b>	27,7
<b>Total (Santiago)</b>	35,4

No que toca à identificação das razões para aquisição de medicamentos no mercado ilícito, um dos objetivos da realização deste estudo, a acessibilidade foi a mais identificada como razão (54,8%), sendo o acesso referido como a proximidade e facilidade de aquisição. Outras razões relevantes apontadas foram o fato de ser mais barato (47,7%) e a possibilidade de obter o medicamento de forma fracionada (28%), ou seja, a possibilidade de compra individualizada pois, no mercado ilícito, não existe a obrigatoriedade de manter a integridade da embalagem (figura 18).

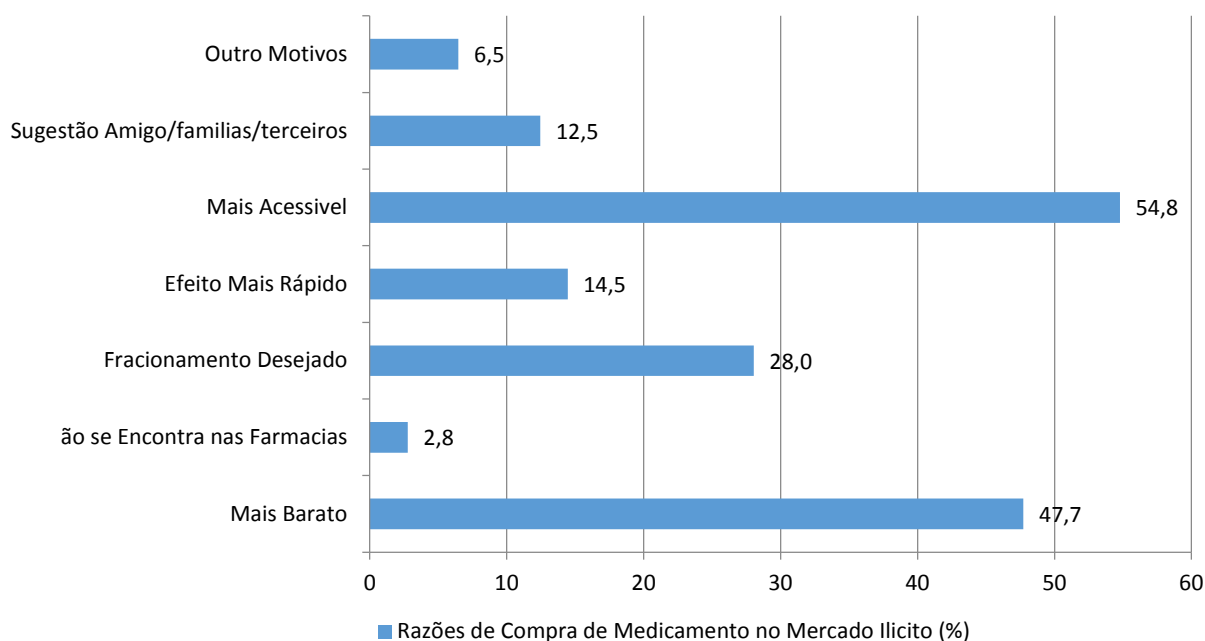


Figura 18 – Razões de aquisição de medicamento no mercado Ilícito

Ainda para dimensionar e caracterizar o problema foi questionada a frequência desta prática entre os inquiridos que responderam positivamente em relação à utilização do mercado ilícito. Assim, no que se refere à frequência, 23,8% das pessoas recorre a esse mercado uma em cada duas vezes que tem necessidade de adquirir medicamentos. Ou seja, para além da dimensão da prática de aquisição que envolve 25,6% da população, aproximadamente 1/3 dessa população opta por esse mercado em metade das vezes que necessita de um medicamento (figura 19).

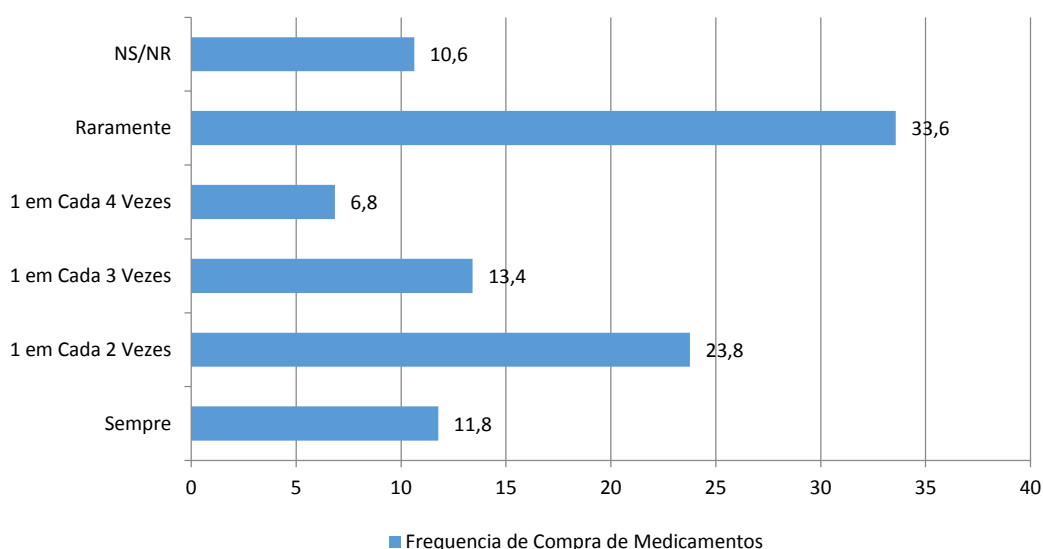


Figura 19 – Frequência de aquisição de medicamento no mercado Ilícito

Para ter dados sobre o grau de informação e sensibilidade dos consumidores sobre a importância do acondicionamento, inquiriu-se sobre a percepção das condições de venda. Da população inquirida, 71,4% da população que recorre ao mercado ilícito tem a percepção de que as condições de venda são razoáveis. Existe uma percentagem de 11,1% da população inquirida que usa esse mercado, apesar de considerar as condições de venda muito más e 17,2% que as considera muito boas (Figura 20). Esta discrepância pode indiciar disparidade nas razões subjacentes a esta prática onde a variar entre a falta de alternativa por dificuldades de acesso e a falta de informação adequada.

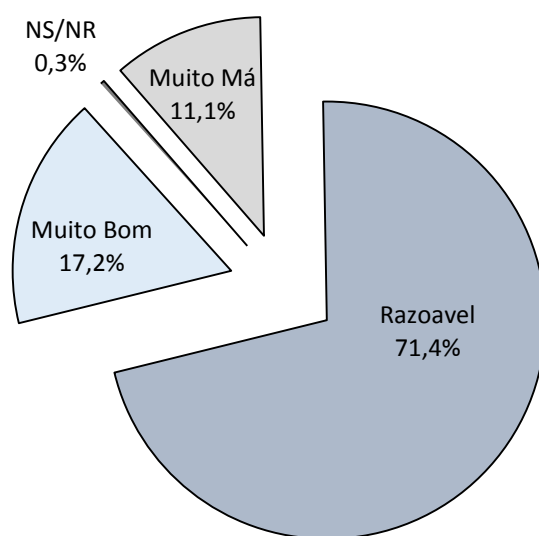


Figura 20 – Avaliação da percepção das condições de venda

Ainda referente às questões sobre a percepção, quando inquiridos sobre a possibilidade dos medicamentos no mercado ilícito serem falsificados ou contrafeitos, cerca de 61,1% da população declara saberem que os medicamentos podem ser falsificados mas desconhece os riscos que implica (figura 21).

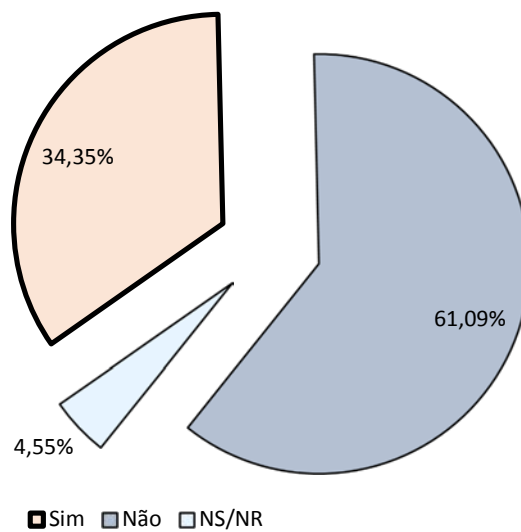


Figura 21 – Perceção sobre possibilidade de medicamentos do mercado ilícito serem falsificados

De entre os objetivos do estudo pretendeu-se identificar as DCI mais vendidas no mercado ilícito. Os resultados aferiram que a DCI mais vendida no circuito ilícito é paracetamol (40,23%), seguido de ibuprofeno (26,28%) e amoxicilina (14,23%).

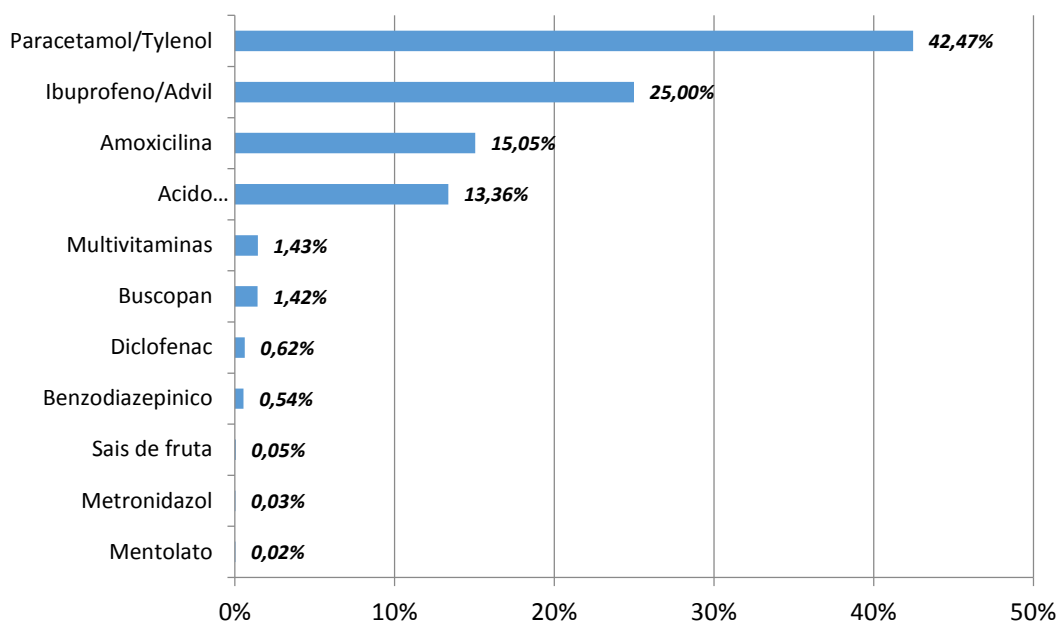


Figura 22 – Medicamentos mais vendidos no mercado ilícito

Para melhor caracterização deste problema entendeu-se pertinente inquirir sobre o local onde os medicamentos eram adquiridos. A loja/mercearia foi o local de venda identificado como o local mais utilizado (64,57%) (figura 23).

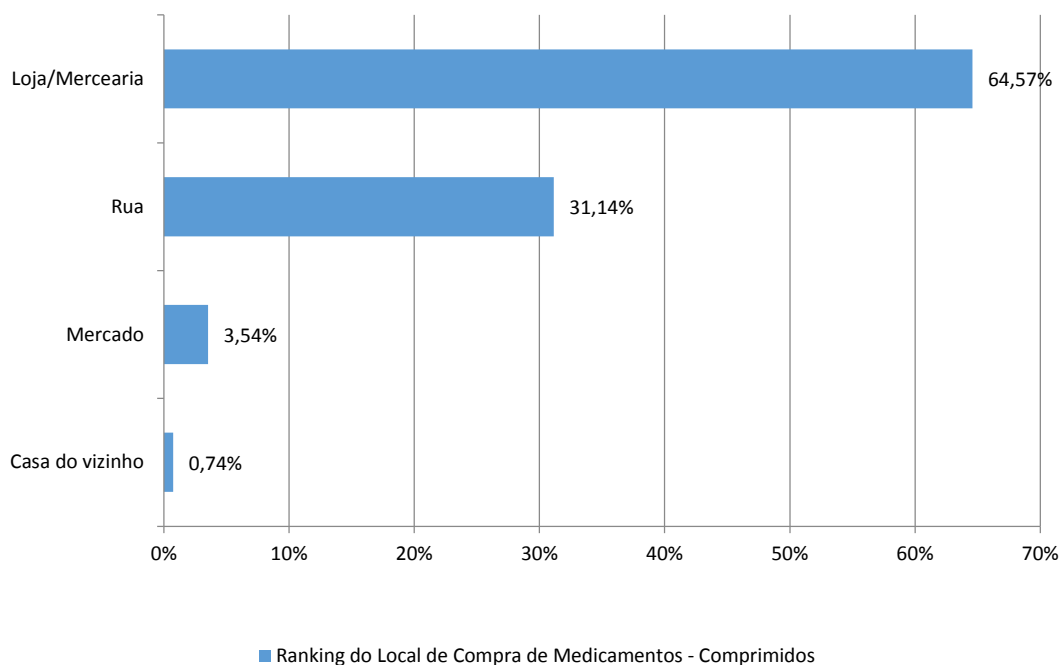


Figura 23 – Local de venda ilícita de medicamentos

Os resultados descritos até agora permitem aferir a proporção da população que consome medicamentos provenientes do circuito ilegal, conhecer a geografia da venda ilícita de medicamentos a nível nacional, nomeadamente as ilhas e concelhos mais problemáticos e saber quais os medicamentos mais vendidos. Por outro lado, como se pretende uma intervenção para debelar o problema, foi relevante identificar as razões da aquisição no circuito ilegal e conhecer a perceção dos utilizadores sobre as condições de venda e riscos existentes.

No entanto, para a identificação de fatores determinantes, das variáveis associadas, utilizou-se o teste de hipótese para identificar a relação entre a aquisição de medicamentos no mercado ilícito e o nível de instrução, o rendimento e a idade.

No caso da instrução, as estatísticas do teste, dão evidência da existência da relação entre as duas variáveis mas, para um nível de significância de 5%, a relação não é significativamente forte ( $p=0,045$ ). Dito de outra forma, contrariamente ao que seria esperado, para este estudo, não foi

possível demonstrar uma relação estatisticamente significativa entre a aquisição de medicamentos no mercado ilícito e o nível de instrução.

No que se refere à relação com o rendimento (Figura 24), mais de 85% dos cerca de 25% de cabo-verdianos que recorrem ao mercado ilícito de medicamentos possuem rendimento mensal inferior a 30 mil escudos (272 euros).

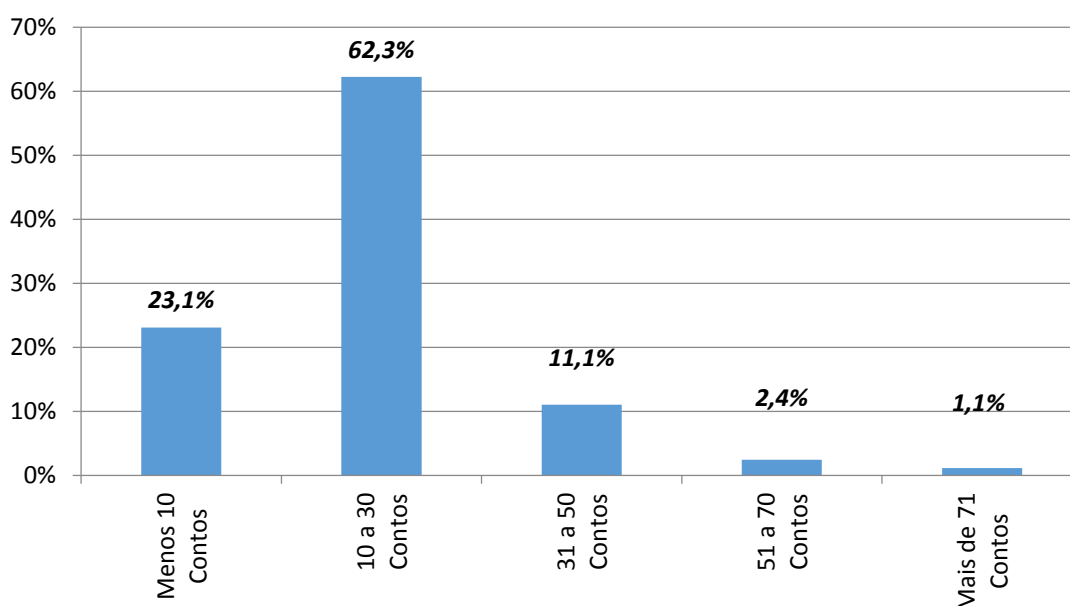


Figura 24 – Dimensão do mercado ilícito por níveis de rendimento

Os resultados deste estudo permitem-nos afirmar que quanto maior for o nível de rendimento dos indivíduos menor será a probabilidade de comprar os medicamentos no mercado ilícito. Para os indivíduos com rendimento superior a 71 contos (643,9 euros), apenas 1,0% recorre ao mercado ilícito para a compra de medicamentos.

Dos 25,6% que constituem a dimensão global das pessoas que recorrem ao mercado ilícito, observou-se menos indivíduos com rendimento compreendido entre 30 a 50 contos do que se esperava sob a hipótese da independência.

O teste pode ser interpretado com todo o rigor, visto que existe evidência estatisticamente significativa de que a alternativa em comprar medicamento no mercado ilícito depende de nível de rendimento dos indivíduos.

A análise feita da dependência entre a variável aquisição de medicamentos no mercado ilícito e a faixa etária identifica que dos 25,6% que representam a dimensão do mercado de venda ilícita de medicamentos, mais de 45% tem idade compreendida entre 18 a 35 anos, em seguida 18,3% tem idade entre 36 a 45 anos de idade e que existe uma relação entre as variáveis. O teste de hipótese permitiu concluir que existe relação entre a aquisição de medicamentos no mercado ilícito e a idade e que a relação de dependência é forte, pois persiste qualquer que seja o erro assumido. Portanto, pode-se afirmar que para esta população, quanto menor for a idade, maior será o número de indivíduos a optar por fazer compra de medicamentos no mercado ilícito.

#### **3.1.4 Discussão e recomendações**

Os resultados do estudo mostraram que aproximadamente um em cada quatro cabo-verdianos compra medicamentos fora do circuito legal (25,6%), que representa um total de 125.526 cabo-verdianos (87), sendo o concelho da Praia o que apresenta maior frequência nesta prática. As razões relativas à acessibilidade foram as mais identificadas como razão da compra no mercado ilícito e 22,8% das pessoas recorre a esse mercado uma em cada duas vezes que tem necessidade de adquirir medicamentos.

Ambos resultados referentes à dimensão e frequência da aquisição de medicamentos em circuito ilegal parecem estar relacionados com questões de acesso, devido à cobertura farmacêutica e proximidade das estruturas de saúde disponíveis e este resultado está alinhado com o descrito nos poucos estudos existentes sobre o problema em África (113)(114).

A segunda razão identificada prende-se com a acessibilidade na vertente económica onde a percepção do menor preço advém do fracionamento de medicamentos que assume grande relevância num país onde a maioria da população é pobre (87), além de ser um fator já descrito(113). No entanto, são necessários mais estudos e análises para explicar este resultado, considerando que os concelhos onde existe maior aquisição de medicamentos fora do circuito legal são aqueles que têm maior cobertura farmacêutica e que não correspondem aos concelhos mais pobres do país. O concelho da Praia, o maior centro urbano do país com uma população de 132.317, apresenta uma incidência de 38,9% possui 9 farmácias e S.Vicente com uma população de 76.107 possui 4 farmácias apresenta uma incidência de 24,2% (96)(87). Pode ser aventada a hipótese da influência do estilo de vida dos centros urbanos, querendo-se evitar as deslocações

e esperas inerentes à obtenção de uma prescrição médica e dispensa do medicamento pelo farmacêutico ou técnico de farmácia, as distâncias que, para as dimensões do país, podem ser consideradas impeditivas num quadro de mau sistema de transportes e a falsa percepção de conhecimento da matéria que promove uma conduta de automedicação.

Considerando a proporção da população inquirida que recorre ao mercado ilícito e cuja percepção é que as condições de venda são razoáveis (71,4%), conjugado com a percentagem que considera as condições muito boas (17,2%), agravado por 61,1% que assume saber que os medicamentos podem ser falsificados, mas desconhecendo os riscos que tal implica, ficou evidente a necessidade e pertinência de campanhas de informação junto da população (115). Apesar dos dados do país sobre a redução do analfabetismo, é conhecida a necessidade de promover especificamente a literacia em saúde, de modo a responsabilizar cada vez mais o cidadão pelas suas escolhas, promovendo para que sejam escolhas razoáveis e informadas (116)(117). São de referir os indícios de disparidade nas razões subjacentes à prática de aquisição de medicamento no mercado ilícito, que varia entre a falta de alternativa por dificuldades de acesso por aqueles que consideram as condições de venda muito más (11,1%) e a falta de informação adequada por aqueles que as consideram muito boas (17,2%).

Entre os medicamentos mais vendidos identificou-se o paracetamol, ibuprofeno e amoxicilina, sendo este último um fator particular de risco pelas evidências mundiais de aumento da resistência a antibióticos, mas todos com conhecidos riscos de segurança num quadro de uso fora do circuito legal (118).

Frente à constatação feita de ausência de dados concretos fiáveis capazes de auxiliar as autoridades na tipificação do problema da compra de medicamentos no mercado ilícito, foi desenvolvido o estudo cujos resultados acima se descrevem. A finalidade foi de realizar um diagnóstico que estabeleça um marco para a abordagem do problema dos medicamentos vendidos ilegalmente em Cabo Verde, aferindo também o conhecimento e percepção de risco associado à utilização de medicamentos por parte da população. Esta informação constitui, por um lado, um suporte para a identificação de linhas estratégicas coerentes de combate ao mercado ilícito e por outro, para a preparação e implementação de um modelo de farmacovigilância adaptado à realidade cabo-verdiana, que leve em conta as circunstâncias identificadas, de acordo com o que será apresentado no capítulo seguinte.

A recomendação que resulta da análise dos dados apresentados, e relacionada com a proposta a apresentar no capítulo 4 passa por dar continuidade a esta linha de estudo, averiguando a

relação com o nível de conhecimentos em saúde em vez da instrução de forma generalista, a realização de estudos adicionais que permitam avaliar o impacto deste fenómeno nos custos do serviço nacional de saúde, nomeadamente pela relação com a incidência de RAM, pela quantificação das reações que necessitaram de intervenção e pelo impacto na adesão terapêutica no quadro de patologias crónicas. Todas estas atividades deverão ter como pano de fundo um plano estratégico nacional de combate de venda ilícita de medicamentos em Cabo Verde, a elaborar de forma participativa e com clara atribuição de competências.

Em resumo, de acordo com os objetivos estabelecidos para o estudo, fica caracterizada a proporção da população que consome medicamentos provenientes do circuito ilegal, é identificada a geografia da venda ilícita de medicamentos a nível nacional, designadamente a sua distribuição por ilha e concelhos da ilha de Santiago, conhecidos os medicamentos mais vendidos neste circuito e as razões da aquisição desses produtos no circuito ilegal. Foram também identificadas como variáveis relacionadas com esta prática e que se podem considerar fatores de risco, o rendimento e a idade.

Ficam retidos como elementos a ponderar para a proposta de modelo de farmacovigilância a apresentar no capítulo 4, a importância que deverá ser dada ao eixo da informação e comunicação, a probabilidade de vir a estar incluído no sistema de farmacovigilância notificações de RAM relativas a medicamentos obtidos no mercado ilícito e portanto de difícil identificação, além da ponderação sobre a possibilidade de notificação pelo consumidor, práticas bem estabelecidas de acordo com as recomendações da OMS apresentadas no capítulo 1.3 e a análise dos modelos do sistema europeu, dos países do ICH e dos países de referência da CPLP, feita ao longo dos capítulos 1.4.1, 1.4.2 e 1.4.4., respetivamente.

No que se refere à recomendação de intervenção, considerando que uma das respostas ao inquérito reflete um elevado percentual de pessoas por parte da população inquirida que não tem a perceção do risco em adquirir medicamentos fora do circuito legal (61,1%), de forma mais imediata e com pertinência para o âmbito do presente trabalho, propõe-se a elaboração de um inquérito junto de uma amostra da população em geral do concelho da Praia para aferir os conhecimentos gerais sobre o medicamento e do seu uso racional e que será o conteúdo do próximo capítulo 3.2.

## **3.2 Conhecimento dos consumidores sobre medicamento**

No capítulo 1 deste trabalho foi feito o enquadramento sobre a importância da farmacovigilância para a segurança do consumidor. Ciente de que os sistemas internacionais estão cada vez mais engajados no empoderamento e envolvimento do consumidor, a verdade é que, tradicionalmente os sistemas de farmacovigilância e mesmo de notificação espontânea têm estado direcionados essencialmente para os profissionais de saúde(119) (120).

### **3.2.1 Introdução**

O número de países que incentivam os consumidores a notificar suspeitas de RAM tem estado a aumentar e existem orientações no sentido da criação de sistemas de notificação específicas para os consumidores. De acordo com experiência já consolidada, as notificações por parte dos consumidores podem constituir boas fontes de informação, seja em termos de quantidade como de qualidade(121)(122)(123)(124). No Reino Unido, a avaliação dos primeiros seis meses de notificação pelo consumidor demonstraram que não existem diferenças na percentagem de RAM graves notificadas, em relação às notificações dos profissionais de saúde (125). Um estudo realizado em Portugal (126) revelou que há mais probabilidade de notificação espontânea em relação a suspeitas de RAM severas ou se estiverem preocupados com os sintomas. Acresce que, sendo a qualidade das notificações dos consumidores semelhante às do profissional de saúde, têm sido defendidos os possíveis benefícios da notificação pelo consumidor na deteção de sinal (123). Considerando que a utilização racional de medicamentos implica a todos e que a estimativa é de que metade dos medicamentos utilizados a nível global são usados indevidamente (127), o conhecimento dos riscos e benefícios por parte do consumidor pode ser crucial para maximizar os benefícios da utilização de um medicamento e limitar consequências como RAM, resistências e eventualmente, morte.

Em Cabo Verde, apesar dos progressos notáveis na generalidade dos indicadores de saúde, o estudo descrito no capítulo 3.1 mostrou que cerca de um quarto da população (25,6%) usa medicamentos obtidos no mercado ilegal e não tem a perceção do risco (111). Fica assim patente a necessidade de um maior envolvimento e responsabilização do consumidor pela sua saúde, o que só poderá acontecer se estiver suficientemente informado e sensibilizado.

Com este enquadramento, foi realizado um inquérito com o objetivo de aferir os conhecimentos e comportamento do consumidor relativamente ao medicamento e seu uso racional. Esta informação é relevante num quadro de elaboração de uma proposta de funcionamento de sistema de farmacovigilância, nomeadamente pela decisão quanto à forma e nível de participação que se deverá pretender por parte daquele.

### **3.2.2 Metodologia**

O estudo foi realizado com a distribuição de um questionário com perguntas sobre benefício e risco de medicamentos e sobre a opinião quanto à notificação de RAM. O questionário foi elaborado pela mesma equipa, constituída pelo farmacêutico responsável pelo presente trabalho, um licenciado em ciências biomédicas e um estatístico e validado pelo Instituto Nacional de Estatística de Cabo Verde. Antes da sua implementação, procedeu-se a um teste no terreno junto de 30 voluntários que não foram depois incluídos na amostra, para validar a compreensão das perguntas.

O questionário tinha duas páginas e constituído por uma secção respeitante a dados demográficos (idade, sexo, estado civil, nível de instrução, rendimento e situação laboral) e outra sobre conhecimentos relativos a usos racional de medicamentos e opinião sobre notificação. Foi aplicado de forma presencial durante uma semana, em agosto de 2015, em todas as zonas da área urbana da cidade da Praia, que corresponde ao centro de maior densidade populacional, 28% do total do país.

A amostra incluiu 75.257 pessoas com idade superior a 18 anos, que responderam com garantia de proteção dos dados e de que a utilização dos dados seria apenas para a finalidade do presente estudo, de acordo com as regras de confidencialidade aplicáveis.

A base de dados e análise foi feita com recurso ao *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0 (*SPSS Inc*). Para a análise descritiva dos resultados utilizou-se o teste qui-quadrado, com nível de confiança de 95%, de forma a verificar associação entre variáveis em estudo. Durante a fase de análise foram utilizadas regras automáticas para validação da base de dados.

### 3.2.3 Resultados

A caracterização da população inquirida quanto à idade identifica 33,3% com idade entre 25 e 37 anos, sendo a idade média de 37,8. Esta média de idade é superior à média nacional de 26,8 anos, mas decorre do desvio devido à exigência de ter mais de 18 anos para ser incluído no inquérito. No que se refere à distribuição do género, 51,2% era do sexo feminino, próximo dos 50,5% da realidade nacional. O nível de instrução de ensino secundário estava representado com 44,1% dos inquiridos e em termos de ocupação 47,6% dos inquiridos tinha trabalho, mas 25% estava desempregado. No que se refere ao rendimento, 23,7% auferia entre 90 a 272 euros por mês, seguido de 15,1% com rendimento inferior a 90 euros(87).

A avaliação global do conhecimento sobre a utilização correta de medicamentos permitiu observar que a proporção média de acertos foi de 67% demonstrando que o nível de conhecimento dos inquiridos de uma maneira geral é razoável.

De acordo com a análise das respostas (tabela 10), 87,3% dos inquiridos reconhecem os benefícios da utilização de medicamentos, mas 29,3% não tem a perceção do risco. Este resultado ser mais baixo do que o encontrado entre os inquiridos que fazem uso do mercado ilícito, que é 61,09% (111), indica que pode existir uma relação entre esta prática e a informação que possibilite ter perceção de risco. No entanto, a existência de aproximadamente um terço da população sem noções sobre o risco inerente à utilização de medicamentos é, em si, um fator de risco para a saúde pública e para os ganhos de desenvolvimento alcançados até agora por Cabo Verde.

Quanto aos conceitos que não estavam claros para os inquiridos são de referir 78,3% para a questão da qualidade de genéricos e 34% para a questão da interação entre medicamentos e produtos à base de plantas.

Alguns dos resultados parecem indicar um bom nível de conhecimento sobre matérias atinentes ao uso racional de medicamentos, nomeadamente para as questões relativas à finalidade do medicamento (87,3%), importância do seu uso correto (93,1%), a importância de um diagnóstico médico (97,0%), o seguimento das instruções médicas quanto à forma de utilização (97,6%), o local adequado de compra de medicamentos (75,6%) e inclusivamente o risco de que o medicamento vendido fora da farmácia possa ser falsificado ou de baixa qualidade.

Para as questões com impacto mais direto para um sistema de farmacovigilância, é de salientar que 89,0% dos inquiridos sabe que o medicamento é obrigado a comprovar a eficácia, segurança

e qualidade antes da comercialização, 67,5% compreende o conceito de RAM, 75,1% considera que a notificação ajuda a assegurar medicamentos mais seguros em Cabo Verde e 35,2% tem conhecimento da existência de um sistema de notificação.

Quando são analisadas as respostas relativas à atitude (tabela 11), mantêm-se o nível de resposta que indicia atitudes corretas na utilização de medicamentos.

Tabela 10 - Conhecimentos do consumidor quanto ao uso racional de medicamentos

	Verdadeiro	Falso	NS/NR
Os medicamentos são usados para tratar e curar doenças	87,3%	9,2%	3,5%
Todos os medicamentos são 100% seguros	29,3%	63,5%	7,2%
O uso correto do medicamento permite aumentar o benefício e limitar o risco	93,1%	3,9%	3,1%
Consultar um médico antes de tomar um medicamento é uma forma responsável de cuidar da saúde	97,0%	2,3%	0,6%
Seguir as indicações, quantidade e duração de tratamento recomendado pelo médico é a forma correta de usar medicamentos	97,6%	1,7%	0,7%
Um medicamento que lhe foi prescrito é sempre apropriado para outra pessoa	8,6%	88,0%	3,4%
Medicamentos adquiridos fora da farmácia podem ser falsificados ou de baixa qualidade	81,0%	13,1%	5,9%
Em Cabo Verde, a venda de medicamentos fora das farmácias está proibida por lei	75,6%	11,4%	13,0%
Antes de serem comercializados, todos os medicamentos têm que demonstrar a eficácia, segurança e qualidade	89,0%	3,0%	8,1%
Os medicamentos genéricos asseguram a mesma garantia para a minha saúde que os de marca	21,7%	15,4	62,9%
Lugares expostos à luz, calor e humidade são adequados para conservar medicamentos	8,6%	85,8%	5,5%
A verificação do prazo de validade e das condições de embalagem são importantes para assegurar a o uso mais seguro de medicamentos	95,9%	2,8%	1,2%
Uma reação adversa é um sintoma ou efeito colateral causado pelo medicamento	67,5%	9,5%	23,0%
A notificação de efeitos adversos ajuda a assegurar medicamentos mais seguros em Cabo Verde	75,1%	5,3%	19,6%

Tabela 11 - Caracterização da atitude do consumidor no inquérito sobre uso racional de medicamentos

	Verdadeiro	Falso	NS/NR
Recomenda o aconselhamento médico à família, amigos e vizinhos	96,6%	1,0%	0,4%
O medicamento indicado à família, amigos e vizinhos é o adequado	12,9%	85,0%	2,1%
Aconselhamento médico essencial para um diagnóstico correto e aquisição do medicamento correto	96,7%	2,6%	0,7%
A compra de medicamentos fora da farmácia prejudica a sua vida e dos seus familiares	93,4%	5,3%	1,3%
Escolheria comprar medicamento fora da farmácia se existisse a possibilidade de fracionamento e compra a menor preço na farmácia	10,2%	82,6%	7,2%

### 3.2.4 Discussão e recomendações

Este estudo é implementado no seguimento da identificação que 25,6% da população de Cabo Verde usa medicamento originado no mercado ilícito e que destes, 61,09% não tem perceção de risco (111), pelo que, para delineamento de um sistema de farmacovigilância adaptado ao país era relevante aferir os conhecimentos e comportamento do consumidor relativamente ao medicamento e seu uso racional.

Em termos de conhecimento, o estudo indica um bom nível de informação, não se devendo descurar da circunstância da tendência em responder da forma que se sabe ser correta e da formulação das questões poder ter também influenciado nesse sentido. Salienta-se, entretanto, a questão identificada de alguma falta de confiança em relação a medicamentos genéricos e confirma-se de novo alguma falta de perceção em relação ao risco associação à utilização de medicamentos. A atitude de ceticismo em relação a genéricos ficou confirmada quando inquiridos se solicitam na farmácia a substituição de um medicamento de marca por um genérico. Este resultado está alinhado com uma revisão sistemática que revela melhoria na opinião em relação a genéricos mas mantendo-se alguma falta de confiança (128). Considerando que a promoção da utilização de medicamentos genéricos está a ser encorajada numa política de contenção de custos especialmente importante para um país de poucos recursos como é Cabo Verde, revela-se da maior relevância dar seguimento a este resultado. Recomenda-se por isso a planificação de uma política mais específica de promoção de genéricos que dê especial relevo à vertente de comunicação e de promoção dessa informação junto ao público em geral mas com

enfoque junto dos profissionais de saúde pois que a confiança do consumidor no seu médico geralmente ultrapassa as suas próprias desconfianças em relação ao medicamento genérico (128).

Para uma melhor compreensão desta questão foi utilizado o teste de qui-quadrado, de forma a identificar a existência de relação com variáveis como nível de instrução e rendimento. Foi identificada relação de dependência para ambas as variáveis ( $p=0,00$ ) no sentido de, como já identificado noutros estudos (128), quanto menor o nível de instrução e de rendimento maior a desconfiança em relação à qualidade de genéricos.

No que se refere à perceção de risco relacionado com a utilização de medicamentos e o comportamento relativamente à notificação, os resultados confirmam que a maioria dos consumidores não espera ter RAM durante a utilização do medicamento. Os inquiridos reconhecem corretamente o conceito de RAM, mas não compreendem que a utilização de medicamentos envolve sempre esse risco. Esta perceção da relação entre medicamento e risco pode ter impacto num sistema de notificação, pois se este não identifica a RAM não a irá notificar, apesar da sua predisposição para o fazer.

Este estudo identifica, ou melhor, reforça o diagnóstico de necessidade de campanhas de informação sobre o medicamento e seu uso correto com enfoque concreto nas vertentes da promoção do medicamento genérico e explicação da relação benefício risco que é inerente a qualquer medicamento.

A reter, como elementos a considerar para o sistema de farmacovigilância a ser proposto, está a necessidade de campanhas de comunicação de massa, recorrendo à televisão e rádio. Para a devida monitorização e promoção de uma cultura de estudo e investigação, recomenda-se que estas campanhas sejam preparadas de forma a permitir medir o impacto, assegurando assim a possibilidade de acompanhamento destas campanhas que promovem a segurança do doente e uso racional do medicamento.

Outra questão a ponderar tem a ver com a inclusão do consumidor no sistema de notificação espontânea. Apesar de ser uma recomendação expressa da maioria dos sistemas analisados ao longo do capítulo 1, os indícios de fragilidade de conhecimentos por parte do consumidor cabo-verdiano, resultantes do estudo sobre aquisição de medicamentos no mercado ilícito no capítulo 3.1, influenciavam no sentido de prever campanhas de informação e comunicação dirigidas especificamente a esta população alvo mas sem prever a sua participação no sistema de

notificações. No entanto, os resultados do presente estudo permitiram repensar este assunto. A recomendação é de, sem prejuízo das campanhas de informação junto da comunicação social, incluir o sistema de ensino, com a preparação de matérias adaptadas aos diferentes níveis, promover junto das universidades com formação relacionada com áreas de saúde a revisão dos currícula para inclusão da farmacovigilância e sim, prever a inclusão das notificações por parte do consumidor, apesar de não ser feito um apelo expresso junto dos mesmos.

Dos resultados identificados no presente estudo ficou patente a necessidade de mais e melhor informação ao consumidor, uma tarefa inerentemente atribuída também aos profissionais de saúde no âmbito das suas responsabilidades deontológicas de educação para a saúde. Seja pelo papel crucial que profissionais de saúde assumem em sistemas de farmacovigilância, seja pelo seu papel junto à população na veiculação de informação sobre a segurança e riscos na utilização de medicamentos, a fase seguinte de diagnóstico, a descrever no capítulo 3.3, deverá ser junto destes profissionais, através de um questionário a ser distribuído antes do início de sessões de sensibilização sobre farmacovigilância, para analisar as respostas sobre o conhecimento da farmacovigilância e aferir o comportamento relativamente à notificação.

### **3.3 Perceção do profissional de saúde relativamente à farmacovigilância**

Considerando o papel fundamental que o profissional de saúde assume na informação e sensibilização sobre os riscos inerentes à utilização de medicamentos, diante dos resultados obtidos de falta de informação junto dos consumidores e para recolha de dados pertinentes no âmbito da elaboração de uma proposta de modelo para funcionamento do sistema de farmacovigilância, entendeu-se relevante caracterizar o conhecimento e reconhecimento da importância da farmacovigilância por parte daqueles. Durante esta mesma fase, além da aferição do conhecimento dos profissionais de saúde sobre farmacovigilância, pretendeu-se promover a importância da notificação espontânea e disponibilizar vias para a notificação.

#### **3.3.1 Introdução**

Tendo em mente o descrito no capítulo 1 do presente trabalho, o sistema de notificação espontânea é considerado dos instrumentos mais custo-efetivos a estabelecer como suporte ao funcionamento de um sistema de farmacovigilância (38) (129). Conhecidas e previamente descritas as vantagens, uma análise com vista a identificar um modelo que se adapte às condições de Cabo Verde implica também conhecer as desvantagens. Está descrito a nível internacional que a principal limitação respeitante à efetividade do sistema de notificação espontânea de suspeitas de RAM é a subnotificação, com a conseqüente limitação na avaliação do risco do medicamento e atraso na geração de sinais de risco, acarretando repercussões na saúde pública. Efetivamente, estima-se que o método de notificação espontânea apenas identifique uma em cada vinte reações ocorridas, devido à subnotificação (119)(130)(131)(132).

O problema da subnotificação é multifatorial e caracteriza mesmo os sistemas de farmacovigilância já consolidados (131), pelo que se espera ainda mais agravado em circunstâncias como as de Cabo Verde, onde o sistema não está formalizado. Deve ser por isso devidamente ponderado, como especificidades a ter conta, o constrangimento devido à insularidade, com impacto na efetividade e sustentabilidade de qualquer sistema, a inexistência de tradição de farmacovigilância, a insuficiência de profissionais de saúde e a falta de formação específica, que impedem a extrapolação da informação disponível respeitante a outras realidades. Diversos estudos publicados identificam que as principais razões apontadas para a subnotificação são a falta de tempo dos notificadores, a falta de incentivo económico, a falta de sensibilização/informação, o receio de um processo de responsabilização em caso de erro

médico ou terapêutico e a atitude negativa em relação à notificação. Outras razões identificadas nesses estudos foram a falta de interesse, o peso administrativo, a falta de obrigatoriedade legal, a falta de sistema eletrónico de suporte, as questões técnicas, culturais, tradição e falta de perceção da utilidade da notificação ou de ação tomada devido à notificação (130)(133).

Em Portugal, para tentar perceber as razões subjacentes à subnotificação, surgiu a necessidade de identificar as atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde. Foram desenvolvidos dois estudos de caso-controlo, levados a cabo com médicos e farmacêuticos cujos resultados permitiram, posteriormente, desenhar intervenções educativas com vista a incrementar a taxa de notificação espontânea (134)(135).

Ainda é de referir que, de acordo com um estudo de revisão sistemática (133), os conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde estão mais relacionados com a notificação espontânea de RAM do que os fatores pessoais e profissionais, reforçando a premissa de que os conhecimentos e atitudes são potencialmente modificáveis, pelo que intervenções educativas desenhadas com base nas lacunas detetadas nos conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde podem melhorar favoravelmente a notificação (136).

Porque se considera que, atendendo aos condicionalismos próprios de Cabo Verde, a informação poderá não ser passível de extrapolação, é pertinente a implementação de um inquérito de caracterização do conhecimento e sensibilidade do profissional de saúde em relação à farmacovigilância. Os objetivos são de caracterizar o perfil de profissionais interessados em atender sessões sobre farmacovigilância, conhecer o nível de conhecimento geral sobre a farmacovigilância e sobre o projeto piloto a estabelecer em Cabo Verde e identificar a sensibilidade e atitudes do profissional de saúde sobre esta mesma matéria.

### **3.3.2 Metodologia**

Considerando o enquadramento acima exposto e em conjugação com a presente investigação, foi lançado um projeto piloto de funcionamento de um sistema de notificação espontânea para suporte à farmacovigilância. Após o seu anúncio e enquanto atividade integrante do projeto, procedeu-se a um questionário (anexo 3) para aferição do grau de conhecimento e sensibilidade do profissional de saúde em relação à farmacovigilância e contribuir para o desenho de um modelo eficiente e adaptado à realidade atual em Cabo Verde.

As sessões de sensibilização sobre farmacovigilância decorreram no período entre abril e junho de 2013, com duração aproximada de 4 horas e com uma agenda exclusivamente dedicada à

farmacovigilância, incluindo nomeadamente os conceitos, as definições, a história e importância do desenvolvimento desta ciência com recurso a exemplos concretos, o programa internacional de monitorização, funcionamento de sistemas de farmacovigilância existentes, o papel, vantagens e desvantagens da notificação espontânea e por último a descrição da proposta piloto para funcionamento da notificação espontânea enquanto suporte ao sistema de farmacovigilância a implementar em Cabo Verde.

O agendamento das sessões teve sempre o envolvimento e participação dos gestores das estruturas de saúde onde iriam decorrer e foi anunciado como parte do lançamento de um projeto piloto para estabelecer um sistema de notificação espontânea para Cabo Verde. A participação nas sessões foi voluntária e o questionário foi distribuído antes do início das mesmas.

O questionário foi elaborado por uma equipa multidisciplinar integrada pela farmacêutica, responsável pelo estudo e presente trabalho, um licenciado em ciências biomédicas e um estatístico. O seu desenho foi baseado em outros estudos destinados a abordar os conhecimentos e atitudes de profissionais de saúde após adaptação à realidade de Cabo Verde (137)(138)(139). O questionário tinha duas páginas com secções, de forma a recolher dados demográficos como idade, sexo, local de trabalho e profissão, dados sobre o conhecimento, reconhecimento da importância e atitude em relação à farmacovigilância.

A distribuição do mesmo envolveu um total de 356 médicos, farmacêuticos e enfermeiros, o que corresponde a 36,2% do total desses profissionais no país. Este grupo de profissionais, tradicionalmente mais implicados no funcionamento de sistemas de farmacovigilância, corresponde a 35,8% do total de todos os profissionais de saúde do país (105). Quanto à representatividade, é de referir que os profissionais envolvidos estão distribuídos em hospitais, centros de saúde, clínicas privadas e farmácias das diferentes ilhas do país, designadamente Santo Antão, S. Vicente, S. Nicolau, Sal, Boa Vista, Santiago, Fogo e Brava, oito das nove ilhas habitadas. Não foi incluída a ilha do Maio por dificuldades logísticas de transporte e agendamento.

A base de dados e análise foram feitas com recurso a *Statistical Package for Social Sciences*, versão 20.0 (SPSS Inc). Para a análise descritiva dos resultados utilizou-se o teste qui-quadrado com nível de confiança de 95%, de forma a verificar associação entre variáveis em estudo. Durante a fase de análise foram utilizadas regras automáticas para validação da base de dados.

### 3.3.3 Resultados

Do total de 356 profissionais que atenderam às sessões de sensibilização sobre a farmacovigilância entre abril e junho de 2013, 331 questionários foram respondidos, o que corresponde a uma taxa de resposta de 92,9%. A caracterização da população que respondeu ao questionário indica que, a maioria (65,6%) era do sexo feminino (Figura 25) e que a idade média era de 38,5 anos, havendo mais de metade dos profissionais inquiridos com idade inferior a 38 anos, 17% entre 39 e 46 anos, 12% entre 47 e 53 anos e 10% com mais de 54 anos (figura 26). No que refere ao local de trabalho, aproximadamente metade (49,8%) exercia em centros de saúde, 31,1% no sector privado, 19,0% em hospitais e como seria de esperar pela proporção total de população, a maioria dos inquiridos (45,0%) era da ilha de Santiago. No contexto deste questionário considerou-se relevante caracterizar a amostra quanto à profissão, identificando-se 30% enfermeiros, 23% médicos e 12% farmacêuticos (Figura 27). O convite mencionava as profissões acima citadas, mas é um aspeto a referir a participação de outros profissionais de saúde, nomeadamente nutricionistas, técnicos de laboratório e técnicos de radiologia. Fazendo a análise considerando como total as três profissões mencionadas, a participação é de 47% de enfermeiros, 34% de médicos e 19% de farmacêuticos. A distribuição das mesmas profissões no país é de 63,3% enfermeiros, 30,5% médicos e 6,2% de farmacêuticos (105) pelo que não é representativo da realidade mas pode ser útil no sentido de identificar as necessidades de intervenção em termos de sensibilização para a importância do tema.

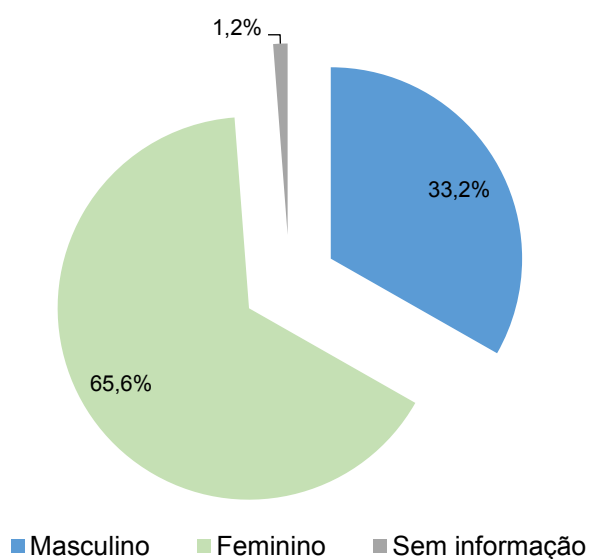


Figura 25 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto ao género

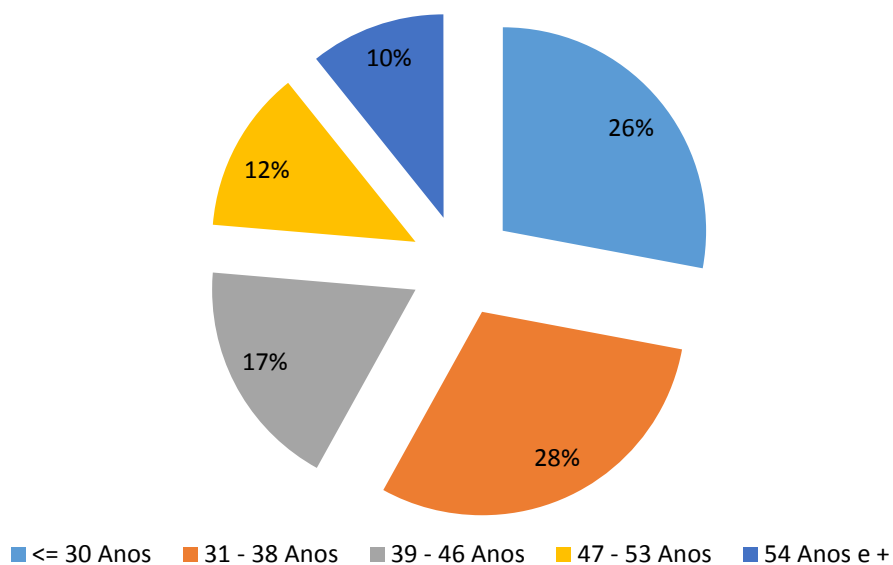


Figura 26 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto a idade

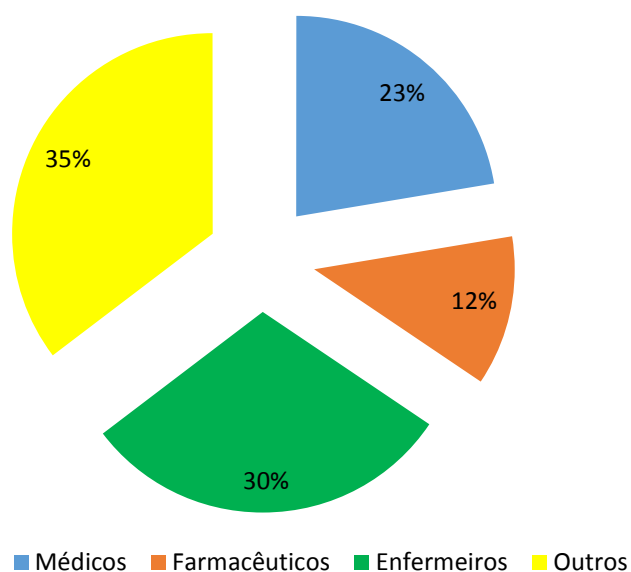


Figura 27 – Caracterização da amostra de profissionais de saúde quanto à profissão

Feita a caracterização demográfica dos profissionais de saúde inquiridos, o questionário abordou depois questões gerais de conhecimento de farmacovigilância, nomeadamente sobre a definição da farmacovigilância, o seu objetivo e a coordenação do programa internacional de monitorização de medicamentos. Como se pode ver pela figura 28, cerca de um terço dos inquiridos (32,3%) conhecia a definição de farmacovigilância, perto de um quarto (24,8%) percebia o objetivo, mas apenas 13,9% identifica a localização do centro internacional de

monitorização no *Uppsala Monitoring Centre*, resultado que se pode considerar expectável num país onde o sistema não foi ainda implementado e não existe por isso tradição de farmacovigilância.

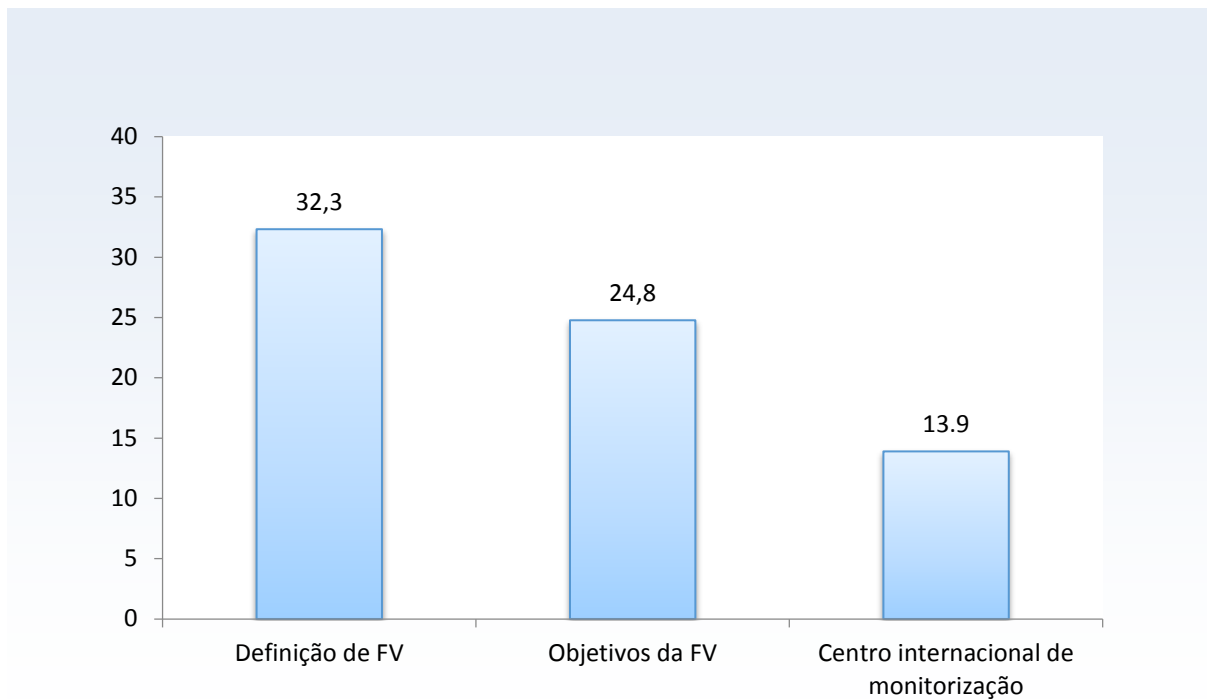


Figura 28 – Conhecimentos gerais de farmacovigilância dos profissionais de saúde inquiridos

De entre os inquiridos que reconheceram a definição e objetivos da farmacovigilância, analisando por cada profissão, destacam-se os médicos que representam 30,8% e 31,7%, do total respetivamente, seguido dos enfermeiros com 28,0% e 30,5%, respetivamente (figura 29 e 30). Este resultado reforça as indicações de interesse e motivação por parte dos médicos que já tinham assegurado uma presença considerável nas sessões, proporcionalmente à distribuição dessas profissões no país.

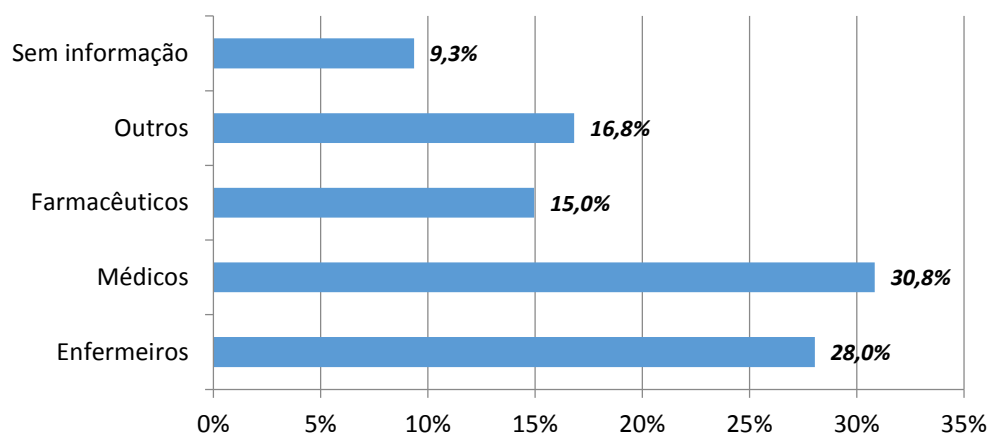


Figura 29 – Conhecimento da definição de farmacovigilância pelos inquiridos, por profissão

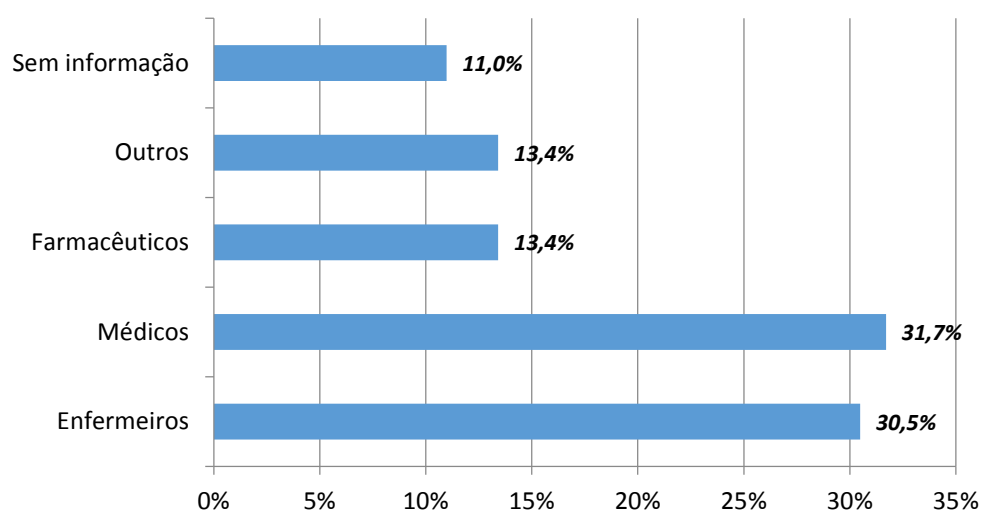


Figura 30 – Conhecimento dos objetivos de farmacovigilância pelos inquiridos, por profissão

Inquiridos sobre a obrigatoriedade de notificação por profissionais de saúde é de salientar que 79,5% dos inquiridos responde positivamente e apenas 4,5% considera que não deve ser uma obrigação do profissional de saúde (figura 31). Este resultado dá indicação de uma boa sensibilidade de base em relação à farmacovigilância. Outro resultado que parece ser propiciador para a preparação do sistema de farmacovigilância é a identificação de que 70,7% dos inquiridos acredita que a notificação deve incluir médicos, farmacêuticos e enfermeiros (figura 32), pois

parece indicar, à partida, uma visão de que esta atividade será forçosamente de colaboração suportada por equipas multidisciplinares.

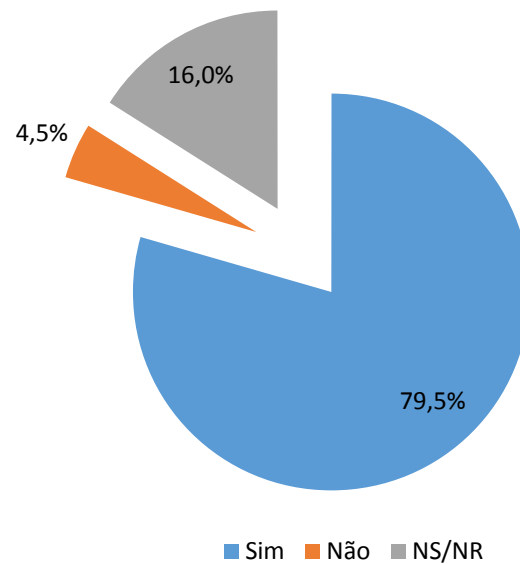


Figura 31 – Notificação como obrigação do profissional de saúde

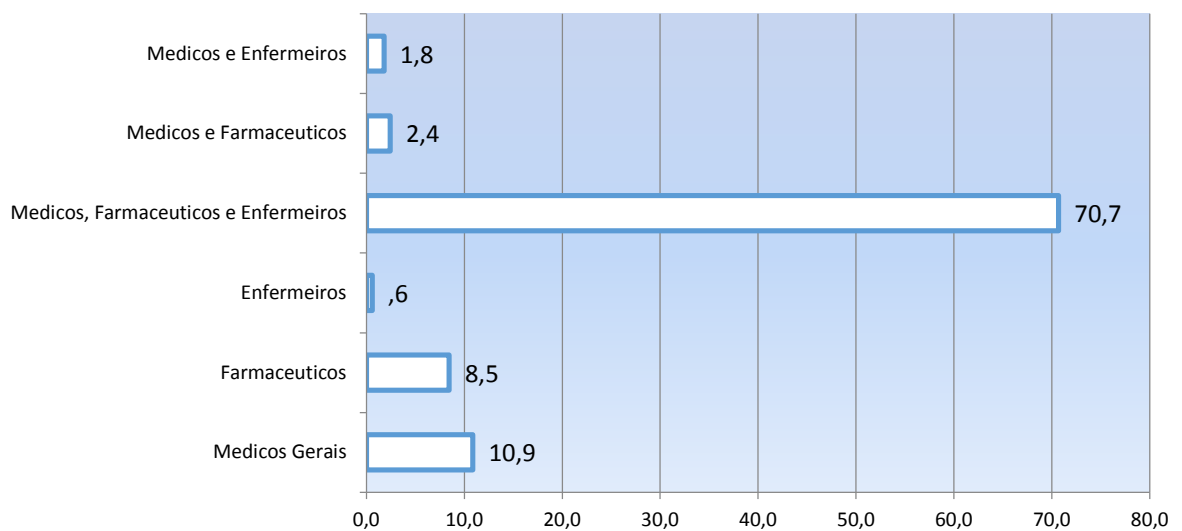


Figura 32 – Profissionais que devem notificar de acordo com os inquiridos

Aos profissionais de saúde que atenderam às sessões sobre farmacovigilância foi também inquirido sobre conhecimentos relativos à existência de um projeto piloto para funcionamento de um sistema de notificação espontânea em Cabo Verde. Quando inquiridos sobre elementos de funcionamento deste projeto, 78,9% identifica que o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância está previsto na ARFA, quase metade (46,8%) identifica que será suportado por um sistema de notificação espontânea e 43,8% refere conhecer o formulário de notificação (figura 33).

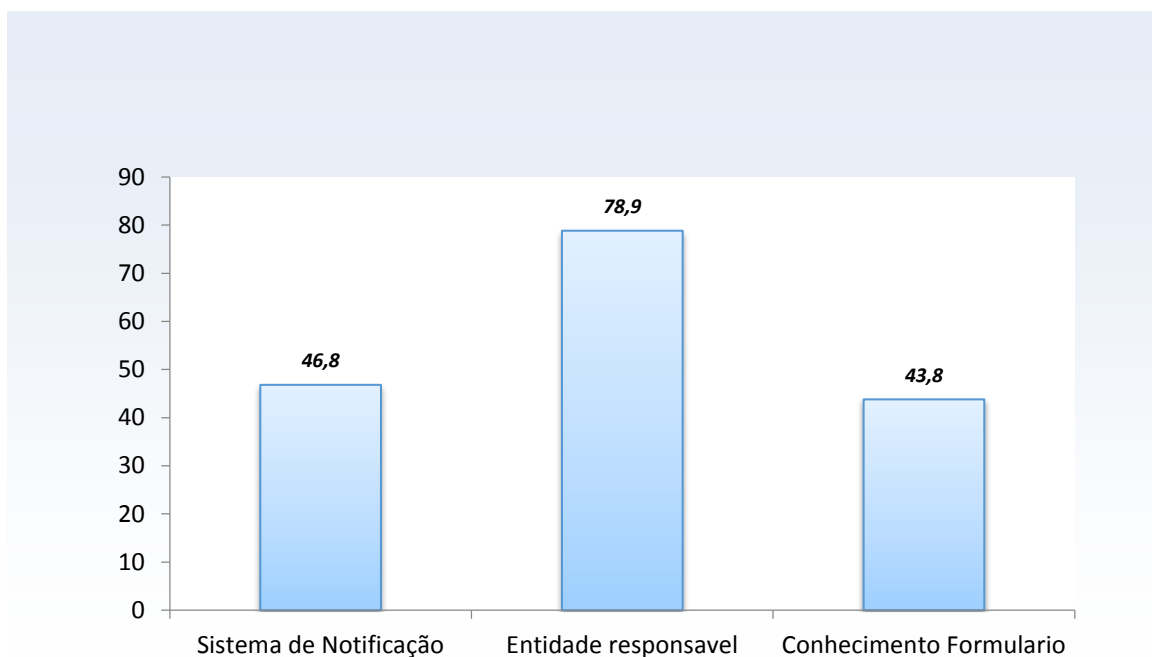


Figura 33 – Conhecimento do projeto piloto de notificação espontânea em Cabo Verde

As diferenças identificadas entre as profissões representadas (figura 34, 35 e 36) podem estar relacionadas com questões de interesse e motivação inicial. A classe médica mantém os resultados que refletem interesse em relação ao tema, Este resultado deverá ser considerado no delineamento de atividades, estando as necessidades de certa forma diferenciadas em função da profissão.

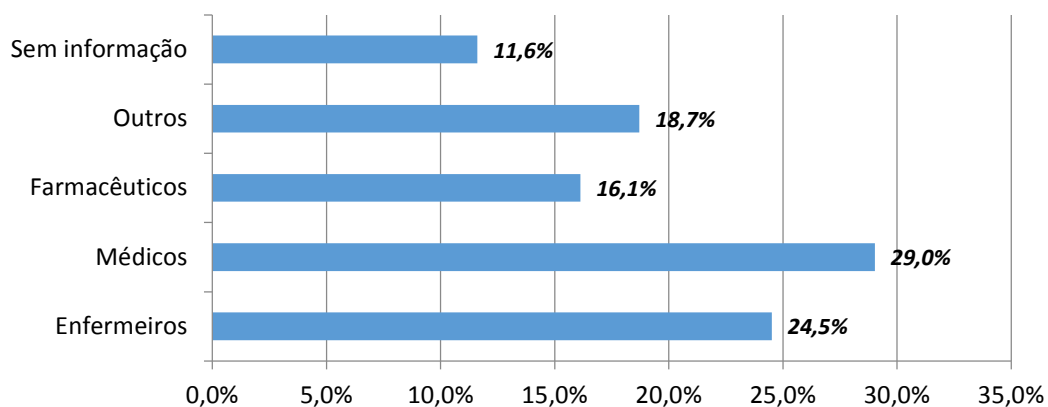


Figura 34 – Conhecimento da existência do sistema de notificação, por profissão

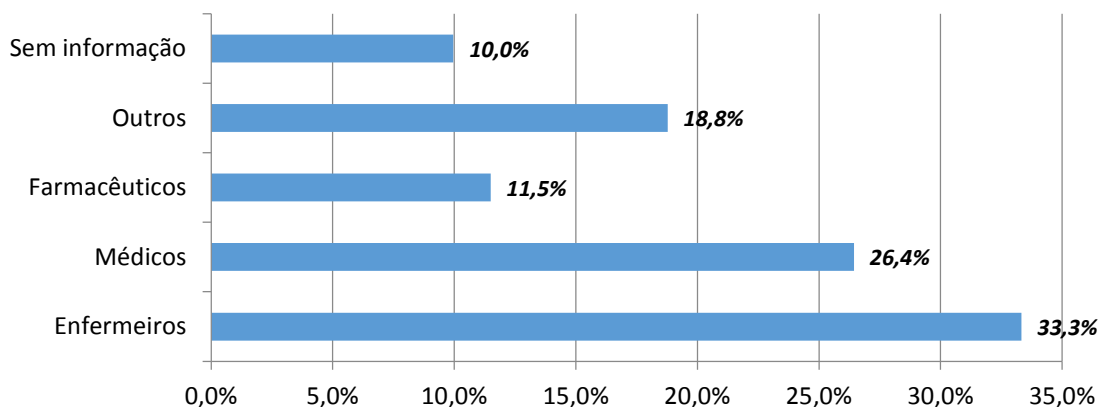


Figura 35 – Conhecimento da entidade responsável, por profissão

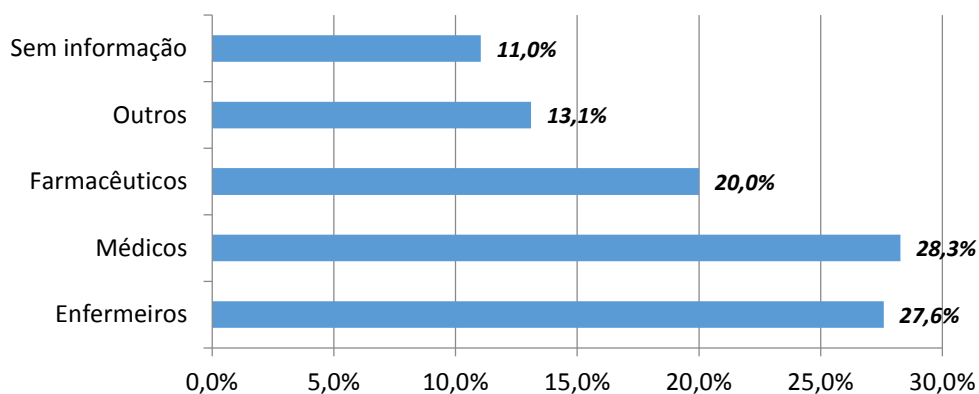


Figura 36 – Conhecimento da existência do formulário de notificação, por profissão

Quando se questionam aspectos relativos à atitude, designadamente sobre a elaboração e submissão de uma notificação, 73,4% do total refere nunca ter notificado (figura 37).

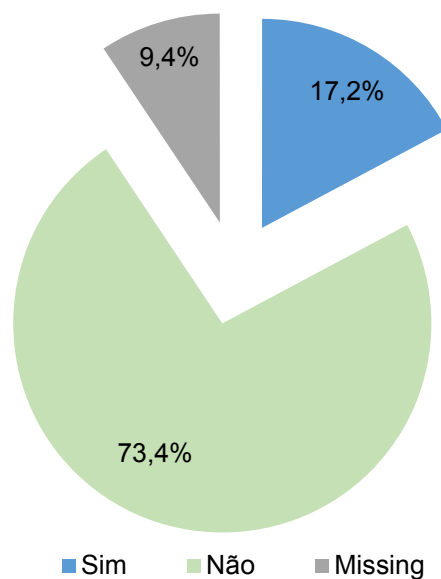


Figura 37 – Profissionais de saúde que já notificaram

A análise dos dados quanto à atitude dos profissionais em relação à notificação, permitiu aferir que 17,2% dos profissionais inquiridos afirma já ter notificado, dos quais 28,1% eram enfermeiros, 21,1% eram farmacêuticos, 19,3% eram médicos, 54,4% da ilha de Santiago e quanto ao local de trabalho 40,4% pertenciam a centros de saúde enquanto apenas 12,3% de hospitais.

Os resultados referentes à análise feita por profissão não se coadunam com a análise feita às notificações espontâneas recebidas no CNF por profissão de notificador. A questão será oportunamente retomada na discussão dos resultados preliminares do projeto piloto de notificação a ser apresentado no capítulo 4.4.

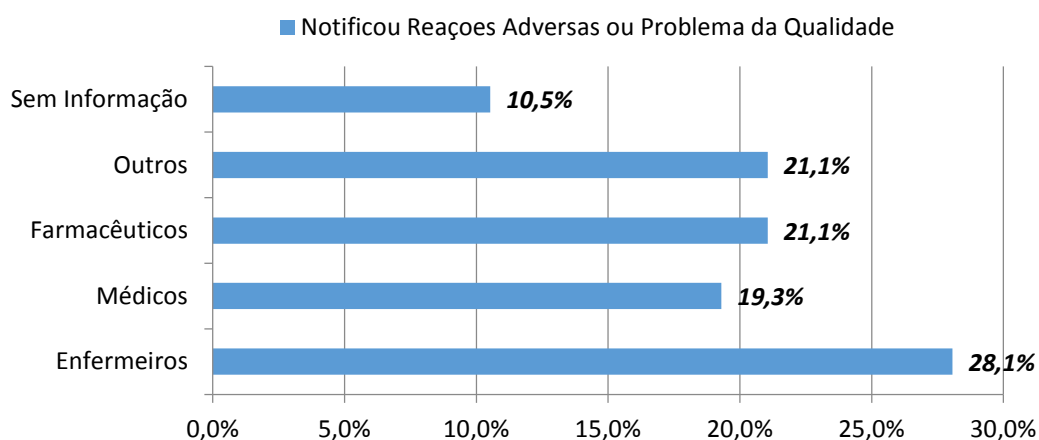


Figura 38 – Profissionais de saúde que já notificaram, por profissão

De entre os profissionais de entre os que não notificaram, a indisponibilidade de formulário foi identificada por 19,3% como razão. Neste grupo de profissionais 32% eram médicos, 29,7% eram enfermeiros, 10,9% eram farmacêuticos e no que se refere ao local de trabalho, 43,3% exerciam em centros de saúde, 34,4% no setor privado e 21,9% em hospitais.

Ao analisar as respostas provenientes dos profissionais que preencheram um formulário, mas não o submeteram, 66,7% vive na ilha de Santiago, 40% eram farmacêuticos, 20% eram médicos e 60% do sector privado.

Numa perspetiva de identificar, formas de motivação do profissional de saúde em relação à notificação e prevenir, à partida, a subnotificação, foram questionados sobre as razões que desencorajam a notificação. É um resultado a salientar o facto de a resposta ter sido deixada em branco por 54,1% dos inquiridos. De entre as respostas obtidas, a falta de tempo foi a principal razão apontada (18,7%), seguida da falta de incentivo financeiro (13,0%) e da perceção de que um caso isolado pode não ser relevante (figura 39).

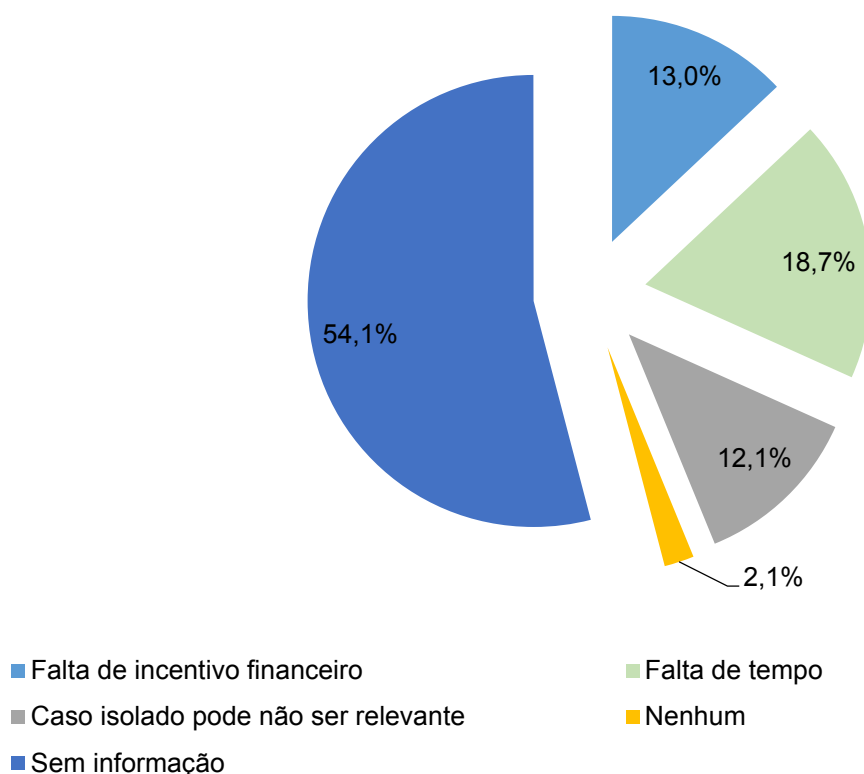


Figura 39 – Fatores que desencorajam as notificações

### 3.3.4 Discussão e recomendações

A participação dos profissionais de saúde nas sessões sobre farmacovigilância teve uma representação que não reflete a distribuição nas estruturas do país. Em relação ao total, 30,2% eram enfermeiros, 22,4% eram médicos e 12,1% eram farmacêuticos, quando a distribuição no país é de 63,3% de enfermeiros, 30,5% de médicos e 6,2% (105). O fato da amostra não ser representativa é um viés decorrente da participação nas sessões ser voluntária. No entanto, poderá ser útil pois indicia que parece existir um interesse e motivação acrescidos por parte de médicos e farmacêuticos em relação aos enfermeiros e esta informação deverá ser considerada na planificação e implementação de um sistema de farmacovigilância. Tal significa que as questões relativas à comunicação e informação deverão refletir esta diferenciação de base existente.

Em relação ao conhecimento em farmacovigilância, considerando a fase em que o país se encontra, onde apenas foi anunciado o início de um projeto piloto para notificação, não existindo antecedentes na matéria, os resultados eram expectáveis podendo-se até considerar que cerca de um terço dos inquiridos (32,3%) a conhecer a definição de farmacovigilância é bastante positivo. Entretanto, como seria de esperar, à medida que as questões são mais voltadas para aspetos operacionais, nomeadamente sobre os objetivos e localização do centro internacional de monitorização no *Uppsala Monitoring Centre*, os valores descem para 24,8% e 13,9% (figura 28). As diferenças identificadas de conhecimentos de conceitos gerais de farmacovigilância entre as profissões representadas podem estar relacionadas com questões de interesse e motivação inicial e poderão ter implicações nas atitudes relativas à notificação. Este resultado deverá ser considerado no delineamento de atividades pois as necessidades estarão de certa forma diferenciadas em função da profissão, considerando que o conhecimento e as atitudes são fatores potencialmente modificáveis (140).

Por outro lado, e ainda sobre os conhecimentos aferidos, pode-se afirmar que esta fase, que representa o arranque de um sistema de notificação espontânea para Cabo Verde, começa com bons resultados quanto à comunicação, considerando que quase 80% dos inquiridos identifica que o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância está previsto na ARFA, quase metade identifica que será suportado por um sistema de notificação e refere conhecer o formulário de notificação, aspetos essenciais de acordo com o sistema de avaliação da OMS (17). A análise feita em função das profissões será uma orientação para delineamento das prioridades de sessões de sensibilização.

De salientar o resultado relativo à questão da obrigatoriedade de notificação por profissionais de saúde, pois 79,5% dos inquiridos responde positivamente e apenas 4,5% considera que não deve ser uma obrigação do profissional de saúde (figura 31). Este resultado é relevante considerando a importância que a notificação espontânea assume para o funcionamento efetivo de qualquer sistema de farmacovigilância (33)(141). Conjugado este resultado com a elevada percentagem que considera que a notificação deve incluir médicos, farmacêuticos e enfermeiros (figura 32), existe à partida um quadro propício de entendimento, seja quanto à notificação espontânea, como da necessidade de um sistema colaborativo e multidisciplinar.

Sobre o resultado de 17,2% de profissionais de saúde já ter notificado, a comparação com a resposta sobre o conhecimento da existência do projeto piloto de farmacovigilância e existência de um formulário, acrescida da comparação com o número de notificações espontâneas recebidas pelo Centro Nacional de Farmacovigilância, parece indicar um viés pela tendência de responder de acordo com o que se espera ou que se sabe ser correto.

O problema da subnotificação é multifatorial e caracteriza mesmo os sistemas de farmacovigilância já consolidados (119) (131) (133) pelo que, como expectável, se confirma estar ainda mais agravado em Cabo Verde onde o sistema está em fase de preparação e formalização. As razões de não notificação identificadas nesta amostra estão alinhadas com as identificadas em estudos publicados, nomeadamente a falta de tempo, a falta de incentivo económico e a falta de perceção da utilidade da notificação para casos isolados (130)(133). Se as duas últimas razões podem ser abordadas através da compensação pela formação e explicação da relevância de qualquer notificação, a questão de falta de tempo é mais problemática, pois advém da insuficiência de recursos humanos e sua má distribuição, tanto a nível das estruturas de saúde como a nível geográfico pelas ilhas (105).

Ao comparar os resultados do presente estudo com os obtidos junto de profissionais de saúde de um hospital na Nigéria, evidenciam-se prioridades de intervenção considerando nomeadamente uma diferença de taxa de resposta de 82,5% para 92,9% em Cabo Verde, que pode denotar interesse relativamente ao assunto, apesar de merecer realce que a participação pelos profissionais de saúde a exercer no hospital ser bastante baixa (19,0%). No que se refere ao conhecimento de que profissionais podem notificar a diferença é de 89,89% para 46,8% em Cabo Verde. O conhecimento da entidade responsável por acolher o centro nacional e farmacovigilância é de 51,51% no estudo conduzido na Nigéria em relação a 78,9% em Cabo Verde o que, como já referido, pode indiciar um bom início na fase de instalação. Outros indícios

são que a existência de um formulário de notificação é reconhecida por cerca 32% dos profissionais inquiridos no hospital nigeriano, enquanto em Cabo Verde 43,8% refere a existência de um formulário de notificação. A percepção de que a notificação de suspeitas de RAM é obrigação do profissional de saúde existe, sendo de 64,6% no caso da Nigéria e 79,5% em Cabo Verde(142).

Tal como descrito nos dois estudos de caso-controlo, levados a cabo com médicos e farmacêuticos em Portugal, para tentar perceber as razões subjacentes à subnotificação, feita a caracterização, será possível planificar intervenções educativas com vista a incrementar a taxa de notificação espontânea (134)(135). Ainda é de referir que, de acordo com um estudo de revisão sistemática (133), os conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde estão mais relacionados com a notificação espontânea de RAM do que os fatores pessoais e profissionais, reforçando a premissa de que os conhecimentos e atitudes são potencialmente modificáveis, pelo que as intervenções educativas a desenhar no âmbito da implementação do sistema em Cabo Verde deverá basear-se nos dados obtidos para ser possível melhorar favoravelmente a notificação (136).

Assim, decorrente dos resultados do estudo descrito, as recomendações a reter para a proposta de sistema de farmacovigilância a apresentar no capítulo 4 incluem, para suporte, a continuidade de estudos de aferição do conhecimento e das atitudes dos profissionais de saúde sobre farmacovigilância e a planificação de sessões de sensibilização com enfoque na importância da notificação espontânea. As sessões de sensibilização e formação deverão ter uma abordagem pragmática e com enfoque claro na utilidade que o sistema poderá ter como prestação de serviço ao profissional de saúde, e assim poder combater a subnotificação. A reter que, para os grupos profissionais ainda por motivar, nomeadamente os enfermeiros, a aposta seja na intensificação de ações de sensibilização, enquanto no caso de médicos e farmacêuticos, pelo perfil de motivação identificado neste estudo, a comunicação deverá atender a necessidade de maior especificidade e complexidade, para garantir a manutenção do interesse, através da atualização técnica e científica que o tema poderá trazer.

Outro aspeto que a proposta deverá levar em consideração é a média de idade dos profissionais de saúde neste estudo ter sido inferior a 40 anos, pois dá elementos para ponderar a utilização dos sistemas de informação, da notificação *on-line* e, eventualmente, de redes sociais. Este aspeto está também relacionado com a identificação da falta de tempo como razão para não

notificar, pelo que o sistema a propor deverá disponibilizar vias simples, fáceis e acessíveis para a notificação.

Um elemento fundamental para a abrangência e funcionalidade do sistema será a integração do sector privado, que até deu indícios de interesse com uma participação de 31,1% de profissionais de saúde.

Numa perspetiva de obter elementos relevantes para o desenho de um modelo de farmacovigilância adaptado à realidade de Cabo Verde e no que concerne à recomendação de estudos adicionais, atendendo à baixa participação dos profissionais de hospitais (19,0%) e considerando as recomendações da OMS quanto ao papel dos hospitais num sistema de notificação (28), propusemo-nos a dar continuidade com um estudo de aferição de suspeitas de RAM em ambiente hospitalar, com o enquadramento e racional que de seguida se apresenta no capítulo 3.4.

### **3.4 Incidência de suspeitas de reações adversas a medicamentos em ambiente hospitalar**

As RAM são frequentes, relevantes, custosas e podem ser fatais. Estas podem ser causa de hospitalização ou ocorrer durante a mesma, provocando alguma incapacidade, prolongando o tempo de hospitalização e podendo inclusivamente ser causa de morte do doente(143)(144)(145)(146).

Como referido no capítulo 1, ainda durante o período de desenvolvimento dos centros nacionais de farmacovigilância e do projeto piloto da OMS, tornou-se evidente que os hospitais não contribuíam como o esperado para a monitorização de RAM (28). Foi constatado também que seria possível e desejável, estudos de monitorização intensiva em determinados hospitais com o objetivo de complementar o trabalho desenvolvido pelos centros nacionais de farmacovigilância e desta forma o sistema internacional (36).

#### **3.4.1 Introdução**

Em 1998, a publicação de uma revisão sistemática e meta-análise de 34 estudos prospetivos em doentes hospitalizados, estima que a incidência geral de RAM, incluindo tanto aquelas que causam a hospitalização como aquelas que ocorrem durante a hospitalização, seja de 15,1%, sendo 6,7% graves (12). Em 2012, a publicação de uma revisão sistemática completa da literatura, que incluiu 22 estudos, identifica uma incidência de 16,88% de RAM durante a hospitalização, apesar de salientar ser impossível estimar a incidência real de RAM devido a questões metodológicas (143).

Noutra publicação de uma revisão sistemática da literatura científica de estudos sobre a avaliação da ocorrência de RAM em hospitais, recorrendo ao método de revisão retrospectiva do processo clínico do doente, foram abrangidos nove estudos publicados nos Estados Unidos da América, Austrália, Nova Zelândia, França, Inglaterra, Dinamarca e Canadá, que avaliaram, no total 92063 processos clínicos. A incidência de suspeitas de RAM variou de 2,9 a 16,6 por 100 pacientes admitidos em hospitais nos estudos revistos. Pese embora as diferenças nos critérios de avaliação e dos resultados nos nove estudos, eles permitiram orientar o desenho da metodologia para mensurar um fenómeno cuja magnitude não era conhecida e serviu de orientação para o desenho de estudos que vieram a ser desenvolvidos no Brasil (147).

No Brasil, a avaliação da ocorrência de suspeita de RAM em hospitais feita em 2003 através da revisão retrospectiva de processos clínicos identifica uma incidência de 10,1%, sendo 12,7% quando se excluiu as pacientes obstétricas e uma proporção de RAM evitáveis de 69%(147).

No continente africano, sobretudo na região sub-sahariana onde Cabo Verde se insere, são muitos escassos os estudos no domínio da farmacovigilância. De mencionar um estudo desenvolvido num hospital distrital do Uganda, um dos quatro países avaliados como tendo capacidade instalada, com o objetivo de determinar a frequência e caracterizar o perfil de RAM identificadas a nível hospitalar. O estudo analisou tanto as reações que causaram hospitalização como aquelas ocorridas após a mesma e identificou que 4,5% dos doentes foi hospitalizado com suspeita de RAM, 1,6% foi hospitalizado devido à RAM e durante a hospitalização ocorre uma RAM em 49,5% dos doentes. O estudo identificou as RAM como importante fator de morbidade, seja a nível comunitário como hospitalar, estando associadas aos medicamentos mais utilizados (18).

Podemos então concluir que, apesar dos estudos já publicados para quantificar a magnitude do problema, a caracterização do risco associado à utilização de medicamentos mantém-se como uma questão atual e relevante para a segurança do doente e para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Em termos mais específicos, a monitorização da incidência de suspeita de RAM pode ajudar a medir o efeito da implementação de conceitos de segurança na utilização de medicamento que resultem em mudanças culturais (148).

A relação entre o objetivo deste projeto de investigação de construir uma proposta de modelo para a implementação de um sistema de farmacovigilância em Cabo Verde, com a opção de desenvolver um estudo de monitorização de suspeitas de RAM em ambiente hospitalar reside na importância de caracterizar um ponto de partida no que se refere à incidência dos mesmos e proceder ao seu seguimento. Acresce que, na ausência de um sistema formalizado de notificação espontânea, se poderão obter dados mais estruturados e completos do que aqueles que seriam obtidos da prática clínica, num quadro de maior complexidade de diagnóstico e utilização de medicamentos. O desafio que se apresenta é a da escolha de uma metodologia que possibilite a identificação e classificação eficiente das suspeitas de RAM, pois os instrumentos para sua deteção têm-se revelado caros, pouco sensíveis e ineficazes (148).

Neste contexto, para especificar o âmbito do estudo desenvolvido, sem prejuízo da importância da deteção e análise de erros para o desenvolvimento de estratégias para a segurança do doente, o erro médico, enquanto falha do processo dos cuidados de saúde, apesar do potencial para

provocar dano ao doente, não será incluído, pois existem dados que demonstram que muitas vezes podem não estar relacionados(149).

Diferentes metodologias têm sido utilizadas para a caracterização da incidência RAM, de entre as quais importa, neste contexto, referir a notificação espontânea (NE), os algoritmos para pesquisa de base de dados, os estudos retrospectivos de processos clínicos e a utilização de rastreadores (141). Apesar da facilidade na obtenção de informações e reduzidos custos da notificação espontânea a subnotificação faz com que o método detete apenas um em cada vinte RAM (131). A almejada padronização de definições, a comparabilidade entre hospitais e os custos acessíveis garantidos pelo recurso a algoritmos para pesquisa de base de dados implicam no entanto uma fraca sensibilidade e especificidade, aliado à desvantagem de depender da correta codificação dos processos e de não identificar todos os tipos de RAM (132). No que refere a monitorização através do processo clínico (*Chart review*) que permite a identificação de todos os tipos de danos e identificação de incidências, está descrita a reduzida capacidade de identificação, o forte peso dos recursos humanos necessários, acrescido da dependência da qualidade dos registos existentes (148)(150).

É neste contexto que surge o conceito de *trigger* (rastreador) introduzido por Jick em 1974, no sentido da identificação de RAM em processos clínicos, mas com melhorias introduzidas pela metodologia original de Classen et al que consistia na monitorização eletrónica de suspeitas de RAM com recurso a programas informáticos concebidos para um sistema integrado de informação hospitalar(151)(152). Com esta metodologia, determinados eventos, como a seleção de determinados medicamentos, antídotos e alterações laboratoriais, servem como sinais ou alertas para se proceder a uma análise detalhada do processo clínico. Apesar do objetivo fundamental ser desenvolver uma abordagem rápida para monitorização de RAM, a metodologia exige especialização técnica e investimento em sistemas de informação para monitorizar os serviços farmacêuticos e clínicos, o que configura uma limitação para muitos hospitais (148)(151).

O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) desenvolveu um método alternativo à revisão tradicional de processos clínicos, que é uma modificação do método de Classen e tem como objetivo ser prático, eficiente e expandir a capacidade de identificação RAM em doentes hospitalizados com menores exigências de tecnologia e de custos (148). O método desenvolvido pelo IHI designado de *Global Trigger Tool* (GTT) teve início em 1999, consiste na revisão retrospectiva de processos clínicos usando uma lista de rastreadores previamente testados,

incluindo medicamentos, alterações laboratoriais e informações sobre a assistência ao doente e a evolução clínica (132)(148)(152) (anexo 4).

Os rastreadores de suspeitas de RAM foram empregues em estudos hospitalares nos EUA (148), na Europa (153) e no Brasil (132)(154)(155), num total de 86 hospitais, aplicando uma metodologia inicial que foi sendo modificada por uma equipa constituída por médicos, farmacêuticos e enfermeiros, mediante um processo de auditoria a um determinado número de processos clínicos, sem recurso às bases de dados eletrónicas por constituírem uma limitação para muitos hospitais, como é o caso dos hospitais em Cabo Verde, onde é inexistente. Durante a fase de conceção do método foi testada a exequibilidade e avaliada a necessidade de capacitação dos técnicos para utilização da metodologia. O processo de validação da metodologia e da tradução para português ficou estabelecido de forma a poder ser utilizado em diferentes instituições de saúde (148)(154)(155).

Em caso de identificação de algum dos rastreadores previstos na lista, o processo é submetido a uma análise pormenorizada para identificação da suspeita de RAM que lhe está potencialmente associado. Em caso de identificação da suspeita de RAM, esta é classificada quanto a severidade de acordo com *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP), descartando as categorias que identificam erro e focando nas categorias que envolvem dano para o doente (categorias E, F, G, H, e I do índice *NCC MERP*) (anexo 6).

Considerou-se demonstrado que os rastreadores, mesmo sem a utilização de bases de dados eletrónicas podem ser usados de forma generalizada para detetar suspeita de RAM em doentes hospitalizados, garantindo boa capacidade de identificação, exequibilidade, custos reduzidos, facilidade de capacitação da equipa e implementação, reprodutibilidade entre diferentes tipos de instituições hospitalares e com potencial para utilização padronizada para a melhoria da segurança do doente (152) (120).

Pelo acima descrito e considerando a fase de desenvolvimento em que Cabo Verde se encontra no que tange aos indicadores de saúde, a importância do ambiente hospitalar com o potencial para o reforço de estratégias de proteção da segurança do doente, o número reduzido de estudos publicados realizados em países africanos, a inexistência de dados nacionais publicados, a exiguidade de recursos humanos e financeiros para a realização sistemática de estudos, a inexistência e a impossibilidade de estabelecer, nesta fase, sistemas de informação construídos para a deteção de suspeitas de RAM, a inexistência de um sistema formal de farmacovigilância,

as limitações da notificação espontânea, mormente num quadro inicial de implementação de um sistema de farmacovigilância, o estudo implementado num hospital em Cabo Verde, no âmbito deste trabalho, fez recurso à metodologia de *GTT* proposta pelo *IHI*.

O objetivo é de testar a utilização de uma metodologia de monitorização de suspeita de RAM baseada na identificação de rastreadores, caracterizar as suspeitas de RAM ocorridas no hospital selecionado e comparar os dados recolhidos num período antes e depois de atividades de sensibilização dirigidas a profissionais de saúde do hospital.

### **3.4.2 Metodologia**

Da conjugação dos dados de caracterização do sistema de saúde apresentados nos capítulos 2.2 e 2.3, com a exequibilidade logística, técnica e financeira para a realização do estudo, foi escolhido o hospital de referência para a região sanitária Santiago Norte. O Hospital Regional Santiago Norte – HRSN é um serviço autónomo do Ministério de Saúde, de base regional, cuja função fundamental é a oferta de cuidados hospitalares secundários. Situado na cidade de Assomada, Santa Catarina, funciona desde Abril 2008 e conta com cerca de 123 colaboradores. Serve uma população de cerca de 112 000 habitantes. com uma cobertura correspondente aos municípios de Santa Catarina, Santa Cruz, São Lourenço dos Órgãos, São Miguel, São Salvador do Mundo e Tarrafal, cuja população representa 48,8% da população da ilha de Santiago e 27,2% do país(87). De referir que a região coberta por este hospital corresponde aos concelhos com maior incidência de aquisição de medicamentos no mercado ilícito (111)

O hospital é de média complexidade do nível secundário, com 90 camas distribuídas pelos serviços de internamento de Cirurgia, Gineco-Obstetrícia, Medicina e Pediatria além do atendimento para as especialidades de Oftalmologia, Clínica Geral, Psicologia, Estomatologia, Fisioterapia e Nutrição. Garante ainda o atendimento permanente de urgência e ainda os exames complementares de diagnóstico. O hospital apoia tecnicamente os Centros de Saúde da Região Sanitária do Norte da Ilha, pelo que recebe internamentos por transferência, apoiando ainda os programas de saúde da comunidade (95).

De acordo com o método proposto pelo *IHI* (2004) uma amostra aleatória mensal de 20 processos é suficiente para a monitorização de RAM. Neste estudo optou-se pelo uso de amostra aleatória simples mensal que, por ser um plano de amostragem estatisticamente representativo, permite

fazer inferências sobre a população de doentes hospitalizados. O cálculo do tamanho da amostra para a revisão dos processos clínicos foi feito baseado nos dados de internamento dos relatórios de atividade do hospital, como uma sondagem aleatória simples (SAS), erro de 5% e os ficheiros escolhidos aleatoriamente de forma a ter uma distribuição equitativa por cada mês. De acordo com o relatório de atividades de 2012, o hospital teve um número total de 2746 hospitalizações, para o qual se estimou uma amostra de 231 processos clínicos para inclusão no estudo. Da informação retida da revisão de literatura, no processo de cálculo da dimensão da amostra não foi considerada a estratificação dos processos por serviço do hospital (22).

Na primeira fase decidiu-se selecionar aleatoriamente 190 processos clínicos correspondentes ao período de Outubro de 2012 a Março de 2013, em termos de data de internamento, de modo a permitir um acréscimo de 9% em relação ao cálculo, como forma de prevenir processos incompletos ou impossíveis de avaliar. O cálculo da amostra previu uma seleção posterior e aleatória de outros 194 processos clínicos, correspondentes ao período de Outubro de 2013 a Março de 2014, perfazendo um período de análise correspondente a 12 meses, comparando-se a primeira fase com a subsequente de igual período, após a realização de sessões de sensibilização em farmacovigilância, com o intuito de inferir sobre o impacto das mesmas.

As sessões de sensibilização são as mesmas descritas no capítulo 3.3, ou seja, as sessões descritas nesse capítulo incluíram este hospital regional, mantendo-se a duração, agenda e participação voluntária de médicos, farmacêuticos e enfermeiros. No caso concreto deste hospital, a sessão contou com a participação de 14 médicos, 14 farmacêuticos e 15 enfermeiros e 3 técnicos de outras profissões da área da saúde, cujos resultados ao questionário serão apresentados.

O critério estatístico usado para a seleção de processos clínicos prende-se com a necessidade de obter uma estimativa global representativa do hospital. Os critérios de inclusão e exclusão são os descritos na tabela 12.

Tabela 12 - Critérios de inclusão e exclusão de processos clínicos do HRSN para o estudo retrospectivo de acordo com a metodologia de *GTT* proposto pela *IHI*

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
Internamento mínimo de 48h durante o período em análise	Internamento inferior a 48h
Folha terapêutica com registo de terapêutica administrada	Folha terapêutica sem registo de qualquer medicamento
Processo clínico encerrado (com alta) mesmo que sem informação específica	

O processo clínico do HRSN é constituído por uma secção de dados demográficos e administrativos, pelo registo de evolução clínica, pelo diário de enfermagem, pela folha terapêutica e folha de alta.

Após apresentação do plano de estudo e autorização pela direcção do hospital, foi constituída uma equipa integrada por um médico e um farmacêutico, indigitada pela administração do hospital para acompanhamento na implementação do procedimento.

O procedimento de estudo incluiu a capacitação da equipa responsável pela recolha de dados constituída pela farmacêutica responsável pelo estudo, por um licenciado em biomedicina e um técnico de estatística responsável pelo desenho da base de dados, recorrendo a formação à distância disponibilizada pelo IHI. Seguiu-se a seleção aleatória do número de processos determinados pelo cálculo da dimensão da amostra com assistência do representante do hospital responsável pela manutenção dos arquivos (serviço de estatística). Antes da recolha de dados procedeu-se à verificação dos critérios de inclusão e de exclusão para então prosseguir com a análise. A análise dos processos clínicos foi feita com base na lista de rastreadores previamente testada(132) (148) (152) (anexo 4) e de acordo com a adaptação descrita no estudo piloto de suspeita de RAM num hospital público do Brasil (154) (tabela 13). Em caso de identificação de um rastreador é feita a análise do processo clínico na íntegra para reconhecimento da descrição da suspeita de RAM nos registos de evolução clínica ou da enfermagem. Os conceitos e critérios para identificação de rastreadores foram padronizados e estão descritos no anexo 5. Os medicamentos foram considerados rastreadores apenas quando houve administração efetiva e

não apenas prescrição. Só foram considerados os registos feitos durante hospitalização nos serviços. Em caso de transferência para a unidade de cuidados intensivos, não foi feita a monitorização, posto que devido à gravidade da condição do doente, a relação benefício-risco do medicamento é interpretada de forma diferente e rastreadores como por exemplo a sonolência, não se aplicariam.

Após o registo na base de dados da suspeita de RAM, esta foi posteriormente classificada quanto à severidade, de acordo com critérios da *NCC MRPP*(148) (154) (anexo 6), quanto à gravidade, de acordo com os critérios da OMS (anexo 7) e feita a imputação de causalidade de acordo com o algoritmo de Naranjo (anexo 8). Nos casos de divergência quanto à existência da suspeita de RAM ou em relação à classificação, é realizada uma reunião de consenso com a equipa designada. A revisão dos processos clínicos recorreu a uma base de dados desenhada especificamente para este estudo pelo estatístico que integrou a equipa, suportada por Microsoft Office Access 2010.

Os formulários possuem campos definidos, para maior validação e evitar erros de digitação. A base de dados cumpre as especificações de segurança e garantia da confidencialidade dos dados, sendo a análise estatística a ser feita com recurso a SPSS, versão 2.0, de acordo com o desenho do estudo proposto. A base de dados tem um módulo de recolha de dados, nomeadamente os demográficos do doente, sobre o internamento, medicação e identificação de rastreador e de suspeita de RAM, caso couber. Outro módulo é o de análise e classificação das potenciais RAM, quanto à gravidade, de acordo com os critérios da OMS, previsibilidade, de acordo com o resumo das características do medicamento, severidade de acordo com critérios da *NCC MRPP* e causalidade recorrendo ao algoritmo de Naranjo (156)(157).

Os dados recolhidos referem-se às características demográficas, sociais e de saúde do doente, bem como da hospitalização: sexo, idade, ocupação, escolaridade, data e motivo de internamento, diagnóstico, doenças concomitantes, situação de alta, medicação administrada e existência ou não de um ou mais dos rastreadores acima descritos.

Tabela 13 - Rastreadores propostos pelo IHI, 2009 (152)

	Rastreador	Potencial EAM	
Medicamentos	T1	Antialérgico	Reação de hipersensibilidade
	T2	Coagulante	Sobredosagem com varfarina
	T3	Antagonista benzodiazepínico	Sedação por benzodiazepinas
	T4	Antiemético	Náuseas/vômitos
	T5	Antagonista opioide	Sobredosagem por narcóticos
	T6	Antidiarreicos	Efeito gastrointestinal
	T7	Resina de troca iônica	Hipercalémia
	T8	Digoxina	
	T9	Interrupção abrupta da medicação	
Resultados laboratoriais	T10	Tempo de tromboplastina parcialmente activada (PTT) >100 segundos	Excesso de anticoagulação com heparina
	T11	Razão normalizada internacional (INR) > 6	Excesso de anticoagulação com varfarina
	T12	Contagem de glóbulos brancos < 3000x10 <sup>6</sup> /μl	Neutropenia
	T13	Glicose sérica < 50 mg/dl	Hipoglicemia relacionada com uso de insulina
	T14	Aumento da creatinina sérica	Insuficiência renal
	T15	Exame positivo para Clostridium difficile nas fezes	Exposição a antibióticos
	T16	Plaquetas < 50.000	
Sinais e sintomas	T17	Sedação excessiva, letargia, queda	EAM
	T18	Rash	EAM
	T19	Transferência para nível de cuidado intensivo	EAM
	T20	Descrição do médico	EAM
	T21	Descrição do enfermeiro	

\*Sinais e sintomas incluem arritmia, bradicardia, náuseas, vômitos, anorexia, alterações visuais.

**Formulário para a Revisão dos Processos Clínicos**

Navegações | Ficheiro | Ferramentas | Relatórios | Consulta | Suporte Técnico | Ajuda

386 de 385

---

**Código do Doente**     Data Observação do Processo     Código do Revisor     Hora Inicial

Nome do Doente     Sexo     Estado Civil

Código do Processo     Cód Amostra     Ocupação     Escolaridade

Residência do Doente     Idade do Doente     Data Nascimento

---

**INTERNAMENTO**

**Código do Doente** \*     Carácter de Entrada

Nome de Hospital \*

Nome do Médico \*


Motivo

Diagnóstico Principal

Situação de Alta

Data de Entrada \*

Data que teve Alta

Anote Aqui as Observações Relativamente a este Registo 

←-Caso você quiser salvar essa anotação em uma pasta utilize o Bloco de Notas! Da Microsoft Inc.  

1 de 0

---

**EVOLUÇÃO CLÍNICA**

**Código do Doente** \*

Antecedente


Alergia

Hábitos Tóxicos

Doenças Concomitantes

Gravidez

Anote Aqui as Observações Relativamente a este Registo 

←-Caso você quiser salvar essa anotação em uma pasta utilize o Bloco de Notas! Da Microsoft Inc.  

1 de 0

### SUSPEITA DE RAMS

**Código do Doente** \*

Sinal de Alerta \*

Suspeita de RAMS?

Critério de Suspeita

Gravidade da OMS

Gravidade do NCC

Presença de Suspeita de RAMs no Internamento?

DESCRIÇÃO

Data de Início de RAM's  Observações se houver

Data de Fim de RAM's

Tratamento de RAM's

Evolução

### FOLHA TERAPÊUTICA

**Código do Doente** \*

DCI

Dosagem e Unidade

Forma Farmacêutica

Via Administração

Posologia

Alteração da Medicação

Quantidade que Tomou  Faça uma Observação se Hc

Duração Terapêutica (dias)

Data de Início \*

Ultima administração \*

Data de Suspensão

Data de Re-introdução

O Campo das DATAS são obrigatorio, caso haja informações sem data, deve colocar data ficticio - 01-01-01

1 de 0

### VALORES LABORATORIAIS

**Código do Doente** \*  Valores Laboratorias  Resultado Valores Laboratorial

Observação Relativamente ao Resultado de Valores Laboratorial

Registe a Hora Final  **16:40:53**

Código	Nome do Doente	Cód Processo	Cód Amostra	Nome do Revisor	Data Observação	Hora Inicial	hora Final	Tbl_Revisor_Rev_U	Rev_N_Amostra	OLD_VALU
552	MABF	11-003595	HANMed	CV	08/mar/15	14:23		12	70	
551	AM	13-008950	HANDH012	CV	06/mar/15	10:09	10:53:00	12	70	
550	MLLM	13-008720	HANDH011	CV	06/mar/15	09:55	10:09:00	12	70	
549	RCF	SEM INFO	HANDH010	CV	06/mar/15	09:27	09:54:00	12	70	
548	CADD	13-008949	HANDH09	CV	05/mar/15	12:07	13:03:00	12	70	

Figura 40 – Imagens da base dados para recolha e análise de dados de processos clínicos

### 3.4.3 Resultados

Foram recolhidos dados de processos clínicos referentes a internamento em dois períodos: de outubro 2012 a março 2013 e de outubro de 2013 a março de 2014. Entre abril e junho de 2013 foram realizadas ações de sensibilização e promoção sobre a importância da farmacovigilância de acordo com o estudo descrito no capítulo anterior (3.4).

Para o período de outubro de 2012 a março de 2013 foram selecionados 190 processos de internamento, entre os quais se identificaram 184 rastreadores em 108 doentes. Houve 105 suspeitas de RAM identificadas em 54 doentes. Para o período de outubro de 2013 e março de 2014 foram selecionados 193 processos de internamento entre os quais se identificaram 103 rastreadores em 56 doentes. Houve 77 suspeitas de RAM identificadas em 38 doentes. No total do estudo foram incluídos 383 doentes, dos quais 164 apresentaram 287 rastreadores. Houve 182 suspeitas de RAM em 92 doentes.

Em ambos os períodos a maioria dos doentes hospitalizados era do sexo feminino, sendo 62,6% no primeiro semestre e 59,8% no segundo (figura 41).

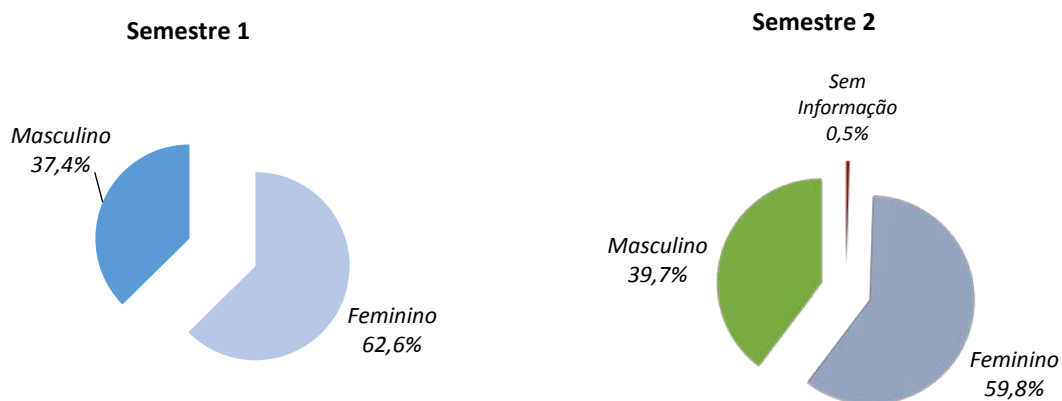


Figura 41 – Caracterização da população quanto ao género nos dois semestres

A idade dos doentes variou entre 0 a 89 e 0 a 95 anos, com uma média de 37 e 40 anos respetivamente em cada período, portanto bastante aproximada. É uma idade média superior à do país, mas comparável entre os dois períodos em análise.

A maioria dos doentes hospitalizados tinha um nível de instrução correspondente ao ensino básico (15,3% e 16,5%) e secundário (16,3% e 13,4%) (figura 42). Também para esta variável a amostra entre os dois períodos é comparável, apesar de não refletir as proporções dos dados nacionais.

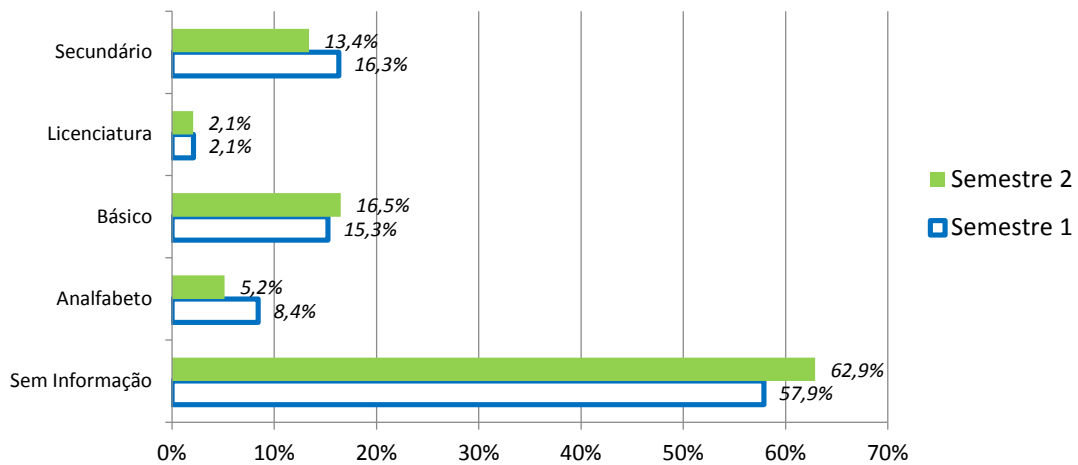


Figura 42 – Caracterização da população quanto ao nível de instrução nos dois semestres

Para finalizar a caracterização demográfica, quanto ao estado civil, o de maior peso entre os doentes hospitalizados é o de solteiro (40,5% e 38,1% para cada um dos períodos). De referir o elevado número de processos sem informação (15,8% e 18,6%).

Portanto, no que se refere às características relativas ao género, idade, nível de instrução e estado civil não há grandes diferenças entre os dois períodos, pelo que as amostras são comparáveis.

A grande maioria dos processos referiam não existirem doenças concomitantes, mas é de salientar a ausência de informação para 27,7% e 17,7% dos doentes em cada um dos períodos. De referir do mesmo modo que se verificou uma diminuição do número de processos sem informação no 2º período em análise (figura 43). As alterações que se registam entre os dois períodos, seja na diminuição de processos sem informação sobre as doenças concomitantes e mesmo o aumento registado para processos com 0 ou 1 doença concomitante, poderá estar relacionada com uma melhoria dos registos como consequência das sessões de sensibilização sobre farmacovigilância realizada entre os dois períodos.

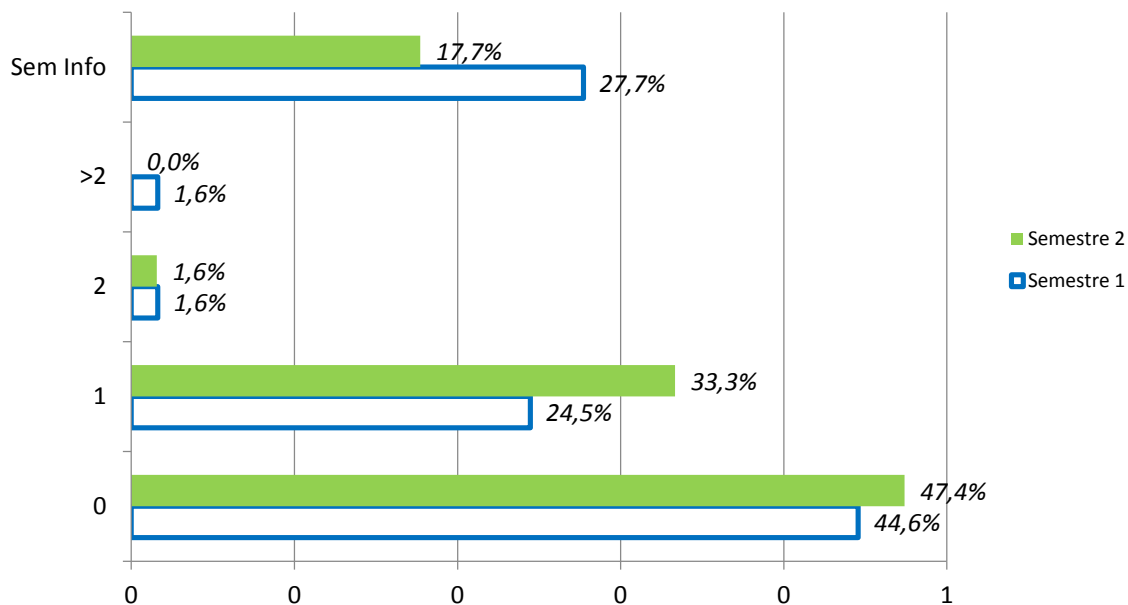


Figura 43 – Caracterização da população quanto ao número de doenças concomitantes nos dois semestres

A duração média de hospitalização é de 13 e 12 dias para o 1º e 2º período de análise, respetivamente. Considerando dados sobre o número médio de dias de hospitalização em Cabo Verde (95) e o estudo suportado pela mesma metodologia (155), foi feita análise quanto ao número de processos com hospitalização até 10 dias. A maioria dos doentes (76,7% e 68,1%) ficou hospitalizada até 10 dias mas 23,3% e 31,9% em cada período tiveram uma hospitalização superior a 11 dias (figura 44).

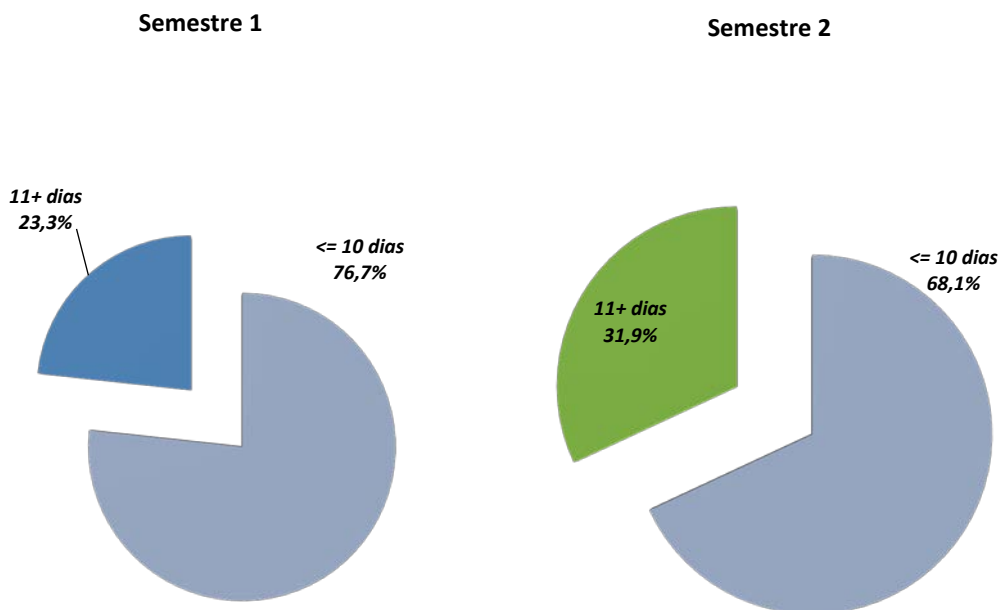


Figura 44 – Caracterização da população quanto ao número de dias de hospitalização nos dois semestres

Durante o período estudado foram administrados aos doentes hospitalizados, em média, 5 e 4 medicamentos em cada um dos períodos, variando de um mínimo de 1 medicamento ao máximo de 19 e 20 medicamentos, respetivamente. Esta informação é relevante pelos riscos acrescidos de RAM que existem num quadro de polimedicação (158).

A situação de alta correspondeu em 41,3% e 42,3% dos casos a uma melhoria do estado do doente, pese embora o número significativo de processos sem informação (23,3% e 8,2%) (figura 45). De salientar uma diminuição significativa na proporção de processos sem informação quanto à situação de alta e um aumento no que refere a situação de alta com cura/melhoria. Tal como aconteceu com a informação respeitante à existência de doenças concomitantes, esta alteração poderá estar mais relacionada com a melhoria dos registos do que com o perfil da saúde dos doentes pois acontece consistentemente no 2º período, após a realização das sessões de sensibilização sobre farmacovigilância.

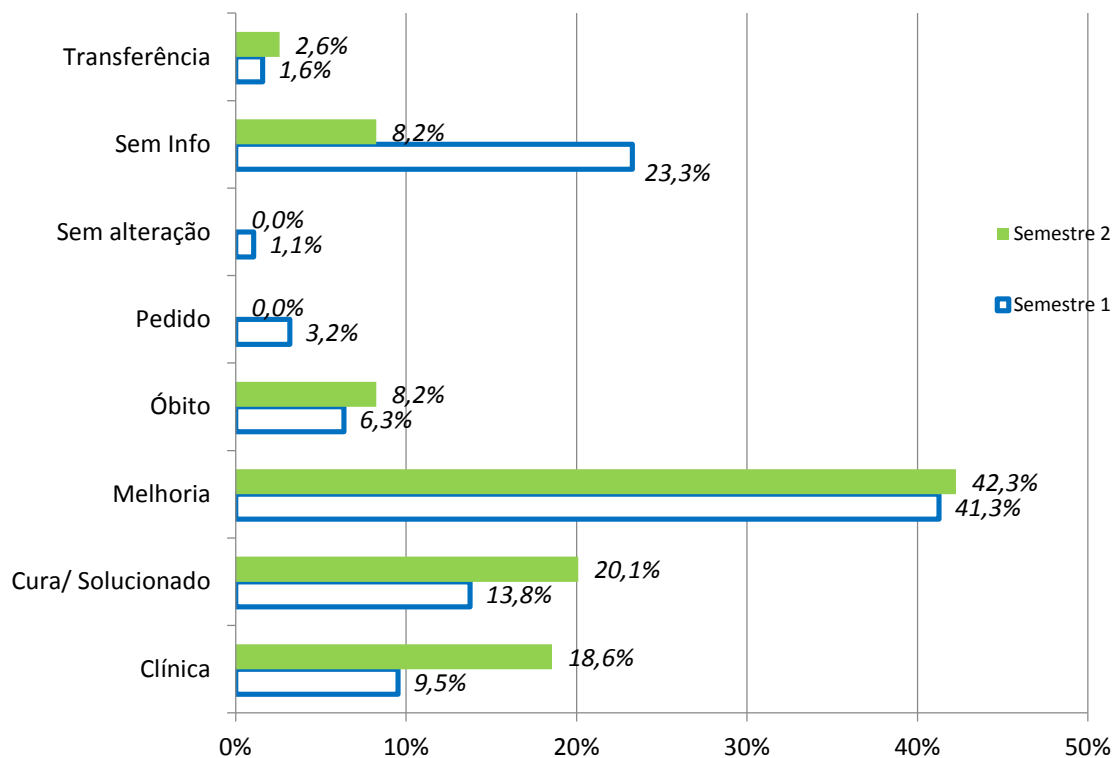


Figura 45 – Caracterização da população quanto a situação de alta nos dois semestres

Num total de 383 doentes (190 no 1º período e 193 no 2º período) foram identificados 287 rastreadores (184 no 1º período e 103 no 2º período) em 164 doentes (108 no 1º período e 56 no 2º período). O número médio de rastreadores identificado por doente é na globalidade de 0,75, sendo 0,97 durante o 1º período analisado e de 0,53 no segundo período.

Em cada um dos dois semestres analisados, a proporção de processos onde se identificou pelo menos 1 rastreador foi de 64,1% e 35,9%. Considerando que existem doentes para os quais não são identificados rastreadores e outros com mais de um rastreador, foi feita a análise do número de rastreadores identificados e a sua distribuição por doente, de acordo com a tabela 14. Neste caso será mais difícil analisar se a alteração decorre da intervenção, mas não se pode eliminar a hipótese, considerando que as populações são comparáveis e foi escolhido o mesmo período do ano para os 2 períodos, de forma a evitar vieses de morbilidades sazonais.

Tabela 14 - Proporção de processos de doentes com rastreadores nos dois semestres

Nº de Rastreadores	Nº de Doentes 1º Semestres	Nº de Doentes 2º Semestres
0	87 (44,6%)	138 (70,1%)
1 a 4	106 (54,4%)	53 (26,9%)
>= 5	2 (1,0%)	3 (1,5%)

Os rastreadores da lista apresentada durante a descrição do método foram agrupados e os resultados identificam que no 1º semestre o rastreador “sinais e sintomas” é o mais identificado (50,3%), mas muito próximo dos “medicamentos” que correspondem a 47,5%. No 2º semestre mantém-se o mesmo perfil de tipo de rastreador mais identificado passando a 67,6% e 25,5%, respetivamente (figura 46). A alteração da percentagem de utilização registada para o grupo de medicamentos que funcionam como rastreadores poderá indiciar uma maior cautela na prescrição durante o 2º período, após as sessões de sensibilização sobre farmacovigilância. De referir que o resultado difere de estudos com aplicação desta metodologia em que o rastreador mais identificado foi “medicamentos” nomeadamente antieméticos, o terceiro rastreador identificado neste estudo (figura 47) (132).

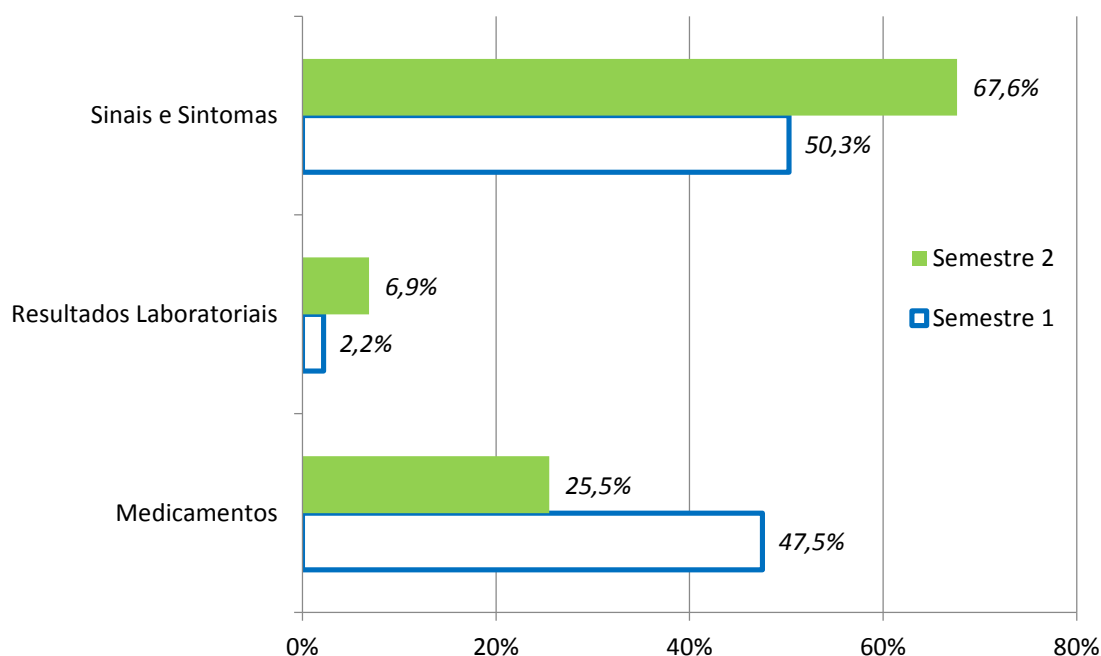


Figura 46 – Classificação dos rastreadores identificados nos dois semestres

Ao fazer a análise dos rastreadores em específico é de salientar que, para ambos os períodos, o rastreador mais identificado é a “descrição do enfermeiro” (33% e 29%) e a utilização de “antiemético” corresponde ao terceiro mais identificado e com pouca oscilação entre os períodos (18% e 14%). De salientar que a descrição do médico passa de 14% a 28% e conjugando esta informação com a percentagem de participação nas sessões de sensibilização em farmacovigilância poderá aventar-se que exista uma relação. No que toca ao rastreador de “interrupção abrupta de medicação” a diferença poderá estar também com um aumento de rigor nos registos dos processos clínicos pois no 1º semestre na maioria dos processos, não estava registada a interrupção como tal, mas sim deixava de existir registos da administração do medicamento em causa (figura 47).

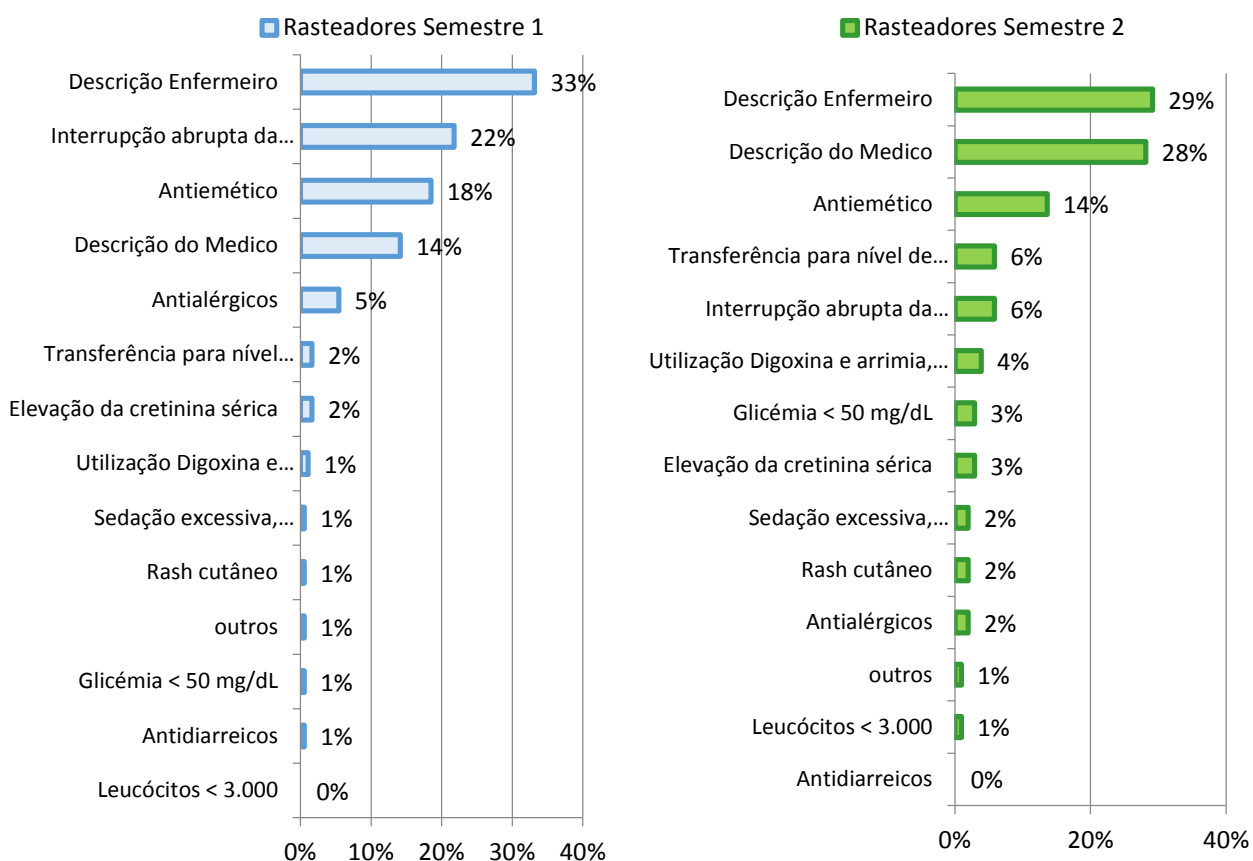


Figura 47 – Rastreadores identificados nos dois semestres

A análise do total de rastreadores identificados nos processos dos doentes hospitalizados durante todo o período de estudo faz ressaltar o papel fundamental do profissional de saúde, considerando que a descrição do enfermeiro e do médico são os dois mais identificados e que perfazem cerca de metade de todos os rastreadores identificados (31,7% e 19,2%

respetivamente). Ao comparar a proporção de rastreadores entre os dois semestres, evidenciam-se os rastreadores relativos à descrição do enfermeiro e do médico, pois além de identificados numa proporção elevada, mantêm um comportamento semelhante entre os semestres, indício de alguma robustez.

A identificação de rastreadores tem como finalidade reconhecer suspeitas de RAM. No que se refere ao número total de suspeitas de RAM identificadas, os resultados identificaram 54 doentes com suspeitas de 105 RAM no 1º semestre e 38 doentes com suspeitas de 77 RAM.

A percentagem de doentes com suspeita de RAM é de 28,4% durante 1º semestre e 19,6% durante 2º semestre. Mas em relação aos processos com rastreadores identificados é de 50% e 67,9%, respetivamente. Este resultado indicia a utilidade da utilização de rastreadores para a identificação de suspeitas de RAM.

Feita a análise do critério de suspeita (figura 48), o resultado é consistente, pois identifica a descrição de sinais e sintomas como critério de suspeita com maior incidência, sendo 63,6% e 60,0% no primeiro e segundo período, respetivamente. A proporção além de ser elevada é consistente entre os períodos em análise. A alteração da medicação aparece como um critério que aumenta consideravelmente no 2º período, mas considera-se consistente com resultados que indiciam a melhoria de registos, pois deve-se analisar de forma relacionada com a diminuição do número de processos onde se identificou a interrupção abrupta da medicação e em que havia viés causado por falta de registo. Dito de outra forma, em vez de classificado como interrupção abrupta, havendo registos, é grande a probabilidade de serem casos de alteração da medicação.

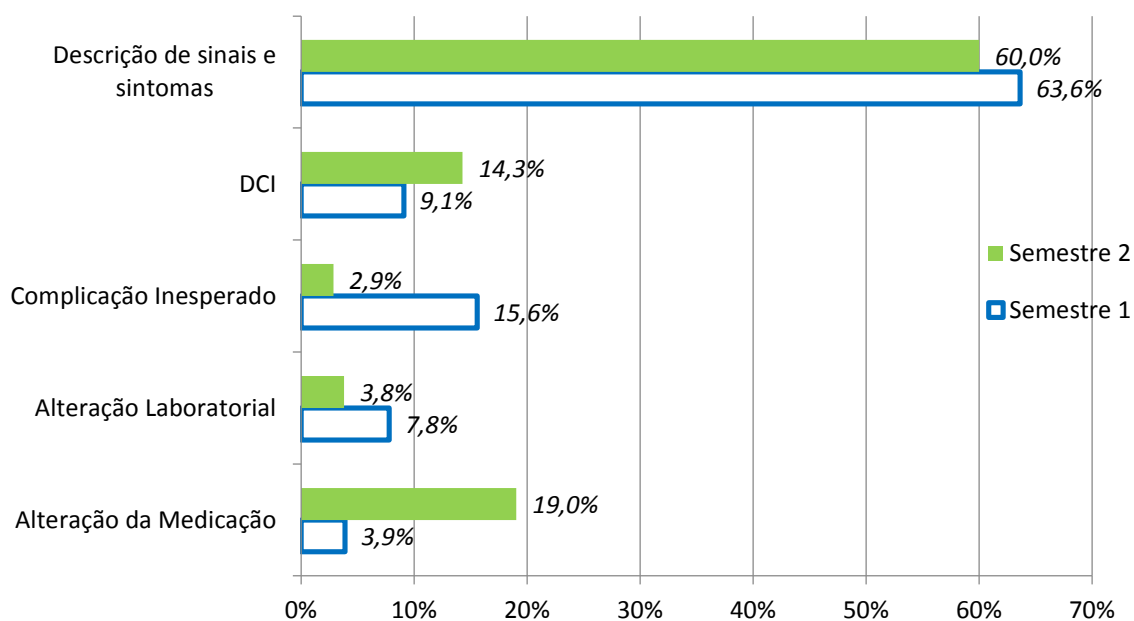


Figura 48 – Critérios das suspeitas de RAM identificadas

Em ambos os períodos a maioria das suspeitas de RAM foram não graves (63,1% e 52,4%) e, de entre as graves, no 1º período a mais identificada foi a incapacidade persistente ou significativa (25,6%), enquanto no 2º período foi o risco de vida (19,4%) (figura 49).

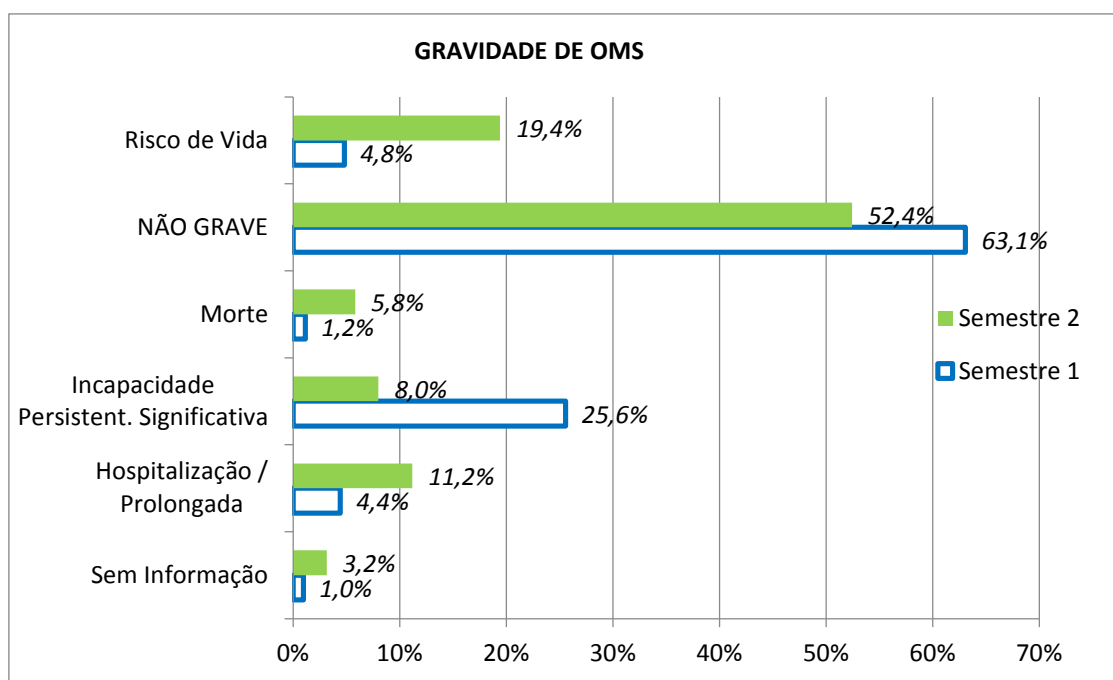


Figura 49 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a gravidade de acordo com os critérios da OMS

Ao utilizar a escala NCC MERP, a classificação mais recorrente em ambos os períodos é a categoria E “Dano ao doente que implica intervenção” (figura 50), com incidência de 35,0% e 77,7%. Este resultado também estava já descrito (155) e deverá ter seguimento no sentido de comprovar a reprodutibilidade, pois nesse caso, sendo uma categoria que corresponde ao dano ao doente com necessidade de intervenção, o presente método traria ganhos consideráveis para a segurança do doente, se implementado como rotina e de forma prospetiva.

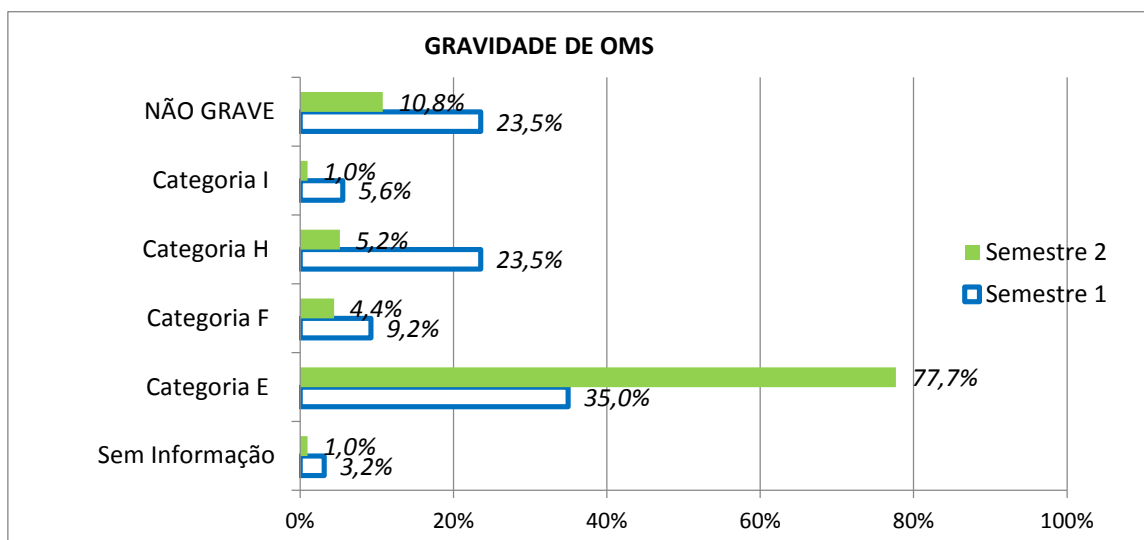


Figura 50 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a severidade

A larga maioria das suspeitas de RAM, após avaliação de causalidade recorrendo ao algoritmo de Naranjo, tiveram a classificação de relação com o medicamento de “Possível” (83,3% e 87,1% em cada um dos períodos). Este resultado está alinhado com resultados de outros estudos, mas destaca-se como diferença a reduzida percentagem de avaliações com resultado provável (155), que se imputa à má qualidade dos registos e ausência de informação necessária para a avaliação.

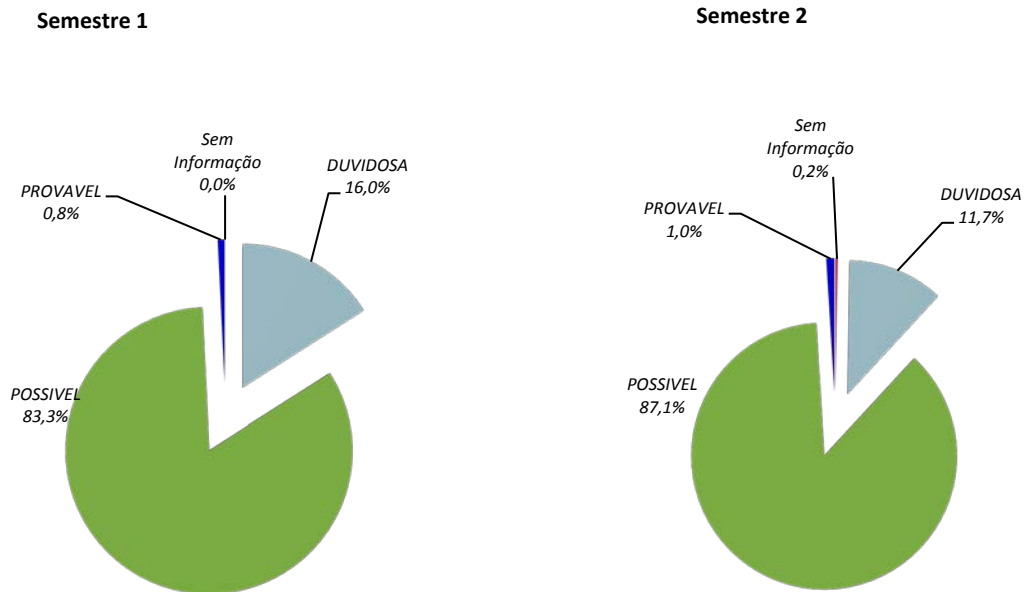


Figura 51 – Classificação das suspeitas de RAM identificadas quanto a imputação de causalidade

A análise dos resultados sobre os medicamentos mais implicados nas suspeitas de RAM identificados (figura 52) revela que são as mesmas 4 DCI mais implicadas em ambos períodos. Mais do que especial preocupação com o risco na utilização destes medicamentos, anteriormente descrito, este resultado parece indicar consistência no perfil de morbidade dos doentes hospitalizados e está alinhado com os medicamentos mais utilizados nessa estrutura de saúde.

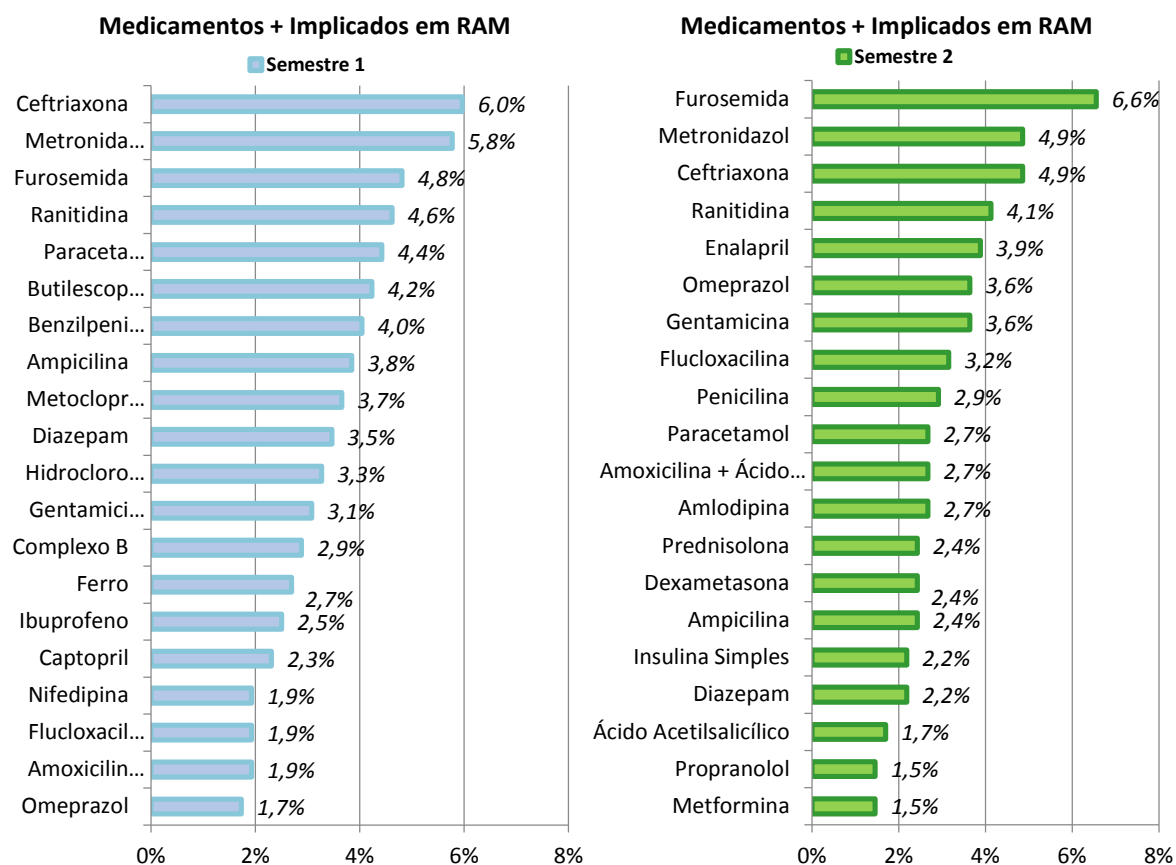


Figura 52 – Medicamentos mais implicados nas suspeitas de RAM

Foi feita uma análise dos resultados para identificar os rastreadores mais robustos, ou seja, aqueles cuja presença está relacionada com maior proporção de suspeitas de RAM. Apesar de algumas diferenças entre os dois períodos, do total das 105 suspeitas de RAM no primeiro período, 44,8% foram identificadas pelo rastreador de descrição do enfermeiro, 18,1% pela interrupção abrupta da medicação e valores mais baixos, mas aproximados, entre a utilização de antiemético e a descrição pelo médico (13,3% e 12,4%, respetivamente). No segundo período mantém-se o peso preponderante da descrição do enfermeiro (35,1%), mas regista-se uma grande alteração com a descrição pelo médico que atinge 31,2%, refletindo-se nos resultados globais para todo o período do estudo (tabela 15). A reter a como semelhança em relação a outros estudos, a importância relativa da interrupção abrupta da medicação e a utilização de antiemético (155).

Tabela 15 - Proporção de suspeitas de RAM identificada por cada rastreador

	Frequência	Porcentagem
Antialérgicos	4	2,2
Antiemético	17	9,3
Descrição do Médico	37	20,3
Descrição Enfermeiro	74	40,7
Elevação da creatinina sérica	5	2,7
Glicemia < 50 mg/dL	3	1,6
Interrupção abrupta da medicação	23	12,6
Leucócitos < 3.000	1	,5
Outros	1	,5
<i>Rash cutâneo</i>	3	1,6
Sedação excessiva, sonolência, torpor, letargia, queda, hipotensão	2	1,1
Transferência para nível de cuidado mais complexo	8	4,4
Utilização digoxina, arritmia, bradicardia, náuseas, vômito, anorexia ou alterações visuais	4	2,2
Total	182	100,0

#### **3.4.4 Discussão e recomendações**

Antes de referir os resultados sobre os processos clínicos selecionados e analisados, importa ressaltar que, no hospital onde decorreu o estudo, os profissionais inquiridos antes do início das sessões de sensibilização em farmacovigilância, apresentaram resultados que refletem um conhecimento acima da média de todas as sessões, apresentados no estudo descrito no capítulo 3.3. Neste hospital, 83,0% dos profissionais inquiridos consideram a notificação uma obrigação do profissional de saúde, em relação a 79,5% para o total de sessões. Acresce a mesma diferenciação para os conhecimentos gerais em farmacovigilância, em que 45,6% reconhece a definição (em relação a 32,3% para o total de sessões), 39,6% conhece os objetivos da farmacovigilância, em relação aos 24,8% do total e 30,2% identifica a localização do centro do programa internacional de monitorização, enquanto apenas 13,9% do total de inquiridos nas sessões em geral tinha essa informação. Este resultado poderá ser consequência do impacto do processo de pedido de autorização para a realização do estudo. É provável que num hospital de pequenas dimensões, como é o caso, a circunstância de um pedido de autorização para estudo seja rapidamente do conhecimento geral dos profissionais de saúde podendo incentivar um maior interesse em torno do tema.

Os resultados obtidos referentes à caracterização demográfica da população nos dois períodos de internamento, de outubro de 2012 a março de 2013 e de outubro de 2013 a março de 2014, mostram que as amostras podem ser consideradas sensivelmente comparáveis. Para os dois períodos, o número de processos de internamento que incluem a amostra são 190 e 193, sendo o sexo feminino 62,6% e 59,8% do total, respetivamente. A idade média é de 37 e 40 anos, o nível de escolaridade registado nos processos situa-se maioritariamente entre o básico (15,3% e 16,5%) e o secundário (16,3% e 13,4%) e o estado civil da maioria dos doentes é de solteiro (40% e 38,1%). Tendo sido a amostragem de processos aleatória, esta comparabilidade das amostras é importante para que se possa considerar que as diferenças identificadas podem ser atribuídas à intervenção através de sessões sobre farmacovigilância.

Existiu, no período de outubro 2012 a março de 2013, uma percentagem significativa de processos sem informação sobre as doenças concomitantes dos doentes (27,7%) e de processos onde não estava registada a situação de alta (23,3%). No entanto, deve-se referir a franca

melhoria no período seguinte, onde diminui para 17,7% no caso de informação sobre doenças concomitantes e 8,2% para a informação sobre a situação de alta. Este resultado poderá então refletir o impacto das sessões de sensibilização sobre farmacovigilância realizadas entre os dois períodos, onde é feito um apelo expresso à importância do registo das informações. Serão necessários estudos adicionais para verificar se é apenas uma mudança reativa e temporária ou se a prática perdura por representar uma alteração de fato no comportamento.

Quanto à caracterização de fatores de risco geralmente identificados(155)(159), os resultados relativos ao tempo de hospitalização foi igual ou inferior a 10 dias em 76,7% dos processos e 68,1% nos períodos 1 e 2, respetivamente e o número de medicamentos administrados variou de 1 a 19 e de 1 a 20, com uma média de 5 e 4 para o 1º e 2º período, respetivamente. Não fazia parte dos objetivos do presente estudo fazer uma análise destes fatores mas fica como recomendação para seguimento.

No que refere à identificação de rastreadores, em ambos os períodos a maioria das ocorrências foram descritas pelo enfermeiro (33 e 29%). Este resultado é consistente com a informação do estudo descrito na secção anterior referente à notificação espontânea onde estes profissionais são os que mais notificam (160). Os restantes rastreadores mais identificados mantêm-se, alterando a percentagem relativa: interrupção abrupta da medicação (22% e 6%), antiemético (18% e 14%) e a destacar a descrição pelo médico que passou de 14% para 28%, que poderá indicar o impacto das sessões de sensibilização. Em relação a outro estudo com a mesma metodologia, de referir a diferença no que se refere a antiemético e interrupção abrupta da medicação, que não sendo os mais frequentes (154), correspondem ao terceiro e quarto rastreadores mais identificados.

Dos 184 rastreadores identificados entre outubro de 2012 e março de 2013 em 108 doentes, 105 configuraram ser suspeitas de RAM em 54 doentes, das quais 36,0% graves. No segundo período, dos 103 rastreadores em 56 doentes, 77 são suspeitas de RAM em 38 doentes, das quais das quais 34,2% graves. A percentagem de doentes com suspeita de RAM no total de doentes hospitalizados foi de 28,4% durante 1º semestre e 19,6% durante 2º semestre. Estes valores de incidência diferem bastante de alguns dos estudos já citados onde esta varia de 10,9% (12), 14,6% (155), 15,6% (154), 15,8% (14), 19,6% (143), até 49,5% num hospital do Uganda (17). Esta disparidade é multifatorial, podendo ser devida à falta de harmonização da definição de RAM, a metodologias de estudo diferentes, complexidade da estrutura de saúde e das morbilidades e também do próprio grau de desenvolvimento do sistema de saúde e suas estruturas.

No entanto, no âmbito deste estudo, em que o objetivo era identificar e caracterizar suspeitas de RAM com base na identificação de rastreadores, considera-se alcançado tal objetivo. Acresce ter ficado comprovada a exequibilidade e capacidade de deteção do método, pois calculada a incidência em relação aos processos de doentes com rastreadores identificados, esta é de 50% e 67,9% respetivamente, para os dois períodos analisados. O número de suspeitas de RAM corresponde a 65% do número de rastreadores identificados entre outubro de 2012 a março de 2013 e 68% para o período de outubro de 2013 a março de 2014. Este resultado indica claramente a utilidade e eficácia da utilização de rastreadores para a identificação de suspeitas de RAM, mesmo em condições de grande fragilidade quanto à qualidade dos registos.

Durante o primeiro período o rastreador mais robusto na identificação de RAM foi a descrição de enfermeiro (44,8%). Foram pouco sensíveis os rastreadores que sendo positivos correspondem a processos em que não existe suspeita de RAM, onde se situa a “interrupção abrupta de medicação” (12,6%), seguido de “antiemético” (12,3%). No período seguinte, o sinal de alerta mais robusto, o que correspondeu a um maior número de suspeitas de RAM, foram a “descrição do médico e enfermeiro” (31,2% e 35,1%), mantendo-se entre os sinais pouco sensíveis o “antiemético” (6,8%), rastreadores no entanto com os maiores graus de eficiência de identificação em outros estudos (154)(155). É de salientar o aumento significativo do rastreador por descrição do médico, pois pode ser considerado um reflexo imediato das sessões de sensibilização. Sobre este resultado importa reter, para a proposta de modelo de sistema de farmacovigilância, que a informação e comunicação deverão ter um peso fundamental com especial atenção à sua planificação, de forma a assegurar a continuidade e evitar mudanças de comportamento apenas reativas a uma intervenção.

A avaliação de causalidade feita em caso de suspeita de RAM incidiu sobre a totalidade dos medicamentos utilizados por cada doente, com exceção dos utilizados em SOS e para corrigir ou tratar a própria RAM. Em ambos os períodos, a maioria do grau de associação em sede de avaliação de causalidade foi de possível (83,3% e 87,1%) seguido de duvidosa (16% e 11,7%). Este resultado é reflexo de uma das principais limitações deste estudo: a dependência da fonte e qualidade de informação. Acrescem os problemas de rastreabilidade. Casos houve em que, durante a discussão em sede de avaliação e imputação da causalidade, seria necessário novo acesso aos processos físicos dos doentes anteriormente selecionados e que, após a introdução na base de dados, foram impossíveis de localizar para clarificação de informação.

Apesar desta grande limitação, a reforçar a utilidade deste método, é de referir que não foram identificadas suspeitas de RAM em processos sem rastreadores.

O formato e a qualidade dos registos constituíram uma limitação significativa. A amostragem e posteriormente a recolha de dados foram dificultadas pela falta de um sistema de informação de suporte, obrigando ao manuseamento de processos em suporte de papel, cujo arquivo apresentou também constrangimentos devido à falta de espaço e método, impondo as referidas dificuldades de rastreabilidade (figura 51), acrescido dos problemas de ilegibilidade e utilização de abreviaturas não padronizadas. Se para os dados demográficos a inexistência de informação impossibilitou a realização de testes de hipótese para averiguar a relação com a incidência de suspeitas de RAM, a falta de informação relativa a doenças concomitantes, as datas em que certas suspeitas de RAM ficaram resolvidas, a necessidade de intervir para resolver a suspeita de RAM, acrescido da falta de recursos para realização de determinados testes laboratoriais, impediu, como já foi acima referido que, durante a avaliação de causalidade, se identificasse relações mais robustas do que “possível”.

No entanto, é de reforçar que, como vem sendo descrito, o GTT tem potencial para identificação de suspeita de RAM de forma consistente (141). De acordo com Sharek, o GTT é atualmente o método mais indicado para a deteção de suspeitas de RAM sendo mais eficiente do que qualquer outro método publicado de deteção de eventos adversos, demonstrando ao longo da sua utilização inter e intra confiabilidade, sensibilidade e especificidade (148) (149) (120).

Os resultados indicam que o método representa ganhos de eficiência na identificação de suspeitas de RAM. Numa lógica da prevenção de RAM ou da sua identificação o mais precocemente possível, seria desejável a realização de novos estudos desta natureza, mas desta feita com desenho prospetivo e mediante investimento em sistemas de arquivo e de informação que assegurem a utilidade dos estudos antes da sua realização.

De entre as limitações, são de referir a necessidade de capacitação específica sobre o método, os recursos necessários numa proporção de 20 processos clínicos por mês, a falta de automatização e a dependência da qualidade da informação dos processos (149). Da experiência resultante deste estudo, e talvez pelos condicionalismos específicos das condições em que foi realizado, importa referir que a previsão de 20 minutos por cada processo foi largamente ultrapassada para uma média de quase 80 minutos.

A concluir, salienta-se que com o estudo foi possível utilizar a metodologia proposta, identificar e caracterizar suspeitas de RAM no hospital e aferir sobre algumas alterações que se fizeram sentir no período após a realização das sessões de farmacovigilância, nomeadamente as com impacto direto na qualidade dos registos.

Como conclusão, e na perspetiva de elaboração de uma proposta de modelo de sistema de farmacovigilância a funcionar nas condições específicas de Cabo Verde, será de reter a necessidade de continuar e reforçar sessões de sensibilização e informação, prever vertentes mais específicas, numa lógica de capacitação mais específica e de maior complexidade e promover a realização de mais estudos. Um aspeto fundamental será uma aposta clara em sistemas de informação e comunicação, neste particular fazendo uso da incorporação automática de rastreadores em sistemas eletrónicos que permitissem a identificação e intervenção atempada para melhoria da segurança do doente. Este cenário implicaria a elaboração de formulários hospitalares e a elaboração e/ou implementação de protocolos terapêuticos e informatização do próprio processo clínico.



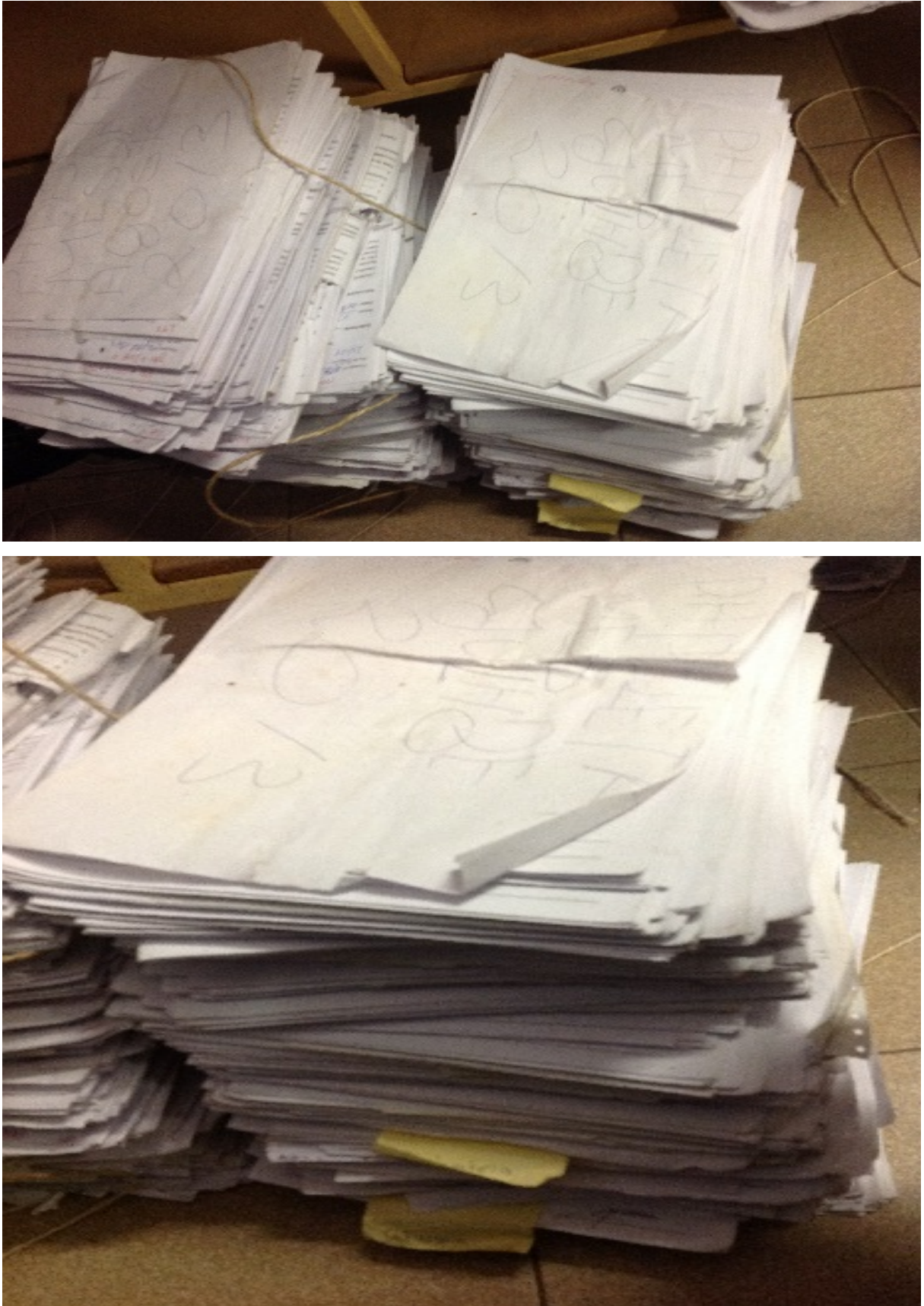


Figura 53 – Imagens do arquivo dos processos clínicos do HRSN

## **CAPITULO 4 – Proposta de modelo de sistema de farmacovigilância para Cabo Verde**

Do quanto se apresentou nos capítulos anteriores fica comprovada a importância e pertinência da existência de um sistema de farmacovigilância em Cabo Verde.

Da análise descritiva feita ao longo do capítulo 1 salientam-se elementos de convergência, mas também diferenças entre os sistemas de farmacovigilância das diferentes regiões e países que são o resultado de opções políticas, decisões com base técnica e científica e adaptação a circunstâncias e especificidades de cada contexto nomeadamente o grau de desenvolvimento e recursos disponíveis. Para delineamento de uma proposta adaptada à realidade de Cabo Verde foi feita no capítulo 2 a caracterização do sistema de saúde do país em termos do sistema de saúde para identificação de especificidades a ter em consideração. No capítulo 3 foram descritos estudos de diagnóstico considerados relevantes para um sistema desta natureza: a utilização de medicamentos obtidos no circuito ilícito (capítulo 3.1), o conhecimento do consumidor sobre medicamento e seu uso racional (capítulo 3.2), o conhecimento e sensibilidade de profissionais de saúde em relação à farmacovigilância (capítulo 3.3) e a identificação de suspeitas de RAM em processos clínicos a nível hospitalar (capítulo 3.4).

O presente capítulo apresenta uma proposta de modelo de funcionamento do sistema de farmacovigilância em Cabo Verde onde as principais opções irão conjugar os elementos essenciais retidos da análise dos diferentes modelos feita no capítulo 1, com a necessária adaptação às condições específicas do país, sendo claro que esta flexibilidade não sendo apenas desejável é necessária desde que assegurado o cumprimento dos requisitos mínimos conceptualmente obrigatórios.

#### **4.1 Elementos a reter da análise comparada de modelos**

Importa retomar, neste âmbito, as recomendações da OMS descritas no capítulo 1.3 (28)(35)(161) que se referem a estabelecer centros nacionais de farmacovigilância com atribuições específicas, promover uma cultura de notificação, integrar e promover o papel dos hospitais assegurando a existência de um ponto focal entre a equipa de profissionais hospitalares e rever os currícula escolares para incluir a farmacovigilância para os cursos da área da saúde.

Além destas recomendações, para atingir os objetivos refletidos na definição de farmacovigilância, a proposta de modelo a apresentar deverá ter como ponto de partida os elementos de convergência identificados na análise dos sistemas de farmacovigilância ao longo do capítulo 1.4.1 e 1.4.2 referentes ao sistema europeu e aos países que integram o ICH. Dessa análise se conclui que são premissas aceites e fundamentais a importância reconhecida à farmacovigilância na proteção da saúde pública, a abrangência de todo o ciclo de vida do medicamento e a aceitação do princípio de que o conhecimento do perfil de segurança do medicamento só é consolidado após a comercialização. Consequentemente, reconhece-se a necessidade de enquadramento legal e autoridade competente com mandato claro que permita quando necessário e com base em informações recolhidas essencialmente por notificação espontânea e relatórios periódicos de segurança, as alterações das informações sobre o medicamento e a realização de estudos pós-comercialização. O funcionamento do sistema de farmacovigilância implica assim, um sistema de informação robusto para o qual colaboram diferentes intervenientes com responsabilidades bem estabelecidas desde as autoridades, os titulares de AIM, os profissionais de saúde e consumidores. De forma transversal e a reter para a proposta a elaborar, o funcionamento de comités consultivos de peritos (15)(43) (44)(162).

Dando continuidade a esta abordagem de reter os elementos a considerar na proposta de sistema de farmacovigilância a elaborar para Cabo Verde, para as regiões e países analisados no capítulo 1.4, serão feitas referências apenas ao que acresce para evitar repetições pois também foram identificados os elementos acima, apesar de com diferentes graus de implementação. No contexto da região subsaariana referida no capítulo 1.4.3 destacam-se como elementos primordiais a importância da coordenação e articulação, a necessidade de evitar a fragmentação do sistema, o esforço para construção de uma capacidade técnica e científica endógena e a construção de um sistema de farmacovigilância abrangente seja pelos produtos incluídos no

âmbito do sistema como pela inclusão de problemas relacionados com a qualidade (17)(69) (163).

Da análise dos modelos em vigor nos países de referência no quadro da CPLP descritos no capítulo 1.4.4, revela-se como aspeto importante a opção pelo funcionamento centralizado ou descentralizado, os diferentes cenários existentes tendo em conta as vantagens e desvantagens de ambas opções. Neste particular, será de transpor, com as devidas adaptações, o conceito de funcionamento da rede de hospitais sentinelas implementado no Brasil (3)(80)(81)(84).

A relação entre os dados recolhidos e as decisões no âmbito da farmacovigilância com o processo de AIM é transversal a qualquer modelo de funcionamento levando à discussão sobre a configuração do centro de farmacovigilância a funcionar de forma integrada com a autoridade reguladora ou de forma independente.

Estando acima identificada a informação a reter da descrição dos diferentes modelos em contextos diversos, tendo como pano de fundo as recomendações emitidas pela OMS, as orientações emanadas pelo ICH e a experiência descrita em diferentes regiões e países, nomeadamente UE, EUA, Japão, Canadá, África subsaariana e as referências do espaço da CPLP, Brasil e Portugal, importa agora ressaltar os elementos fundamentais que se configuram como requisitos obrigatórios e aqueles cuja existência sendo obrigatória existe flexibilidade no que refere à forma de implementação. Assim, retém-se como indispensáveis as que se podem designar como componentes da farmacovigilância, em torno das quais será apresentada e fundamentada a proposta de modelo para Cabo Verde e que devem estar refletidas na Política de Farmacovigilância, a inscrever como parte relevante da Política Farmacêutica Nacional.

São desde já retidos como requisitos mínimos a prever, o funcionamento efetivo do centro nacional de farmacovigilância, estrutura que é pedra angular para a implementação do sistema nacional, as fontes de informação sobre reações adversas, o sistema de suporte à recolha e armazenamento, o mecanismo para análise da informação recorrendo a comissões técnicas consultivas com o intuito de validar a associação entre a reação e o medicamento e estimar a importância clínica da mesma e a comunicação às partes interessadas de acordo com o apropriado.

O modelo de farmacovigilância a adotar terá de ser simultaneamente sólido e flexível, já que condicionado pela realidade do sistema de saúde existente mas com claro enfoque na otimização

dos recursos existentes, na colaboração entre os intervenientes assentes numa comunicação efetiva e capacitação contínua.

Para atender ao problema da insularidade, às fragilidades relativas à configuração e funcionamento do SNS, à escassez de recursos, dificuldades de distribuição, deficiente formação específica dos profissionais de saúde e ao grau de literacia e sensibilidade em matéria de saúde por parte da população, a intervenção prioritária deverá de estabelecer o funcionamento do sistema de farmacovigilância suportado pela notificação espontânea. Esta opção tem implicações imediatas em termos de plano de prioridades de intervenção que será retomado no capítulo 4.3 sobre o funcionamento do sistema.

Merece consenso que são necessários recursos nomeadamente para incentivar o desenvolvimento de conhecimento científico, de recursos humanos com competências clínicas, científicas e administrativas e de recursos financeiros adequados para o desenvolvimento sustentável do sistema de farmacovigilância.

## **4.2 Política de farmacovigilância**

De acordo com a Política Farmacêutica Nacional (106), o país apresenta grandes défices na monitorização de medicamentos na fase pós-comercialização, com impacto direto no sector farmacêutico e na qualidade da assistência em saúde prestada à população. Por conseguinte, o referido instrumento prevê no domínio da farmacovigilância “o estabelecimento de um sistema de recolha e análise de dados sobre reações adversas e tóxicas provenientes da utilização dos medicamentos comercializados”. Estando a Política Farmacêutica Nacional obsoleta, a sua revisão deverá estabelecer com maior especificidade a Política de Farmacovigilância a adotar, com referência ao objetivo, intervenientes, os recursos, meios de suporte, além de identificar em grandes linhas os elementos essenciais para funcionamento do sistema e estabelecer a forma de seguimento e avaliação por meio de indicadores de desempenho.

A decisão de incluir a Política de Farmacovigilância de forma expressa na Política Farmacêutica Nacional seria em si já um resultado positivo das iniciativas de sensibilização e advocacia sobre a importância da farmacovigilância para Cabo Verde e o início de um processo de criação de um ambiente favorável em termos de decisão política para o funcionamento do sistema.

A proposta de Política de Farmacovigilância para Cabo Verde, suporte ao modelo de funcionamento, será apresentada com a seguinte estrutura:

- Missão e Objetivos
- Organização do sistema de farmacovigilância
- Atividades de farmacovigilância
- Responsabilidades dos diferentes intervenientes
- Recursos
- Monitorização e avaliação

#### **4.2.1 Missão e objetivos**

A política de farmacovigilância, em consonância com os elementos retidos da análise dos capítulos 1.3. e 1.4, irá dar suporte à edificação do sistema nacional de farmacovigilância, a funcionar de forma integrada com os diferentes intervenientes nacionais e internacionais, para assegurar o melhor conhecimento do perfil de segurança e qualidade dos produtos, dar suporte à tomada de decisões, promover a comunicação, proteger a saúde pública, o uso racional e o desenvolvimento. A visão subjacente é de promover ao utente um ambiente mais seguro de utilização de produtos devido ao funcionamento do sistema de farmacovigilância. O sistema nacional de farmacovigilância deverá ser funcional, dinâmico, harmonizado com as práticas internacionais descritas nos capítulos 1.3 e 1.4, e adaptado à realidade nacional de acordo com as especificidades identificadas no capítulo 2, com o centro nacional de farmacovigilância a assumir-se como referência de serviço público nacional e regional. De acordo com a experiência dos países da região africana subsaariana (capítulo 1.4.3), o âmbito deverá abranger todas as fases do ciclo dos produtos, incluir produtos farmacêuticos, para além dos medicamentos e incluir a utilização indevida, incorreta, falta de eficiência e desvios de qualidade (164)(165).

O objetivo geral desta política é a melhoria da segurança e da qualidade na utilização de medicamentos e produtos farmacêuticos recorrendo à vigilância e avaliação do perfil de benefício-risco. Para tal, de acordo com recomendações que foram transversais a todos os modelos analisados, é necessário a promoção e coordenação do sistema nacional de farmacovigilância recorrendo a informações de diferentes fontes onde se incluem a notificação espontânea, planos de gestão e minimização de risco, relatórios periódicos de segurança e estudos com diversas metodologias. Será também essencial o estabelecimento do papel e responsabilidades dos diferentes intervenientes, o envolvimento dos profissionais de saúde e consumidores e a promoção da importância e conhecimento em farmacovigilância. As recomendações da OMS (capítulo 1.3) dão especial atenção à colaboração com os programas públicos de saúde (PPS) e participação em atividades internacionais de farmacovigilância nomeadamente as promovidas pela OMS, ICDDRA, ISoP e ASoP.

As metas para esta política de farmacovigilância serão assegurar uma utilização segura de medicamentos e produtos farmacêuticos, promover uso racional e custo-efetivo de medicamentos e promover conhecimento sobre farmacovigilância.

#### **4.2.2 Organização do sistema de farmacovigilância**

A monitorização da segurança de medicamentos implica o envolvimento de diferentes intervenientes e para adaptação ao enquadramento existente (capítulo 2.3), o sistema nacional de farmacovigilância (SNF) em Cabo Verde deverá ser integrado no Sistema integrado de monitorização de produtos farmacêuticos (SIMFAR), (166), desenhado para crescimento modular, com um sistema de informação de suporte que inclui o observatório de mercado. A presente proposta de política estabelece os alicerces para o estabelecimento e funcionamento do SNF, fornecendo orientações sobre as funções e responsabilidades dos diferentes intervenientes que serão posteriormente alvo de regulamentação específica. Assim, o SNF proposto é uma estrutura em rede integrada pelo centro nacional de farmacovigilância, comissão de farmacovigilância, centros de coordenação do programa internacional de monitorização, centros de gestão de risco, coordenação dos programas de saúde pública, as estruturas de saúde, delegados de farmacovigilância, titulares de AIM, profissionais de saúde, instituições de ensino da área de saúde e consumidores.

Num paralelismo com os níveis hierárquicos do funcionamento do sistema europeu de farmacovigilância (capítulo 1.4.1) pretende-se estabelecer que os intervenientes acima identificados funcionem em rede, com funções e responsabilidades diferenciadas e sob coordenação do centro nacional de farmacovigilância. O Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) funciona integrado na Agência de Regulação de Produtos Farmacêuticos (ARFA), em articulação com o Ministério da Saúde.

Quanto à metodologia de suporte, as recomendações foram transversais a todos os modelos analisados (capítulo 1.3 e 1.4) no sentido de estabelecer um sistema de notificação espontânea, pelo que o êxito do funcionamento do sistema irá depender do envolvimento de todos os intervenientes na notificação.

### **4.2.3 Atividades do sistema nacional de farmacovigilância**

De acordo com recomendações e experiências que foram transversais a todos os modelos analisados (capítulo 1.3 e 1.4) as atividades indispensáveis para suportar o funcionamento do SNF incluem a recolha e gestão de dados, a análise e avaliação de risco, a geração de sinal, a gestão e comunicação do risco, os programas de saúde pública e as inspeções de farmacovigilância.

Ciente de que a apresentação da política de farmacovigilância implicaria uma definição e descrição das atividades acima elencadas, por uma questão de organização da apresentação da proposta, remete-se para o capítulo 4.3 referente ao funcionamento do SNFV.

### **4.2.4 Responsabilidades dos diferentes intervenientes**

A política de farmacovigilância enquanto documento de suporte à implementação e funcionamento do SNFV, além de identificar as atividades tem que estabelecer claramente o quadro de intervenientes com as respetivas responsabilidades. Esta informação é particularmente relevante no quadro das experiências dos países da África Subsaariana (capítulo 1.4.3) pela importância atribuída ao quadro de coordenação e articulação a estabelecer e que só será funcional com responsabilidades claramente atribuídas.

O Ministério da Saúde é o órgão competente pela elaboração da política de farmacovigilância que deverá ser integrada na política farmacêutica nacional, sua revisão, monitorização e avaliação do sistema de acordo com indicadores que serão adiante descritos. Cabe-lhe ainda estabelecer as vias de articulação com o centro nacional de farmacovigilância (CNF) estabelecido. Os centros de gestão e coordenação do programa internacional são centros de colaboração da OMS em matéria de farmacovigilância, com os quais o CNF/ARFA estabelece articulação para a submissão de notificações ao *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), para mobilização de capacitação e formação contínua e para discussão das questões relativas a atualização curricular.

Ao CNF cabe, em linhas gerais, a promoção e coordenação de programas de monitorização da segurança de medicamentos com a assistência técnica da OMS; a promoção da notificação espontânea no país; a promoção de estudos, a monitorização específica de grupos terapêuticos em função das necessidades do SNS, a colaboração com o projeto internacional de monitorização de medicamentos e a identificação de formas como este pode promover a farmacovigilância no país.

Da análise feita e com uma perspectiva de convergência técnica e normativa com os principais referenciais (capítulo 1.3 e 1.4), propõe-se o CNF a funcionar integrado na ARFA, responsável pela gestão e supervisão do SNF mediante a execução das seguintes atribuições:

- a) Coordenação com os órgãos competentes do Ministério da Saúde;
- b) Coordenação, articulação, funcionamento e fluxo de informação entre os integrantes do SNF
- c) Gestão e supervisão do funcionamento do SNF;
- d) Regulamentação e elaboração das orientações técnicas a que deve obedecer a atividade de farmacovigilância;
- e) Recolha, receção, análise, avaliação e gestão de notificações sobre suspeitas de problemas de segurança e de qualidade dos medicamentos, de alertas e informações de segurança de outros centros de farmacovigilância, de relatórios periódicos de segurança, planos de gestão de risco e estudos de segurança de medicamentos;
- f) Elaboração de relatórios de benefício-risco;
- g) Decisão e implementação de medidas de segurança necessárias face a avaliação efetuada e mediante parecer da Comissão Nacional de Farmacovigilância sem prejuízo de medidas urgentes de segurança;
- h) Divulgação de informação relativa a segurança e/ou qualidade dos medicamentos e das medidas de segurança para os profissionais de saúde e para o público em geral;
- i) Coordenação e supervisão da implementação de medidas de segurança que melhor se adequem ao problema identificado;
- j) Avaliação dos resultados e do impacto das atividades recorrendo nomeadamente a inspeções de farmacovigilância;
- k) Recolha de dados sobre o consumo no âmbito da avaliação da segurança dos medicamentos;
- l) Coordenação ou realização de estudos sobre a segurança e/ou qualidade de medicamentos;
- m) Colaboração com universidades e outras entidades públicas e privadas na realização de ações de formação e de atividades relevantes para a área de farmacovigilância;
- n) Colaboração com centros nacionais de farmacovigilância de outros países;
- o) Intervenção em programas de saúde nacionais, no âmbito das suas competências, nomeadamente em áreas como resistência e uso racional do medicamento;
- p) Articulação e troca de informações com organismos internacionais na área de farmacovigilância e representação do SNF perante aqueles organismos; e
- q) Promoção da formação e atividades relevantes na área de farmacovigilância.

As atividades de recepção e validação de notificações sobre suspeitas de problemas de segurança e de qualidade dos medicamentos, de análise e avaliação das notificações, de colaboração com universidades e outras entidades públicas e privadas na realização de ações de formação e de atividades relevantes para a área de farmacovigilância e de coordenação ou realização de estudos sobre a segurança e/ou qualidade de medicamentos poderão ser delegadas aos Centros de Gestão de Risco cujas responsabilidades se apresentam de seguida.

A comissão de farmacovigilância será o órgão consultivo do SNF em matéria de farmacovigilância, com funções de assessoria e emissão de pareceres técnico-científico sobre questões de segurança e qualidade relevantes, contribuindo para a tomada de decisões fundamentadas por parte do CNF. Compete à Comissão de Farmacovigilância essencialmente assessorar científica e tecnicamente o SNF, emitir pareceres técnico-científicos, estabelecer a relação de causalidade de RAM imputáveis a medicamentos, propor medidas que devem ser adotadas e recomendar condições de segurança para a utilização de medicamentos e produtos farmacêuticos. A Comissão de farmacovigilância deverá ser integrada por um representante do CNF, um representante do serviço do Ministério da Saúde responsável pelas políticas da área do medicamento, um representante do serviço do Ministério da Saúde responsável pelas políticas de saúde, representantes dos hospitais centrais, um representante dos gestores de riscos. Sempre que se justificar, pode ser convidado um especialista, em função da matéria em análise, para participar nas reuniões e análises da comissão.

A proposta para funcionamento de uma comissão de farmacovigilância assenta na importância dada às questões de transparência, níveis de participação, competência técnica e independência (capítulos 1.3 e 1.4) mas apresenta riscos no que tange a capacidade e eficiência de funcionamento, exiguidade de recursos e um funcionamento com base no voluntariado numa rede de articulação e coordenação sem relações de hierarquia.

Considerando a insuficiência de recursos que obriga a propor um modelo centralizado no CNF, para atender à questão da insularidade e suportado pela experiência de funcionamento da rede de hospitais sentinelas do Brasil (capítulo 1.4.4) propõe-se uma rede de centros de gestão de risco como forma de estabelecer um mecanismo de descentralização, articulação e delegação de competências. Mediante protocolo a estabelecer, a delegação de atividades pode incluir a recepção e validação de notificações sobre suspeitas de problemas de segurança e de qualidade

dos medicamentos, a análise e avaliação das notificações, a colaboração com universidades e outras entidades públicas e privadas na realização de ações de formação e de atividades relevantes para a área de farmacovigilância, colaboração com o CNF na implementação e divulgação de medidas de segurança e a coordenação ou realização de estudos sobre a segurança e/ou qualidade de medicamentos. Os protocolos de cooperação serão formalizados por convite do CNF à instituição e deverão identificar o prazo de vigência, a área geográfica adstrita, bem como a sua articulação com as unidades prestadoras de cuidados de saúde dessa área, o plano de atividades a desenvolver, os mecanismos de garantias da confidencialidade dos dados recolhidos e o procedimento de comunicação com o CNF. Cada centro de gestão de risco indigita um profissional de saúde para assumir as funções de Gestor de Risco. A estratégia inicial será de convidar gradualmente os hospitais centrais, os regionais e centros de saúde com internamento para acolher o funcionamento do centro de gestão do risco. De acordo com os estudos referenciados no capítulo 3.4, seja os internacionais como o realizado num hospital regional em Cabo Verde, os hospitais constituem locais privilegiados para o desenvolvimento de programas de farmacovigilância seja pela probabilidade de ocorrência de RAM durante a hospitalização seja pela RAM que causa a hospitalização ou o seu prolongamento. Além do mais, facilitam a obtenção de informações, registo e análise dos eventos adversos, já que existe acesso facilitado ao doente, à prescrição e ao processo clínico, possibilitando a implementação de medidas de intervenção ao ser detetada uma RAM e dessa forma a promoção do uso seguro dos medicamentos como uma parte integrante da prática clínica.

Os programas de saúde pública existentes (capítulo 2.2) onde se incluem a vacinação e saúde reprodutiva, as doenças transmissíveis como HIV/SIDA, tuberculose e paludismo e as não transmissíveis como saúde mental e cegueira devem considerar a farmacovigilância e vigilância da segurança como parte essencial, crítica e indispensável das suas atividades. Em articulação com o CNF deverão ser estabelecidas atividades efetivas de farmacovigilância de forma a assegurar a proteção do utente e do público em geral, desenvolvidos planos específicos para os programas sobre a comunicação e gestão de crise e serem envolvidos em estudos de investigação promovendo a utilização segura e custo efetiva de medicamentos e demais produtos farmacêuticos.

De acordo com as alterações feitas ao sistema europeu de farmacovigilância (capítulo 1.4.1) o titular de AIM assume grande parte das responsabilidades de monitorização, recolha e tratamento de informação de segurança. Na presente proposta cabe ao titular da AIM instituir um procedimento de farmacovigilância e indigitar o técnico responsável, enviar todas as notificações de que tome conhecimento ao CNF, articular com o CNF na implementação de medidas de segurança, colaborar na divulgação das medidas de segurança decididas pelo CNF, criar e gerir um sistema que garanta o registo e a comunicação da informação relativa a todas as suspeitas de problemas de segurança e de qualidade de medicamentos, ocorridos em Cabo Verde ou em países terceiros e assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido de informação do CNF, nomeadamente, relatórios periódicos de segurança e planos de gestão de risco.

No caso de outros operadores económicos, pessoa singular ou coletiva que exerce a atividade de produção, importação, distribuição e comercialização dos produtos farmacêuticos mas que não seja detentor da AIM, propõe-se que tenha a obrigação de instituir um procedimento de farmacovigilância e indigitar o técnico responsável, recolher notificações de suspeitas de problemas de segurança e de qualidade dos medicamentos e enviar as notificações ao CNF, articular com o CNF na implementação de medidas de segurança impostas por aquele órgão no prazo previsto na decisão e colaborar na divulgação das medidas de segurança decididas pelo CNF.

A organização da rede de estruturas públicas de saúde em Cabo Verde é descentralizada e coordenada pelas delegacias de saúde. De forma complementar ao funcionamento da rede de centros de gestão de risco e para reforçar o mecanismo de descentralização, pretende-se que, mediante solicitação do CNF, a Delegacia de Saúde designe um profissional de saúde, como delegado de farmacovigilância. Os delegados de farmacovigilância são profissionais de saúde a quem compete recolher notificações de suspeitas de problemas de segurança e de qualidade, formar e sensibilizar profissionais de saúde mediante orientação do CNF, enviar as notificações ao CNF, colaborar na obtenção de informação adicional para efeitos de análise e avaliação pelo CNF e colaborar com o CNF na divulgação de medidas de segurança decididas por este órgão. Todos os profissionais de saúde deverão assumir o seu papel no sistema de farmacovigilância mesmo que com base no voluntariado que proporciona a mesma capacitação inicial da responsabilidade do CNF, prevista para os gestores de risco da rede de instituições públicas de saúde.

É essencial para a saúde pública a existência de um sistema nacional de farmacovigilância eficaz que permita a deteção de reações adversas e, quando necessária, uma adequada intervenção. Nesse sistema, cabe aos profissionais de saúde um papel fundamental na identificação e notificação das reações adversas e problemas de qualidade, para edificação de uma vigilância com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência, tanto nos aspetos relacionados com a prescrição de medicamentos como nos relacionados com a sua utilização para salvaguarda da segurança dos doentes, através da avaliação, gestão e comunicação do risco associados a medicamentos. Esta proposta de inclusão e responsabilização de todos os profissionais de saúde encontra-se alinhada com a experiência dos diferentes modelos ao longo do capítulo 1.4 além de estar reforçada pelos resultados do estudo relativo aos conhecimentos e sensibilidade destes profissionais em relação à farmacovigilância (capítulo 3.3) onde se identifica interesse inicial, mas necessidade de capacitação adicional. Considera-se neste contexto como sendo profissionais de saúde todos aqueles habilitados a prescrever, dispensar, administrar medicamentos, ou a prestar cuidados de saúde. Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, deverão comunicar, tão rápido quanto possível, ao CNF, ao centro de gestão de risco ou aos delegados de farmacovigilância, suspeitas de problemas de segurança e de qualidade de medicamentos que tenham conhecimento.

Os representantes dos consumidores são parceiros na educação e sensibilização do consumidor no tocante a temas relacionados com a segurança e qualidade dos medicamentos. Considerando os resultados dos estudos sobre o conhecimento e atitudes relativas ao medicamento junto do consumidor (capítulo 3.1 e 3.2), no âmbito do sistema de farmacovigilância este aspeto deverá ser incluído na planificação mais pela necessidade de iniciar um trabalho de modificação de comportamentos para hábitos saudáveis e de uso racional de medicamento do que pela decisão de incluir a notificação do consumidor como uma fonte de informação. A notificação do consumidor sendo uma fonte a incluir deverá levar em conta o nível de literacia da população e outras questões que caracterizam a população em questão como é o caso de utilização de medicamentos obtidos do mercado ilícito. A proposta prevê campanhas de informação e sensibilização e tratamento das notificações que porventura receba sem, no entanto, fazer um apelo específico à notificação por parte do consumidor. Esta decisão leva em conta os resultados dos estudos feitos, mas também a capacidade de resposta do CNF que numa fase de instalação e implementação contará com reduzidos recursos.

O papel das instituições de ensino será fundamental na sensibilização de futuros profissionais de saúde, na implementação de uma revisão curricular para inclusão da farmacovigilância além da realização de estudos que, sob coordenação do CNF, poderão ser desenhados para responder às necessidades de um sistema em fase de implementação e sem dados nacionais disponíveis sobre as diversas vertentes da utilização e segurança de medicamentos. A ponderar a devida articulação com o Ministério da Educação para integrar o tema em diversos níveis de ensino com conteúdo devidamente adaptado.

#### **4.2.5 Recursos**

A previsão de recursos sejam eles políticos, humanos, financeiros é condição indispensável à implementação e sustentabilidade do funcionamento de um sistema de farmacovigilância, independentemente do modelo adotado. Um dos principais recursos para o funcionamento do sistema de farmacovigilância é o respaldo e a importância atribuída no âmbito das políticas de saúde. Cabe neste âmbito um importante trabalho de advocacia que é complexo num país onde quase tudo é ainda prioritário.

Numa perspetiva de otimização de recursos, considerando as reduzidas dimensões e capacidade técnica no país, a solução mais racional será de integrar o funcionamento do CNF numa instituição já criada com competências de regulação e supervisão do mercado e que tenha alguma garantia de sustentabilidade. Será indispensável contar com uma fonte de financiamento básico e regular, um espaço físico específico, provido de recursos humanos com acesso à capacitação e aos equipamentos necessários onde se destacam os de suporte à recolha de informação e à comunicação com os diferentes intervenientes.

Como estimativa aproximada a proposta prevê o funcionamento com dois técnicos a tempo inteiro, com formação de base na área da saúde, assistidos mediante solicitação por não estarem em exclusividade com o CNF, por técnicos da área de estatística e de comunicação. O programa de capacitação mínima deverá incluir a formação disponibilizada por um dos centros colaboradores da OMS (Suécia, Marrocos ou Gana). As atividades a desenvolver estarão previstas num plano que inclui formação aos técnicos do CNF, sensibilização aos integrantes do sistema, campanhas de comunicação e informação, elaboração de material de suporte e participação em reuniões internacionais. O orçamento deverá estar parcialmente assegurado dentro do orçamento de funcionamento da ARFA (13000 euros) e uma parte restante pendente de

mobilização de financiamento junto de principais parceiros nomeadamente OMS, Banco Mundial e UE no âmbito da parceria especial existente, perfazendo um total de aproximadamente 64 mil euros. A otimização de recursos orienta no sentido do CNF integrar no seu funcionamento o centro de informação de medicamentos, cujo funcionamento constitui simultaneamente um incentivo à notificação, sensibilização sobre a matéria e via de comunicação que concede visibilidade e utilidade pública ao CNF.

A monitorização a estabelecer irá garantir a melhoria contínua do sistema e irá recorrer, sem ser exclusivo, a indicadores que meçam a estrutura e seu funcionamento, a realização do processo e os resultados e impacto. Será incluída na monitorização as atividades desenvolvidas no âmbito de programas de saúde pública.

### 4.3 Funcionamento do sistema nacional de farmacovigilância (SNF)

Todo o funcionamento do SNF terá um enfoque claro no seu objetivo primordial: identificação de sinais tão precocemente quanto possível, através da monitorização contínua da utilização de medicamentos, de forma a obter o melhor conhecimento do perfil de segurança, para dispor de instrumentos de suporte à tomada de decisão indispensável para a proteção da Saúde Pública. No quanto for tecnicamente possível e adaptado à realidade, o funcionamento do SNF atenderá às orientações do *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*, órgão que funciona sob os auspícios da OMS e da UNESCO para elaborar normas de orientação para determinadas áreas das ciências médicas entre as quais a segurança dos medicamentos. Assim, para uma integração na rede internacional serão de forma geral adotadas as normas relativas à metodologia a utilizar pela indústria farmacêutica no envio de dados de RAM aos centros de farmacovigilância (CIOMS I), as normas relativas à elaboração de RPS (CIOMS II), as normas relativas à informação de cada medicamento (CIOMS III) e as normas relativas à determinação da relação benefício-risco dos medicamentos (CIOMS IV).

A nível nacional, a proposta também passa pelo funcionamento de uma rede integrada dos intervenientes, de abordagens e de atividades descritas no capítulo 4.2 cujo objetivo é garantir uma utilização mais segura e com maior qualidade dos medicamentos disponíveis no país. O âmbito proposto para o SNF prevê a monitorização de RAM e problemas relacionados com medicamentos e outros produtos farmacêuticos em qualquer contexto de utilização pelo que inclui situações de erro, sobredosagem e falência terapêutica.

Numa fase de instalação do CNF e da capacidade técnica nacional algumas das competências não poderão ser assumidas e outras serão assumidas de forma gradual pelo que terá particular relevo a identificação dos eixos estratégicos de intervenção em relação aos quais é elaborado o plano prioritário de intervenção (figura 54).

Os eixos estratégicos de intervenção do sistema serão a legislação e regulamentação, a supervisão que inclui todas as atividades de monitorização, vigilância, inspeção e suporte laboratorial, a gestão do sistema com enfoque na cooperação nacional e internacional e sistema de articulação, a informação e comunicação e os sistemas de informação.

O eixo estratégico de legislação e regulamentação é um alicerce fundamental pois o enquadramento legal que estabelece a criação e funcionamento do sistema de farmacovigilância deverá ser elaborado, aprovado e amplamente socializado. A sua implementação deverá

provocar a aprovação de uma agenda regulatória elaborada de forma participativa. O processo de elaboração da legislação e a regulamentação das Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFv) deverá ter em atenção compromissos e interesses de convergência técnica e normativa com a União Europeia, a integração na região africana que Cabo Verde integra (CEDEAO), mas ser adequada às circunstâncias do sistema de saúde do país. A elaboração do enquadramento legal a instituir e a regulamentação do SNF, nomeadamente, a elaboração de procedimentos e formulários de notificação e das BPFv, fazem parte do plano prioritário de intervenção deste eixo estratégico.

O eixo estratégico relativo à supervisão e vertentes de monitorização, vigilância, inspeção e suporte laboratorial terá que responder ao desiderato de assegurar que os riscos e benefícios da terapêutica permaneçam aceitáveis através da monitorização contínua da segurança e da qualidade dos medicamentos após a sua comercialização com avaliação da relação benefício risco, dos desvios de qualidade e comunicação de informação apropriada. Os instrumentos de monitorização e vigilância dependem da metodologia adotada. A metodologia de notificação espontânea, opção amplamente justificada no capítulo 1.1 e retomada com as análises feitas nos capítulos 1.3 e 1.4, implica essencialmente a existência de formulário de notificação, procedimentos para recolha e tratamento de informação e canais de comunicação. Assim, serão prioridades de intervenção a promoção do cumprimento dos procedimentos de BPFv aplicáveis aos intervenientes identificados no capítulo 4.1 e pela realização de inspeções inicialmente de carácter pedagógico. De forma complementar e porque o SNF abarca as suspeitas de problemas de qualidade, será elaborado um plano de comprovação de qualidade que contará com o devido suporte laboratorial. A monitorização irá abranger também a execução dos planos de gestão e comunicação de risco e de situações de crise.

O eixo relativo à gestão do sistema pressupõe instâncias de articulação e instrumentos de colaboração que importa planificar. A nível internacional salientam-se os centros colaboradores da OMS em matéria de farmacovigilância (Suécia, Gana, Marrocos e Holanda) além da rede de centros nacionais. A African Society of Pharmacovigilance (ASoP) é um fórum de discussão das questões atuais de farmacovigilância por especialistas africanos e direcionadas para as circunstâncias específicas dos países africanos. Ciente da existência e importância do ISoP, por uma questão de adequação da agenda às necessidades, a planificação deverá prever a

participação ativa nas reuniões anuais e processos de capacitação promovidas pelo programa internacional de monitorização da OMS e pela ASoP.

A capacidade de dinamizar e promover o funcionamento articulado e integrado da rede, no território nacional é dos principais fatores de risco para o funcionamento do SNF. Particular importância será dada à comissão de farmacovigilância e aos protocolos com os centros de gestão de risco pois representam a forma de descentralização e delegação de competências possível no atual cenário de capacitação técnica especializada. Em síntese, são prioridades de intervenção neste eixo a elaboração e implementação de um plano de capacitação de recursos humanos, o funcionamento das instâncias de articulação e descentralização nomeadamente a comissão de farmacovigilância, centros de gestão de risco e programas de saúde pública, a integração efetiva no programa internacional de monitorização de medicamentos e implementação de um sistema de avaliação e seguimento sem o qual não é possível a melhoria contínua.

O eixo de informação e comunicação assume importância crucial para o funcionamento do SNF baseado na notificação espontânea e com os resultados em todos os estudos realizados e descritos ao longo do capítulo 3 que indicam a necessidade de prever a planificação de campanhas de informação e intervenções que promovam uma cultura de notificação. Neste âmbito são prioridades de intervenção a realização de campanhas diferenciadas para profissionais de saúde e consumidores, a preparação para instalação de um centro de informação e a diversificação das fontes de informação e vias de contacto com o CNF dando atenção às potencialidades das tecnologias de informação. Na vertente de capacitação, atenção especial deverá merecer o plano dirigido aos técnicos do CNF, da comissão de farmacovigilância e aos gestores de risco.

Apesar de constituir uma área de suporte, o sistema de informação deve constituir um eixo estratégico, sobretudo na fase de implementação do sistema, pesando ainda as questões de insularidade, de sistema centralizado e a necessidade de articulação e colaboração. Além disso, do sistema de informação depende a quantidade, qualidade e rastreabilidade de dados que podem ser tratados e convertidos em conhecimento útil para a segurança de utilização de medicamentos sempre com especial atenção à garantia de confidencialidade dos dados. Neste eixo propõe-se como prioridades de intervenção o funcionamento de um *web-site*, a

disponibilização de vias para notificação *on-line* e a amplificação da utilização do sistema de recolha de informação a nível hospitalar desenvolvido para o estudo descrito no capítulo 3.4.

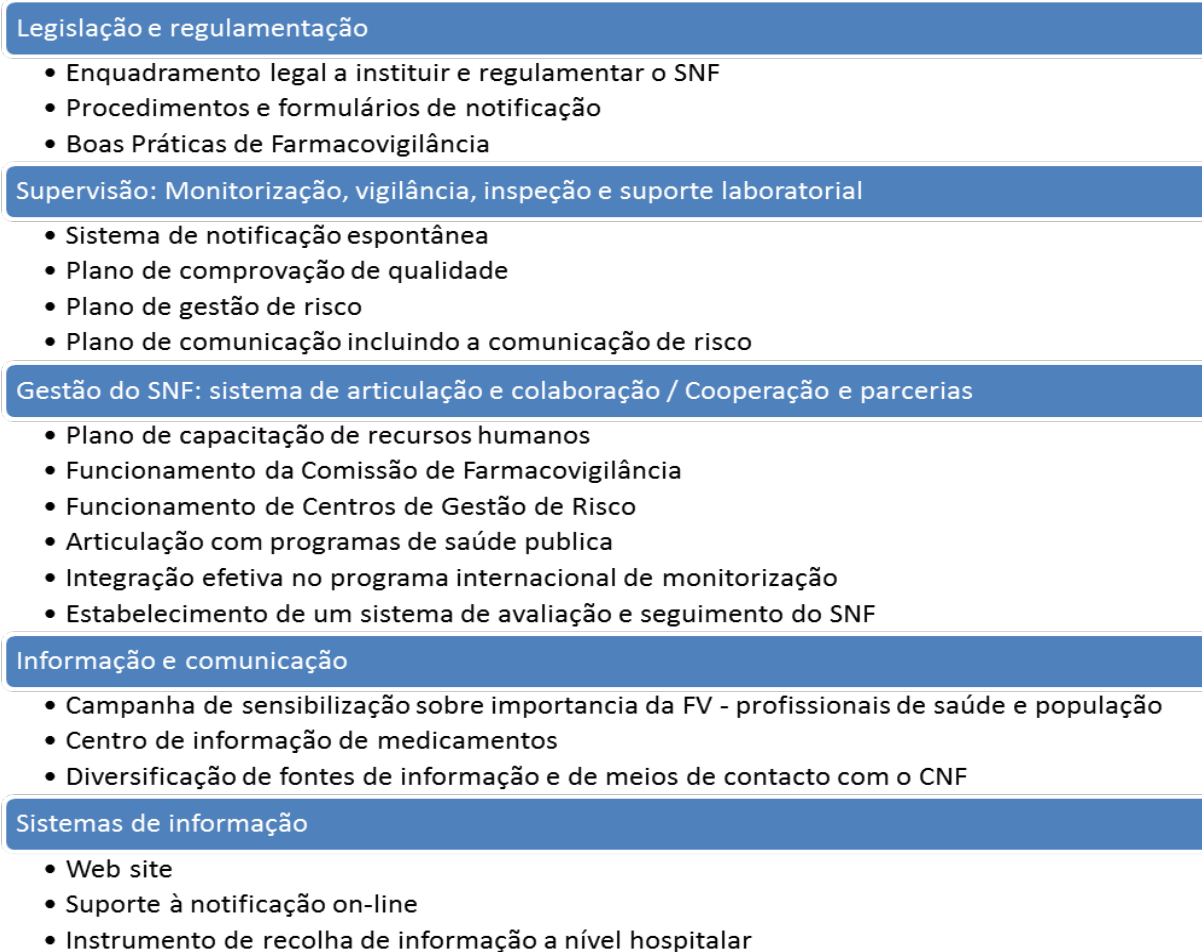


Figura 54 – Linhas prioritárias de intervenção do CNF em relação aos eixos estratégicos

O funcionamento do SNF será faseado, com implementação gradual de diferentes instrumentos, métodos, capacitação técnica de profissionais e regulamentação específica necessária. Em linhas gerais, para sistematizar e sintetizar, são de prever fases que não poderão ser estanques pois integrantes de um processo de conceção, ajustes e melhoria contínua.

#### Fase I – Preparação do sistema

Esta fase, atualmente em curso e de que este projeto de investigação é parte integrante, foi iniciada com a indigitação da instituição que deveria acolher o funcionamento do CNF e realização de atividades de preparação indispensáveis ao funcionamento do SNF, independentemente das opções ainda pendentes no que refere ao modelo, metodologia e

organização. De entre estas atividades salientam-se as de preparação para estabelecer os requisitos mínimos necessários para integrar o programa internacional de monitorização de medicamentos da OMS, a planificação de estudos de diagnóstico da realidade nacional descritos no capítulo 3 e as ações de sensibilização de profissionais de saúde sobre a importância e princípios básicos da farmacovigilância e da notificação. Sendo que o desenvolvimento de uma cultura de notificação espontânea é um processo contínuo e a longo termo, esta planificação deverá prever a continuidade junto dos profissionais de saúde de acordo com as recomendações do estudo descrito no capítulo 3.3 e identificar o enfoque prioritário a nível hospitalar e da coordenação dos programas de saúde pública de acordo com orientações da OMS.

#### Fase II – Implementação

A implementação formal será subsequente à publicação do enquadramento legal que cria o SNF e aprova sua organização e funcionamento e dará seguimento ao leque de intervenções identificadas na fase de preparação. Será posto em pleno funcionamento o procedimento de notificação espontânea. O âmbito e objetivos do sistema nacional de farmacovigilância (SNF) serão claramente estabelecidos assim como as atribuições e competências de cada um dos intervenientes que integram o SNF.

A proposta de diploma que institui o SNF prevê o seu funcionamento suportado por um sistema de notificação espontânea de suspeitas de RAM e de problemas relacionados com a qualidade dos medicamentos e um sistema de comprovação da qualidade dos medicamentos. Associa-se ainda a monitorização de alertas e informações de segurança emitidas por entidades reguladoras de países estrangeiros, com especial peso numa fase inicial em que inexiste a capacidade técnica e científica necessária para revisão do perfil benefício/risco de medicamentos. O SNF que se propõe será constituído por uma estrutura organizacional integrada em rede, que compreende um conjunto articulado de regras e meios materiais e humanos, com os objetivos identificados enquanto atribuições do CNF (vide 4.2.4). O mesmo diploma deverá estabelecer o que constitui legalmente contra-ordenação, nomeadamente o não cumprimento das obrigações por parte dos titulares de AIM e operadores do sector e a venda ou distribuição de medicamento de uso humano cuja retirada do mercado tenha sido ordenada pelo CNF.

Instituído o SNF, a prioridade de regulamentação será assegurar o funcionamento da comissão de farmacovigilância assim como os regulamentos de BPFv que especifiquem as funções e

responsabilidades dos centros de gestão de risco, detentores de AIM e operadores do sector, referidas na política de farmacovigilância e identificados no diploma de criação do SNF.

A comissão de farmacovigilância, pela pluralidade de formação que se pretende dotá-la, será um importante fator de enriquecimento, desenvolvimento e suporte técnico-científico às decisões a tomar relativas ao perfil de segurança de medicamentos. Este órgão terá também um importante papel enquanto instância de articulação promovendo a integração da maioria dos intervenientes do SNF, assumindo o papel de suporte técnico seja ao CNF como aos CGR e dinamizando, num futuro próximo, a realização de estudos.

A implementação do SNF e o funcionamento do CNF tornam necessários a elaboração de um plano de gestão e de comunicação de risco que deverá ter a preocupação de convergência técnica normativa com as orientações ICH mas atendendo às circunstâncias específicas do país. Numa perspetiva de ampliação da utilidade pública do CNF este será preparado para suportar o funcionamento do centro de informação de medicamentos.

As campanhas de informação e sensibilização serão transversais a todas as etapas pois a promoção de uma cultura de notificação está muito dependente da capacidade de dar continuidade às sessões de informação e divulgação cuja execução se deverá transferir paulatinamente para os centros de gestão de risco a funcionar em estruturas de saúde devido aos dados existentes de maior eficiência de comunicação entre pares.

Durante a fase de implementação será crucial a identificação dos dados a recolher, o sistema de informação de suporte a utilizar e os indicadores de funcionamento do sistema a estabelecer de modo a garantir dados de monitorização e seguimento recorrendo aos indicadores utilizados pela OMS (79).

### Fase III – Consolidação

A consolidação poderá permitir a transferência do dicionário WHO-ART para MedDRA, facilitando a troca de informação entre centros e a harmonização da linguagem. Nesta fase, deverá ser promovida a realização de estudos, cujo âmbito, objetivo e protocolo fossem amplamente discutidos a nível da comissão de farmacovigilância, garantindo a adaptação do seu desenho às necessidades nacionais e um nível técnico-científico que assegure a qualidade dos resultados obtidos. Será assim possível obter informação nacional sobre a matéria preenchendo uma lacuna identificada pelos diferentes intervenientes.

Outro elemento desta fase será a de ampliação gradual das funções e responsabilidades dos Centros de Gestão de Risco, caminhando para uma estrutura de farmacovigilância funcionalmente descentralizada.

#### Fase IV – Expansão

A crescente diversidade e complexidade de grupos farmacológicos, a emergência de compostos derivados do progresso da biologia molecular implica a necessidade de atenção ao desenvolvimento da sua utilização clínica e a adequação da capacitação dos recursos humanos. Nessa perspectiva, é expectável que o funcionamento da comissão de farmacovigilância tenha que recorrer a consultores externos.

Outro aspeto a considerar será a de ampliação do âmbito do sistema de vigilância a outros produtos farmacêuticos considerando a circunstância do centro de farmacovigilância estar alocado à autoridade de regulação cujo âmbito de intervenção inclui suplementos alimentares, produtos à base de plantas, cosméticos e biocidas.

Em termos estratégicos, considerando as reduzidas dimensões e poucos recursos existentes, seria de fomentar a assunção, por delegação de competência, da vigilância da segurança de hemoderivados e dispositivos médicos, salvaguardada a devida articulação com as entidades competentes para esses produtos.

De forma transversal a todas estas fases de implementação do SNF, a metodologia de base será a da notificação espontânea sendo que as informações recolhidas deverão ser enviadas ao CNF sob a forma de notificações efetuadas on-line, por envio de formulário por via eletrónica ou em suporte papel ou ainda pela linha verde de telefone, no prazo mais curto possível, por qualquer integrante do sistema. A informação a divulgar será no sentido da notificação de toda e qualquer suspeita seja de RAM como de problema de qualidade, evitando que dúvida na classificação por parte do notificador constitua uma causa de sub-notificação, uma das principais desvantagens desta metodologia como foi referido no capítulo 1.2 e retomado na descrição dos modelos nos capítulos 1.3 e 1.4. Assim, a diferenciação que se irá promover será em relação ao prazo em que o envio de notificações de suspeitas de reações adversas graves ou suspeitas de problemas de qualidade cujo impacto pode ser grave, deverá ser feito em tempo útil, no prazo mais curto possível, o qual não deve exceder 7 dias a contar da receção da informação enquanto as restantes notificações devem ser efetuadas no prazo máximo de 15 dias a contar da receção da informação.

Outras fontes de informação a considerar são a rede de CNF, alertas de outros centros, relatórios periódicos de segurança e estudos de segurança pós-comercialização, queixas e reclamações recebidas ao longo do circuito de distribuição do medicamento.

Todo o SNF terá como objetivo a atualização da informação sobre o perfil de segurança e qualidade de medicamentos. O perfil de segurança será estabelecido através da avaliação da relação benefício-risco pelo que implicará a implementação efetiva das atividades que se descrevem de seguida, a serem assumidas pelo CNF e, mediante protocolos, por demais integrantes do SNF com especial enfoque para os centros de gestão de risco. O perfil de qualidade será determinado com planos de comprovação da qualidade cuja elaboração inclui a informação das suspeitas de desvios de qualidade a recolher também com a notificação espontânea.

#### **4.3.1 Recolha e gestão de dados**

Como referido na proposta de política de farmacovigilância (capítulo 4.2), a utilização da maior diversidade possível de fontes de informação, nomeadamente a notificação espontânea, estudos não clínicos, ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, relatórios periódicos de segurança, casos publicados na literatura e tratamento estatístico de grandes bases de dados, permitirão identificar potenciais problemas de segurança não reconhecidos ou não totalmente documentado ou com alterações relativamente à frequência. No caso concreto de Cabo Verde, outras fontes a considerar serão as queixas e reclamações recebidas ao longo do circuito de distribuição do medicamento e os processos clínicos dos doentes hospitalizados recorrendo à utilização de rastreadores (capítulo 3.4).

Na perspetiva do objetivo do processo que é de constante atualização da avaliação da relação entre benefício e risco, as fontes de informação para recolha e gestão de dados deverão possibilitar a identificação e determinação tanto do benefício como do risco.

A determinação do benefício deve ser estabelecida através de dados obtidos em ensaios clínicos aleatórios e controlados, avaliados, se possível, no contexto de uma revisão sistemática. É também importante a identificação dos fatores responsáveis pela discordância de resultados de ensaios clínicos. Nos casos de doenças de muito baixa prevalência em que os ensaios nas condições referidas não são possíveis, o recurso a estudos observacionais deve poder provar que o efeito tem uma importante dimensão para que haja robustez a possíveis vieses.

Em acréscimo à determinação de eficácia, a informação deve ser complementada com dados obtidos em estudos observacionais para determinar a efetividade que é tendencialmente menor

pois, no contexto de ensaios clínicos, as condições criadas para facilitar a medição do benefício minimizam a variabilidade própria da prática clínica.

A informação que se retira deve poder esclarecer se existe benefício, qual a dimensão e incerteza do benefício e as circunstâncias em que o benefício foi demonstrado.

A determinação do risco deverá recorrer a métodos mais sensíveis que específicos pois o limiar para determinar uma medida cautelar é mais baixo do que o necessário para adotar uma intervenção. Em fase pré-comercialização, o perfil de risco é determinado pela informação obtida em estudos não clínicos, estudos de farmacologia clínica em voluntários, pelos resultados agregados dos ensaios clínicos (com as devidas cautelas relativas à análise estatística) e conhecimento do risco da classe.

Após comercialização, a atualização do conhecimento do perfil de risco tem como fontes de informação os sistemas de notificação espontânea e os estudos epidemiológicos.

Sendo a notificação espontânea o método de eleição para suporte ao funcionamento do SNF em Cabo Verde, fica clara a importância que será dada às iniciativas para melhorar a notificação espontânea em número e qualidade. De entre essas medidas refere-se ao procedimento de notificação de receção ao notificador (promoção da continuidade e quantidade de notificações), de seguimento para informações adicionais (promoção da qualidade da informação recolhida), a implementação de critérios de avaliação das notificações de acordo com as orientações do Uppsala Monitoring Centre (medição para identificação das oportunidades de melhoria) e a identificação de duplicados (estabelecer a robustez do sistema de recolha e gestão de dados).

O sistema de informação deverá ser desenhado como um instrumento de facilitação e melhoria da notificação, mas também essencial para a robustez, transparência, rastreabilidade e confidencialidade na recolha e gestão dos dados.

As restantes fontes de informação para além da notificação espontânea serão preparadas durante a fase de consolidação para utilização em fase de expansão do sistema.

As etapas subsequentes do funcionamento do SNF, designadamente a imputação de causalidade, etapa fundamental para o objetivo de minimização do risco, dependem da qualidade da informação disponível e, portanto, dos dados recolhidos. Durante as sessões de sensibilização deve ser realçado que, para além da informação mínima para notificação, a avaliação de causalidade depende de informação sobre o indivíduo, a data de início de tratamento, a data de

início e fim da suspeita de RAM, o resultado, o conhecimento de casos semelhantes, o efeito da diminuição da dose ou suspensão do medicamento suspeito, o efeito de uma eventual reexposição e se existem causas alternativas.

Sendo previsível que os dados recolhidos sejam essencialmente de notificações espontâneas, será difícil garantir o nível necessário de qualidade de informação.

Acresce a caracterização feita num dos hospitais nacionais com o estudo descrito no capítulo 3.4 que identificou claramente a questão da qualidade dos dados como dos principais constrangimentos.

Assim sendo, o procedimento de seguimento a instituir será dos mais importantes para o funcionamento do SNF, não só para sensibilizar o notificador da importância da sua colaboração contribuindo para um número constante e crescente de notificações, como também para obter informações adicionais permitindo melhorar a qualidade das informações.

Sem a pretensão de serem exaustivos, deverão ser disponibilizados pelo CNF procedimentos e instruções de trabalho com orientações sobre os fatores condicionantes que devem ser considerados relativamente ao medicamento, ao indivíduo e à administração. Relativamente ao medicamento, deve ser considerada a farmacocinética, a farmacodinâmica, as interações medicamentosas, numa abordagem que se estende aos diversos componentes onde se enquadram excipientes, conservantes, corantes e aromatizantes. É relevante ter presente os diferentes tipos de reações que o medicamento pode causar, sendo as de tipo A dependentes das características farmacológicas e por isso da dose, de tipo B idiossincráticas, não dependentes da dose e em certos casos relacionadas com características genéticas, as de tipo C crónicas e por isso dependentes da dose e tempo, do tipo D as latentes que se manifestam tardiamente, do tipo E devido à privação e que se manifestam após suspensão da terapêutica e as do tipo F relacionadas com falência terapêutica. No caso do indivíduo, a identificação da existência de uma RAM engloba fatores como a idade, o sexo, as comorbilidade e a própria doença tratada, as terapêuticas concomitantes que incluem produtos não identificados pelo próprio como sendo medicamentos e as características genéticas que são relevantes sobretudo no caso das reações idiossincráticas (tipo B), sem esquecer variáveis de confundimento de foro comportamental. Relativamente à administração considera-se a experiência do utilizador, o perfil farmacocinético e os dispositivos médicos utilizados.

Além da qualidade da informação, muitos sistemas de farmacovigilância avaliam a relevância das informações de forma a dar enfoque a RAM graves e desconhecidos em detrimento dos

amplamente conhecidos. Sem prejuízo de a relevância vir a ser considerada como um critério para estabelecer a prioridade do tratamento de dados, numa fase de instalação e implementação do SNF, num contexto de completa ausência de dados nacionais e da necessidade de estabelecer uma cultura de notificação, o modelo proposto irá promover a notificação de toda e qualquer suspeita e o tratamento semelhante dos dados a nível do CNF.

Para a presente proposta de funcionamento de CNF, a recolha de dados deverá levar em devida conta as repercussões da opção por um modelo centralizado que depende de um sistema de articulação a funcionar numa rede de estruturas de saúde com fragilidades relativas a um número insuficiente de recursos humanos e inexistência de sistema de informação.

#### **4.3.2 Análise e avaliação de risco**

A determinação do risco, com identificação, avaliação e quantificação, irá geralmente alertar precocemente para um sinal, mas apenas alguns destes terão consistência para ser avaliados e serem considerados determinantes para implementação de medidas de gestão de risco. A identificação do risco conduzirá à geração de hipóteses a serem investigadas, mediante recolha de toda a informação relevante, permitindo a confirmação ou não de um problema de segurança. Mais uma vez, este processo deve ser desenvolvido sem perder de perspectiva o benefício associado.

Em sede da notificação espontânea, neste processo de análise e avaliação, a sistematização da informação torna-se relevante pelo que serão estabelecidos critérios para classificação quanto à gravidade de acordo com os critérios da OMS, à previsibilidade baseada na AIM a que está associado um RCM em que a reação pode ou não estar descrita, sendo por isso esperada ou inesperada e causalidade em função da imputação a fazer.

O processo de imputação da causalidade consiste numa validação para esclarecer se existe relação causal entre a reação e o fármaco e acontece em duas etapas distintas: na avaliação individual de cada notificação e na interpretação de dados acumulados relativamente a essa RAM. Em ambas as etapas, em que se avalia a possibilidade de um medicamento ser responsável pelo aparecimento de uma RAM, pretende-se averiguar se o fármaco pode provocar a reação e se o fármaco provocou a RAM, afastando-se o acaso, os vieses e fatores de confundimento para que a relação seja estabelecida, o que significa uma grande dependência da qualidade da

informação. Para tal, e como foi já referido, a informação deve ser de qualidade e devem ser conhecidos os fatores condicionantes das RAM.

A proposta de funcionamento do SNF terá que prever a metodologia de imputação de causalidade a ser utilizada. Independentemente da metodologia a adotar devem estar bem estabelecidos os parâmetros segundo os quais se considera poder suspeitar de uma RAM, designadamente os descritos na tabela 16.

Tabela 16 - Parâmetros para estabelecer suspeita de RAM

Parâmetro	Condição
Associação temporal	Relação temporal plausível entre a administração do medicamento e a ocorrência da suspeita de RAM
Suspensão da terapêutica	Relação entre a descontinuidade do medicamento e o desaparecimento/diminuição da suspeita de RAM
Dose-resposta	Relação entre a dose e a gravidade da suspeita de RAM
Reintrodução da terapêutica	Recorrência da suspeita de RAM com a reintrodução da terapêutica
Mecanismo	Base farmacológica ou toxicológica para a suspeita de RAM
Efeito de classe	Conhecimento de que um medicamento similar ou classe de medicamentos produzem a mesma RAM
Ausência de alternativas	Inexistência de outras explicações (doenças, outros medicamentos)

A avaliação introspetiva é outro método de imputação de causalidade que vem ganhando peso e adeptos. No entanto, esta metodologia implica a disponibilidade de profissionais de saúde da área clínica, pelo que não é viável para a realidade de Cabo Verde considerando que sendo os médicos insuficientes para atendimento e prestação de cuidados de saúde, não poderão ser deslocados para prestação de serviço ao CNF. Além disso, de acordo com a experiência de análises de processos clínicos hospitalares descrita no capítulo 3, apesar da expectativa de obtenção de informação mais completa a nível hospitalar, a realidade demonstrou que não se poderá obter dados de forma consistente para todos os parâmetros.

Com este contexto, a opção que se propõe recai sobre o algoritmo de Naranjo que se baseia numa sequência de 10 perguntas a que se atribui pontuação, devido às suas características de simplicidade e reprodutibilidade associadas à facilidade de capacitação de profissionais de saúde para sua utilização. Até à fase de consolidação do SNF, por uma questão de exequibilidade, propõe-se a aplicação deste algoritmo, descrito na tabela 17, para imputação da causalidade e serão incluídas todas as notificações espontâneas recebidas, independentemente da gravidade.

Tabela 17 - Algoritmo de Naranjo (157)

Pergunta	Sim	Não	NS
1. Existem outras notificações conclusivas da reação?	+1	0	0
2. O efeito adverso é posterior à administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
3. Houve melhoria do efeito adverso após suspensão do medicamento ou administração de um antagonista específico?	+1	0	0
4. O efeito adverso reapareceu após readministração do medicamento?	+2	-1	0
5. Existem causas alternativas que possam ter provocado o efeito adverso?	-1	+2	0
6. O efeito reapareceu com a administração de placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detetado no sangue ou outros fluídos em concentrações tóxicas?	+1	0	0
8. O efeito adverso agravou-se com aumento da dose do medicamento ou melhorou com diminuição da dose?	+1	0	0
9. O doente teve reação similar em exposição anterior ao mesmo medicamento ou medicamento similar?	+1	0	0
10. O efeito adverso foi confirmado por alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Em função das respostas a relação de causalidade será classificada de definitiva para resultado  $\geq 9$ , provável para resultado entre 5 e 8, possível para resultado entre 4 e 1 ou duvidosa se o resultado é  $\leq 0$ . Numa ótica de harmonização e de troca de informação, esta classificação pode ser também interpretada à luz das classificações de causalidade utilizadas pela OMS e EU (anexo 9).

No contexto da notificação espontânea, o suporte informativo para a imputação da causalidade é crucial. A 1ª etapa prende-se com a fase de recolha de dados e ser estabelecido o procedimento de seguimento para obtenção de informação adicional junto do notificador. A fase seguinte inclui a consulta da literatura médica, das bases de dados de organismos oficiais ou não a que o CNF tenha acesso, da informação aprovada em sede de AIM que engloba dados de ensaios clínicos, da utilização pós-comercialização e da sua atualização através dos relatórios periódicos de segurança e estudos *PMS*.

Para todas as fontes de informação, sem restringir ao sistema de notificação espontânea, a presente etapa de análise e avaliação do risco implica estabelecer as formas de expressão e a sua contextualização para que venha a ser possível a valorização em sede da avaliação da relação benefício-risco, a ser feita no âmbito da geração de sinais. De salientar que, apesar do enfoque estar na análise e avaliação do risco para sua quantificação, o objetivo de construção do processo que leve à avaliação desse risco em relação a um determinado benefício torna indispensável abordar também as formas de expressão e contextualização do benefício.

O benefício pode ser expresso em grandezas discretas ou contínuas. As grandezas discretas – resultados binários – são mais fáceis de interpretar e valorizar além de que os instrumentos estatísticos disponíveis são mais robustos. O benefício sobre eventos discretos será expresso em termos de redução do risco relativo e do risco absoluto, sendo este último convertido numa medida do número de doentes que é necessário tratar para que um obtenha benefício (NNT). O benefício sobre grandezas contínuas será expresso como diferenças médias que pode ser convertido em taxas de respondedores, de forma a obter uma análise binária, ciente da perda de quantidade de informação que é compensada pela qualidade da mesma. Em qualquer das situações, o resultado estimado será sempre afetado pelo intervalo de confiança que é tanto menor quanto menor a incerteza do resultado.

O risco enquanto probabilidade é descrito de forma qualitativa e a definição do seu perfil será feita caracterizando as RAM quanto a gravidade, frequência e persistência do efeito, de acordo com as orientações do CIOMS. Assim, serão classificadas como graves as reações adversas que provoquem a morte, coloquem a vida em risco, originem ou prolonguem a hospitalização, causem anomalias congénitas ou malformação ou causem incapacidade significativa. No que refere à frequência, considerando as dificuldades de estimar a incidência, será classificada como RAM comum ou frequente aquela com ocorrência > 1% dos expostos, infrequente quando entre 0,1% e 1%, rara quando entre 0,01% e 0,1% dos expostos e muito rara quando a ocorrência < 0,01% dos expostos. Definido o risco, é possível que seja identificado o risco dominante, o principal contribuinte para o risco total que pode ser quantificado através da determinação do risco relativo ou da razão das probabilidades (*odds ratio*) ou do risco absoluto, sendo assim possível determinar uma medida de risco: número de indivíduos que têm que ser expostos para que ocorra uma RAM.

A contextualização do benefício determinado implica colocar os dados obtidos no contexto clínico global, compreender a história natural da doença a que se destina a intervenção, seja em termos epidemiológicos (incidência e prevalência) como em termos clínicos (prognóstico de morbidade e mortalidade) e conhecer quais são as alternativas à intervenção em termos de disponibilidade, benefícios e condicionantes. A contextualização do risco deve ser feita considerando diferentes componentes, nomeadamente, o objetivo da intervenção (tratamento, prevenção, diagnóstico ou conforto), as características da doença (a morbidade e mortalidade associada, a prevalência), a preventabilidade, previsibilidade e a reversibilidade das reações que compõem esse risco e, como acontece para o benefício, as alternativas existentes.

A análise e agregação de dados conduzem à formação e consolidação de bases de dados com utilização diversa no âmbito da farmacovigilância: geração de sinais, medidas de regulamentação, troca de informação científica e melhoria da assistência ao doente.

A capacidade do CNF de implementar a análise e avaliação do risco será forçosamente gradual, dependente dos recursos disponibilizados e suportado inicialmente pelos protocolos de colaboração com autoridades estrangeiras no sentido do acesso às avaliações feitas em contextos de maior desenvolvimento técnico-científico.

#### **4.3.3 Geração de sinal**

A geração de sinal é o pilar fundamental da identificação de suspeitas de RAM, sobretudo os desconhecidos e os que se revestem de aspetos novos em termos da sua natureza, gravidade ou frequência, objetivo principal da farmacovigilância.

Os sinais identificados, quando existe uma relação de causalidade, são fatores essenciais para a avaliação da relação benefício-risco. Um dos grandes desafios consiste na realidade de que não é possível estabelecer um número exato de informações ou notificações para gerar um sinal pois depende da frequência com que a RAM ocorre (167)(168).

Os sinais estão relacionados com RAM que não foram identificados nos estudos pré-AIM por uma série de motivos identificados no capítulo 1.1 deste trabalho. De entre eles, são particularmente relevantes para o exercício da criação de um SNF adaptado às condições do país, a necessidade de um número elevado de expostos para identificar RAM raras e o condicionalismo da prática clínica habitual ser muito diferente do ambiente de ensaios clínicos. O contexto de um país com menos de meio milhão de habitantes, recursos reduzidos e outras prioridades básicas de intervenção na área da saúde torna evidente a fraca probabilidade do CNF de CV poder, a médio-

prazo, identificar sinais de risco ainda desconhecidos. Pesa ainda o fato do SNF não estar instituído formalmente pelo que a expectável sub-notificação tornará os dados nacionais ainda menos significativos em termos estatísticos.

Da caracterização do sistema nacional de saúde de Cabo Verde feita no capítulo 2 e alguma da informação dos estudos de diagnóstico descritos no capítulo 3, torna-se patente que não será exequível, numa primeira fase, garantir os elementos essenciais à identificação de sinais: a qualidade da informação, dados de exposição, incidência da RAM, população de doentes tratados, apesar de se poder conhecer a gravidade da RAM, a identificação da plausibilidade biológica e a patologia tratada.

No entanto, o valor acrescentado resultante da implementação de procedimentos de análise e avaliação de riscos são indiscutíveis para o reforço dos ganhos já obtidos e na racionalização com uma utilização mais segura e efetiva dos poucos recursos terapêuticos disponíveis no país. Os dados das notificações espontâneas recolhidos em território nacional serão incluídos na base de dados internacional, permitindo uma análise estatística mais significativa sobre a previsibilidade e frequência de uma determinada RAM.

Por outro lado, torna-se imperativo uma adaptação do conceito de “Sinal” para a realidade do país. De acordo com a definição amplamente aceite, o sinal corresponde a problemas de segurança não reconhecidos ou não totalmente documentados e é em relação a estes que se impõem decisões, intervenções com medidas de segurança e sua comunicação. No entanto, um risco bem reconhecido a nível internacional pode não estar amplamente reconhecido no país pelo que importará decidir por um alerta ou circular informativa. A circunstância específica neste caso é que, apesar de um sinal poder ser identificado em qualquer fase do seu ciclo de vida, é mais provável que seja detetado nos primeiros anos onde a notificação espontânea está mais ativa. No entanto, pela realidade do tempo necessário para a integração de novos medicamentos no circuito de distribuição em Cabo Verde, são anos em que o medicamento ainda não está disponível no país e por isso a informação não é tratada.

Confirmada a existência de um sinal de segurança, segue-se a avaliação do sinal com análise de todos os dados de segurança disponíveis, com origem em múltiplas fontes, e englobando a ponderação de diversos fatores no âmbito da avaliação benefício-risco conduzindo à apresentação de recomendações, nomeadamente a realização de estudos apropriados, implementação de medidas e decisões.

Os métodos de avaliação de sinais dependem do tipo de RAM e vários métodos têm sido desenvolvidos destacando-se o de indexação desenvolvido pela OMS que implica a utilização de bases de dados com grande quantidade de informação e o método estatístico Proportional Reporting Ratio (PRR) desenvolvido pela Medicines Control Agency (MCA) que compara a proporção de reações de um tipo específico a um medicamento com a proporção análoga em todos os medicamentos.

O centro colaborador da OMS de Uppsala (UMC) utiliza também a metodologia Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), rede usada para pesquisar dependências entre os grupos de dados, analisando a força das conexões entre fármacos e RAM e, através de uma arquitetura computacional eficiente, identifica todas as combinações possíveis, sendo a força da dependência entre um fármaco e uma RAM definida por uma medida logarítmica de desproporcionalidade designada componente da informação. O BCPNN representa um elevado investimento de recursos que permite transparência, robustez, reprodutibilidade e rapidez.

Sendo lógico a impossibilidade do CNF assumir esta fase de análise, uma das vantagens de implementação do sistema e estabelecimento do CCNF será o acesso a esta competência técnica seja pelo acesso dado às bases de dados seja com assistência técnica disponibilizada pelo UMC.

A avaliação da relação benefício-risco está no centro de todas as decisões de prestação de cuidados de saúde, mas carece de sistematização e de abordagens teóricas.

Esta avaliação implica primeiro determinar o benefício e as circunstâncias em que pode ser otimizado, determinar o risco e as circunstâncias em que pode ser minimizado, para poder avaliar se a relação é favorável ou desfavorável. É, portanto uma avaliação geralmente qualitativa, associada a um grau de incerteza e resultado de um processo dinâmico dependente da qualidade e quantidade de informação disponível associado ao contexto sócio-cultural e clínico em que se decide.

Para cada um dos parâmetros foi necessário (a) estabelecer as fontes de informação como referido na etapa de “Recolha e gestão de dados”, (b) estabelecer a forma de expressão e (c) proceder à contextualização, como descrito na secção sobre “Análise e avaliação do risco” para poder determinar a relevância ou valorização dos mesmos, objetivo último da avaliação da relação benefício-risco.

Deve estar presente a realidade de que a ocorrência do benefício e do risco demonstrados é uma realidade para um grupo suficientemente grande mas, apenas uma probabilidade para um indivíduo. A valorização do efeito obriga à discussão sobre a dimensão e relevância do benefício cuja determinação envolve parâmetros centrados no doente como a mortalidade e qualidade de vida e parâmetros relativos à doença como a melhoria de sintomas ou parâmetros laboratoriais que devem ser menos valorizados. Esta etapa constitui um dos fatores de maior complexidade do processo. A valorização do risco leva em consideração parâmetros como o tipo e dimensão do benefício, o perfil do risco e a frequência, gravidade, intensidade e duração do risco dominante. A formalização da sua avaliação é, no entanto, no atual estado dos conhecimentos, menos robusta que a avaliação do benefício.

Os modelos existentes de formalização quantitativa da avaliação da relação benefício-risco têm aplicações limitadas, nomeadamente se o risco e o benefício não forem de gravidade equivalente, se não forem independentes e, no caso das árvores decisórias, a impossibilidade de recolher informação necessária em tempo útil.

O CNF em Cabo Verde pelas reduzidas dimensões e capacidade técnica não poderá assumir, o sistema de avaliação de sinais nem da relação benefício-risco. Mesmo numa perspetiva de delineamento do plano estratégico de longo prazo não é exequível um investimento dessa dimensão pois as grandes bases de dados serão sempre a fonte mais adequada para avaliação de sinais (167). A descrição acima mantém-se pertinente numa perspetiva de compreensão das informações que serão disponibilizadas ao CNF no âmbito do programa internacional de monitorização e de protocolos de colaboração com entidades congéneres. Assim, a proposta é de (1) estabelecer um procedimento de análise e avaliação do risco a implementar numa abordagem de recolher e tratar dados recorrendo a terminologia e metodologia convergente que permita a comparação com dados internacionais, (2) reforçar as relações previstas entre o CNF e o UMC de modo a possibilitar a assistência técnica para análise dos dados recolhidos em território nacional depois de integrados na base de dados global e (3) analisar as avaliações recebidas através do programa internacional de monitorização numa perspetiva de contextualização à realidade nacional que tem que preceder as decisões e intervenções.

A análise do benefício-risco deverá maximizar o benefício do indivíduo e da sociedade pelo que uma das questões que suscita necessidade de adaptação à realidade nacional é o conceito de limiar de aceitabilidade de um determinado risco, risco que anula o potencial benefício, que

deverá ser discutido a nível do CNF com apoio da Comissão de FV numa fase de consolidação do SNF, ultrapassadas as primeiras etapas de preparação e implementação, de modo a assegurar a capacitação de um núcleo de profissionais de saúde para o efeito.

#### 4.3.4 Gestão e comunicação do risco

A finalidade do funcionamento do SNF será de identificar, investigar e comunicar questões de segurança e qualidade associadas a medicamentos, de forma rápida e efetiva, de modo a assegurar a implementação de medidas consideradas adequadas para proteger a Saúde Pública, evitando a exposição da população do país a riscos desnecessários e minimizando os riscos e custos decorrentes da ocorrência de RAM.

A identificação de um problema de segurança e a respetiva avaliação permitirá a elaboração de pareceres fundamentados no sentido de propor medidas de segurança adequadas. Sendo imperativo promover uma utilização mais segura de medicamentos, caberá à autoridade reguladora em que se integra o CNF a ponderação de todos os fatores determinantes para a tomada de decisão através de um procedimento legal baseado na informação científica avaliada. As análises e avaliações feitas por entidades reguladoras de países terceiros ou regiões como é o caso da Agencia Europeia e da Comissão de Avaliação de Risco de Farmacovigilância – PRAC, serão fontes de informação importantes e determinantes.

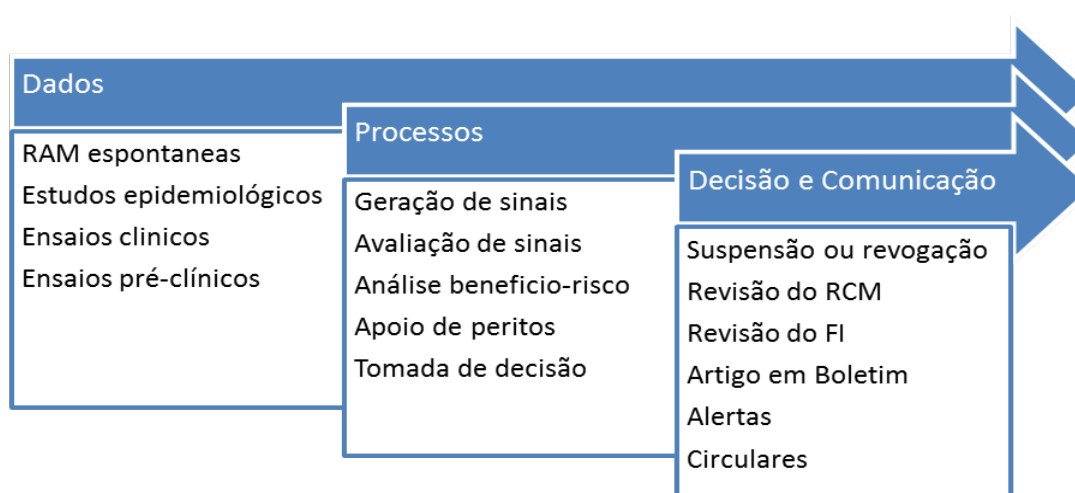


Figura 55 – Gestão do risco associado à utilização de medicamentos

Após a identificação de um sinal, com base na força do sinal, na existência de informação nova, na importância clínica avaliada pela gravidade da RAM e no potencial para medidas preventivas, é tomada a decisão sobre a necessidade de investigação adicional que antecede a implementação de medidas de segurança, quando necessárias.

As diferentes medidas de segurança são os instrumentos legais de que a autoridade reguladora dispõe para implementar o resultado das atividades de monitorização da informação sobre a segurança de medicamentos e são reflexo da maior ou menor gravidade do problema de segurança, da sua avaliação e o resultado da tomada de decisão. Pode ser suficiente uma circular com informação destinada aos profissionais de saúde ou um alerta contendo uma advertência, mas em situações mais graves poderá ser necessário rever a informação do RCM e FI, suspender ou revogar a AIM.

A diferença entre revogação e suspensão está no carácter definitivo da primeira sendo que ambas decisões decorrem da alteração da relação benefício-risco. No caso da suspensão poderá ser durante o tempo de finalização da avaliação ou realização de estudos adicionais, mas implica também a retirada imediata do mercado.

Face a novos dados sobre a relação benefício-risco, pode ser necessário proceder a medidas urgentes de segurança, designadamente, a atualização das informações do RCM e FI, geralmente por iniciativa do detentor da AIM e que, após aprovação da autoridade reguladora, devem ser comunicadas aos profissionais de saúde. A medida urgente de segurança pode abranger restrição de indicações terapêuticas, novas contra-indicações, advertências e precauções de utilização, interações, utilização na gravidez e lactação, efeito sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas e efeitos indesejáveis.

De referir que estas medidas poderão não ser estanques e são de prever situações onde mais de uma dessas medidas é aplicável. A urgência da implementação de uma medida é uma característica muitas vezes inerente a esta área de intervenção, sendo um forte argumento operacional para que o CNF esteja integrado na autoridade reguladora.

A comunicação com instituições e organismos envolvidos, com profissionais de saúde e com o público, em geral, é fundamental para que o SNF atinja o seu propósito de proteção da Saúde Pública.

De um modo geral, as características fundamentais à comunicação na área da farmacovigilância são a clareza e objetividade, a capacidade de transmitir informações associadas a riscos sem causar pânico e que não tenha impactos negativos na vertente da adesão terapêutica.

Os instrumentos de comunicação a prever são designadamente alertas, circulares informativas e um boletim periódico de farmacovigilância que serão oportunamente enquadrados num plano de comunicação. No entanto, os procedimentos para a gestão e comunicação de risco em situações de crise deve inscrever-se como dos prioritários no âmbito dos procedimentos de BPFv (capítulo 4.3.6).

#### **4.3.5 Sistemas de informação**

Como foi referido no quadro da identificação dos eixos prioritários de intervenção, o sistema de informação, sendo de suporte, é fundamental ao funcionamento do CNF, com especial relevo para o sistema de codificação.

Os dados e a informação recolhidos no âmbito de um SNF devem ser armazenados em bases de dados informatizadas, seguindo padrões de inserção de dados pré-definidos e harmonizados, de forma a garantir um acesso fácil e uma pesquisa eficaz a conteúdos que tendem a aumentar progressivamente com o tempo. As questões relativas a segurança e confidencialidade dos dados terão que ser asseguradas.

Para que o intercâmbio de toda essa informação possa ser efetuado numa linguagem uniforme torna-se essencial a utilização de um sistema de codificação associado aos sistemas de farmacovigilância.

Os dicionários de terminologia têm como objetivo a aceitação por diferentes sistemas de farmacovigilância, a viabilidade do intercâmbio de informação, o dinamismo e capacidade de integração de novos termos, a objetividade, a especificidade, a facilidade e clareza de utilização. Desde o aparecimento dos primeiros dicionários de terminologia médica, onde se destacam o COSTART, o ADROIT, o WHO-ART e o ICD9-CM, a coexistência e utilização de múltiplas terminologias conduziu a problemas que levaram ao aparecimento de uma nova abordagem de globalização e uniformização que vem sendo promovida pelo *International Conference on Harmonization (ICH)*, neste particular desde 1994 com a criação da terminologia *MedDRA*. Sendo a terminologia *MedDRA* internacionalmente aceite, pesa bastante, no caso de países subdesenvolvidos e em vias de desenvolvimento, a sua complexidade com implicações de

exigência de profissionais capacitados a que acresce os custos de utilização e manutenção. Assim, a proposta para o caso de Cabo Verde consiste na utilização do *World Health Organization - Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)*. A opção de utilização deste dicionário prende-se com o suporte técnico da OMS previsto através dos seus centros de colaboração e a ampla utilização nos países que integram os centros de farmacovigilância nesta região africana.

No entanto, numa perspetiva de convergência técnica e normativa e de adaptação ao progresso técnico-científico, a fase de consolidação do funcionamento do SNF irá prever a transferência para o dicionário *MedDRA*.

No que refere à terminologia farmacológica, à semelhança do que acontece com a terminologia médica, não existe um sistema ideal de codificação de medicamentos pois a classificação dos medicamentos pode ser baseada na sua estrutura química (grupo farmacológico), na sua acção farmacológica ou nas suas indicações terapêuticas e existem medicamentos com a mesma acção farmacológica que possuem indicações terapêuticas diferentes, medicamentos do mesmo grupo farmacológico com indicações terapêuticas diferentes e a maioria dos medicamentos tem múltiplas indicações. De acordo com a recomendação da OMS desde 1981, será adotada a terminologia de classificação *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)*. A classificação ATC distribui os medicamentos por diferentes grupos, de acordo com o local de acção e com as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, sendo o 1º nível o grupo anatómico, o 2º e 3º níveis o grupo e subgrupo terapêutico, o 4º relativo ao subgrupo quimioterapêutico e o 5º para a substância química.

#### **4.3.6 Boas práticas de farmacovigilância**

Um manual de BPFv será elaborado, alinhado com o conteúdo da proposta de política de farmacovigilância apresentada no capítulo 4.2, retomando os requisitos espelhados na legislação que irá instituir o funcionamento do SNF proposto e como instrumento de suporte a atividades de inspeção em farmacovigilância a instituir. O sistema documental de suporte, para além da descrição geral do sistema e identificação dos responsáveis, irá descrever os requisitos relativos à implementação do SNF para os diferentes intervenientes.

Serão estabelecidos procedimentos para o CNF relativamente à gestão da notificação espontânea, da informação internacional, da comunicação e da gestão e comunicação de risco em situações de crise. Nesse âmbito, serão elaborados guias específicos com orientações

dirigidas ao titular de AIM para a gestão de notificações, gestão e minimização de risco e relatórios periódicos de segurança (anexo 10). Serão também disponibilizados guias dirigidos aos profissionais de saúde sobre a notificação espontânea (anexo 11) e à população sobre o medicamento e seu uso racional (anexo 12).

#### Procedimentos do CNF

O procedimento relativamente à notificação espontânea engloba a receção, validação, avaliação, inserção na base de dados, comunicação e arquivo das notificações de reações adversas medicamentosas (RAM) e problemas relacionados com medicamentos (PRM). A classificação será feita para todas as notificações quanto a gravidade usando os critérios da OMS, a previsibilidade de acordo com o RCM aprovado e causalidade recorrendo ao algoritmo de Naranjo. Para todas as etapas serão assegurados mecanismos de confidencialidade e rastreabilidade.

O procedimento de monitorização de alertas internacionais implica pesquisa e receção de alertas internacionais junto dos meios de comunicação de entidades reguladoras estrangeiras, verificação da existência do produto a nível nacional e a emissão de circulares e alertas nacionais em relação a medidas de segurança que forem aplicáveis. A forma de concertação com outras entidades, sobretudo, nos casos de problemas de qualidade e necessidades de recolha de lote, deve ser estabelecida. Especial atenção processual a ser dada à questão da rastreabilidade, à comunicação mediante listas pré-estabelecidas com todos os intervenientes no setor e seguimento das medidas de segurança decididas.

O procedimento de comunicação consistirá na elaboração, revisão, configuração e divulgação do boletim de farmacovigilância e da informação veiculada pelo *website*. Os conteúdos a divulgar deverão considerar a atualização técnica científica a nível internacional, a realidade nacional e temas a realçar em função de datas específicas. O processo de identificação das matérias a incluir no boletim de farmacovigilância deverá ser o mais participativo possível promovendo a participação da comissão de farmacovigilância e da rede de gestores de risco.

O procedimento para gestão e comunicação de risco em situação de crise deverá ser estabelecido e garantidas as medidas para sua implementação. O plano deverá prever os objetivos, o âmbito e definição de crise. Será identificada uma equipa prevendo diferentes níveis de participação e responsabilidade para as questões de gestão, as operacionais e as de comunicação. O

procedimento irá abranger diferentes fases nomeadamente, antes, durante e após a crise. Aspectos essenciais a incluir prendem-se com a comunicação, articulação com diferentes autoridades, avaliação da implementação do plano e avaliação da resolução da crise.

Procedimentos a implementar pelo titular de AIM são de gestão de notificações, de elaboração de planos de gestão e minimização de risco e de preparação de relatórios periódicos de segurança.

No que toca a gestão de notificações as obrigações a estabelecer são de manter registos de todas as suspeitas de RAM graves ou não graves ou problemas de qualidade, comunicar ao CNF todas essas suspeitas, fornecer ao CNF toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados e transmitir ao CNF quaisquer outros dados relevantes para a avaliação da relação benefício-risco, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-autorização. Quanto aos planos de gestão e minimização de risco, o documento a elaborar deverá apresentar um sumário geral do medicamento, as especificações de segurança do medicamento, o plano de farmacovigilância e de minimização de risco que inclui as atividades de rotina, o plano de ação em caso de problemas de segurança, as atividades desenvolvidas para a minimização do risco e a descrição da efetividade das mesmas. No que refere às especificações de segurança, será solicitada informação epidemiológica, dados não-clínicos, clínicos com referência às populações não estudadas e a experiência pós-AIM incluindo procedimentos especiais de monitorização, se aplicável.

No que refere aos relatórios periódicos de segurança os relatórios solicitados terão a estrutura em vigor na UE. Assim, deverá conter informação sobre a situação em relação à AIM a nível mundial, sobre as medidas tomadas por razões de segurança durante o período abrangido pelo relatório, as alterações às informações de referência do medicamento, a exposição estimada e padrões de utilização com descrição do método usado para estimativas do número de doentes expostos no período. Serão também solicitadas informações sobre resultados dos ensaios clínicos durante o período abrangido pelo relatório, resultados dos estudos não intervencionais e informações provenientes de outras fontes e outros ensaios clínicos. Um capítulo a incluir será a descrição dos sinais, a caracterização e avaliação desses sinais e respetivos riscos numa perspetiva de análise integrada da relação benefício-risco para as indicações autorizadas, tendo

em consideração a necessidade médica e alternativas existentes após ter sido feita a avaliação dos benefícios que permita contextualizar a relação benefício-risco.

O manual de BPFv será um instrumento de suporte em relação ao qual o CNF expedirá um certificado de conformidade quando se verifique a execução das atividades de farmacovigilância que satisfaçam os requisitos do enquadramento legal em vigor, a participação ativa nas atividades de capacitação programadas pelo CNF e o registo de sistema de recolha de notificações suportado por um sistema de monitorização e melhoria contínua da quantidade, periodicidade e qualidade das mesmas.

#### **4.3.7 Seguimento e avaliação do sistema**

Retomando as orientações refletidas na proposta de política de farmacovigilância, deverão ser estabelecidos indicadores que meçam a estrutura e o seu funcionamento, a realização do processo e os resultados e impacto, como instrumento de melhoria contínua (79)(169).

De entre os indicadores principais para avaliar a estrutura e funcionamento do SNF propõe-se a publicação do enquadramento legal relativo ao seu funcionamento, a dotação financeira e de recursos humanos assim como a existência de procedimentos para recolha e análise de informação que inclua o acesso a fontes de informação sobre segurança e qualidade, de meios diversificados de comunicação e de um plano de comprovação da qualidade. Outros procedimentos a monitorizar neste contexto serão os de funcionamento da comissão de farmacovigilância e os dos titulares de AIM, elaborados de acordo com os requisitos estabelecidos pelo CNF, incluindo os sobre a elaboração de plano de gestão de risco e relatórios periódicos de segurança. Ainda para avaliação do funcionamento, considerando a importância que se defendeu para a comunicação, propõe-se o seguimento dos instrumentos de divulgação. Os indicadores de processo a estabelecer irão monitorizar a implementação das atividades de rotina apresentadas na proposta e o cumprimento de todas as etapas previstas. Considera-se por isso pertinente o acompanhamento do número de notificações recebidas e inseridas na base de dados, o número de seguimentos feitos junto do notificador, o número de notificações por milhão de habitantes, a percentagem de notificações completas e submetidas a UMC e a percentagem de notificações sujeitas a avaliação de causalidade. Por outro lado, pela importância que a sensibilização irá forçosamente assumir, deve-se monitorizar o seu número e

percentagem de profissionais envolvidos, a percentagem de estruturas de saúde que submetem notificações e a percentagem de notificações por profissão. Relevante também será prever a monitorização do funcionamento da comissão de farmacovigilância através do número de reuniões e recomendações emitidas.

A existência da infraestrutura e suporte legal conjugada com a implementação de procedimentos têm como finalidade monitorizar a segurança e qualidade através de resultados. Assim, será necessário estabelecer a monitorização do número de alertas e circulares informativas, a percentagem de medicamentos com desvios de qualidade, do número de medidas regulatórias decorrentes de atividades de farmacovigilância e do número de restrições de utilização, suspensões e revogações.

Outros indicadores que se podem designar de complementares com enfoque no processo e resultados podem ser previstos numa perspetiva de crescimento e consolidação do funcionamento do SNF. Assim, propõe-se a monitorização da percentagem de AIM com plano de gestão de risco e RPS, a percentagem de medicamentos com alterações de RCM e FI e o número de notificações de titulares de AIM por medicamento registado.

Ainda complementarmente, e para seguimento da proposta de integração dos programas de saúde pública será de monitorizar a percentagem de programas onde a farmacovigilância está prevista nos protocolos e a percentagem de notificações relativas a medicamento utilizados no âmbito de PSP.

A proposta apresentada no presente estudo foi submetida ao Ministério da Saúde para validação e possível aprovação com os ajustes que couberem. Entretanto, no quadro de atividades deste projeto de investigação foi anunciado o projeto piloto para implementação de um sistema de notificação espontânea para suporte ao modelo de sistema de farmacovigilância a implementar em Cabo Verde. Os resultados preliminares são apresentados de seguida.

#### **4.4 Implementação da fase experimental de notificação espontânea**

No quadro desta investigação foi anunciado uma fase experimental para implementação de um sistema de notificação espontânea para suporte ao modelo de sistema de farmacovigilância a implementar em Cabo Verde. Os resultados preliminares obtidos em 2014 e 2015 são apresentados de seguida com a caracterização do número de notificações, profissão do notificador, gravidade da suspeita de RAM, a SOC envolvida na suspeita de RAM, e a predominância do grupo ATC entre os medicamentos suspeitos envolvidos.

##### **4.4.1 Notificações espontâneas recebidas na fase experimental**

Em 2014 foram recebidas no CNF 88 notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e 13 notificações de problema relacionados com medicamentos (PRM), contabilizando um total de 101 notificações espontâneas. Em 2015 das 149 notificações recebidas, 142 eram suspeitas de RAM e 5 de PRM. Verifica-se um aumento no número de notificações de suspeitas de RAM recebidas de 69,3% (figura 54). Esta variação poderá ser atribuída a intensificação das ações de sensibilização, à indigitação dos gestores de risco nas estruturas de saúde do país e à disponibilização da possibilidade de notificação on-line.

No que refere a análise para deteção de duplicados, em 2014 não foram identificados, mas 2 foram encontrados em 2015 correspondentes a duas notificações enviadas por mais do que um notificador.

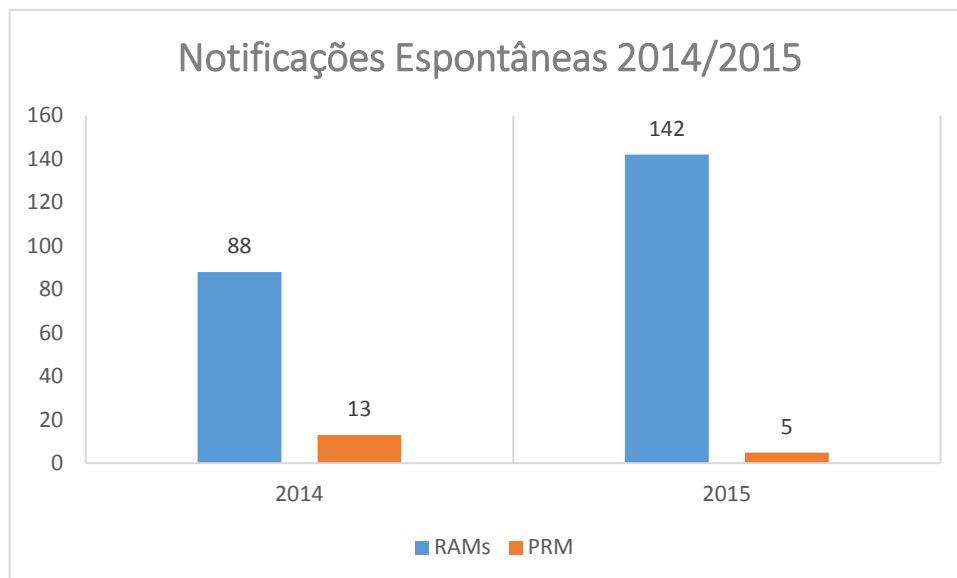


Figura 56 – Comparação do número de notificações espontâneas recebidas em 2014 e 2015

No universo das notificações recebidas no CNF em 2014 e 2015, a distribuição por profissão do notificador é a refletida na figura 57. Em 2014, das 88 notificações de RAM recebidas, 72% foram enviadas pelos enfermeiros, seguindo-se os médicos com 15% e os farmacêuticos 8%. Salienta-se que em 2015 se registou um aumento de 8 pontos percentuais na participação dos médicos e 3 pontos percentuais para os farmacêuticos, mas uma diminuição da participação dos enfermeiros em 10 pontos percentuais no sistema de notificação, face a 2014. Os utentes representam ainda uma participação residual no sistema.

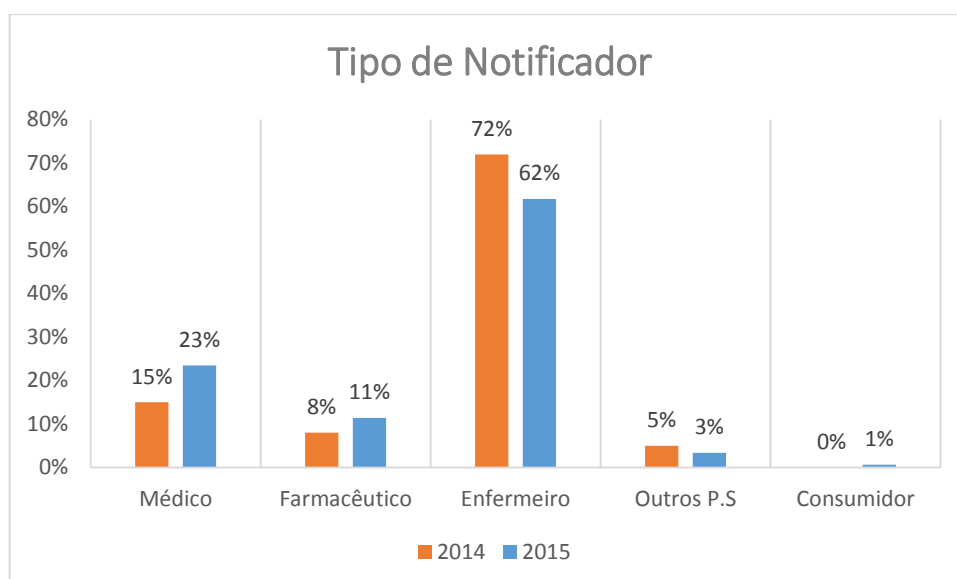


Figura 57 – Caracterização do notificador quanto à profissão em 2014 e 2015

No que respeita a análise das suspeitas de RAM quanto a gravidade, em 2014, 2% foram considerados graves por se enquadrarem na categoria de incapacidade e de hospitalização/prolongamento. Em 2015, 8% foram considerados graves por se enquadrarem na categoria risco de vida, incapacidade e hospitalização/prolongamento (figura 58).

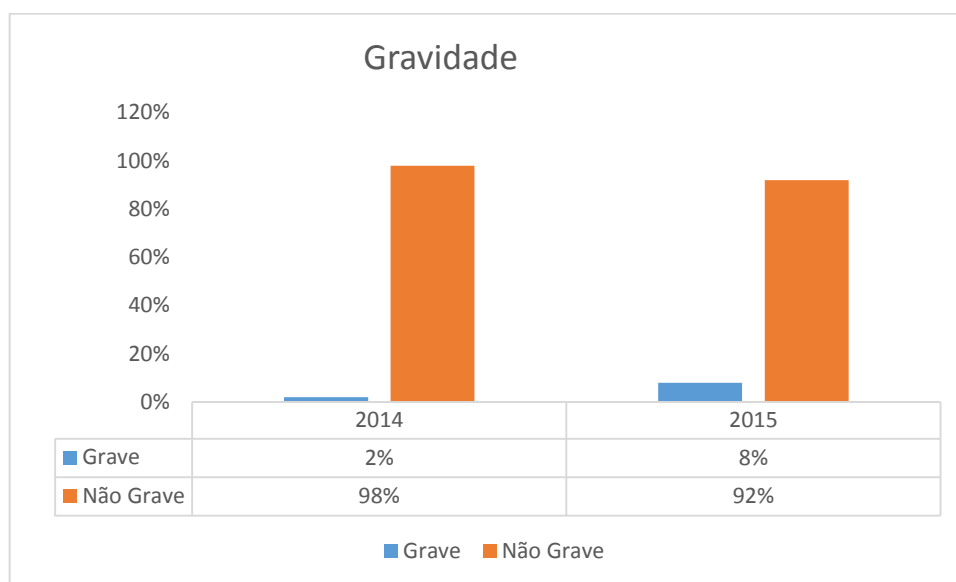
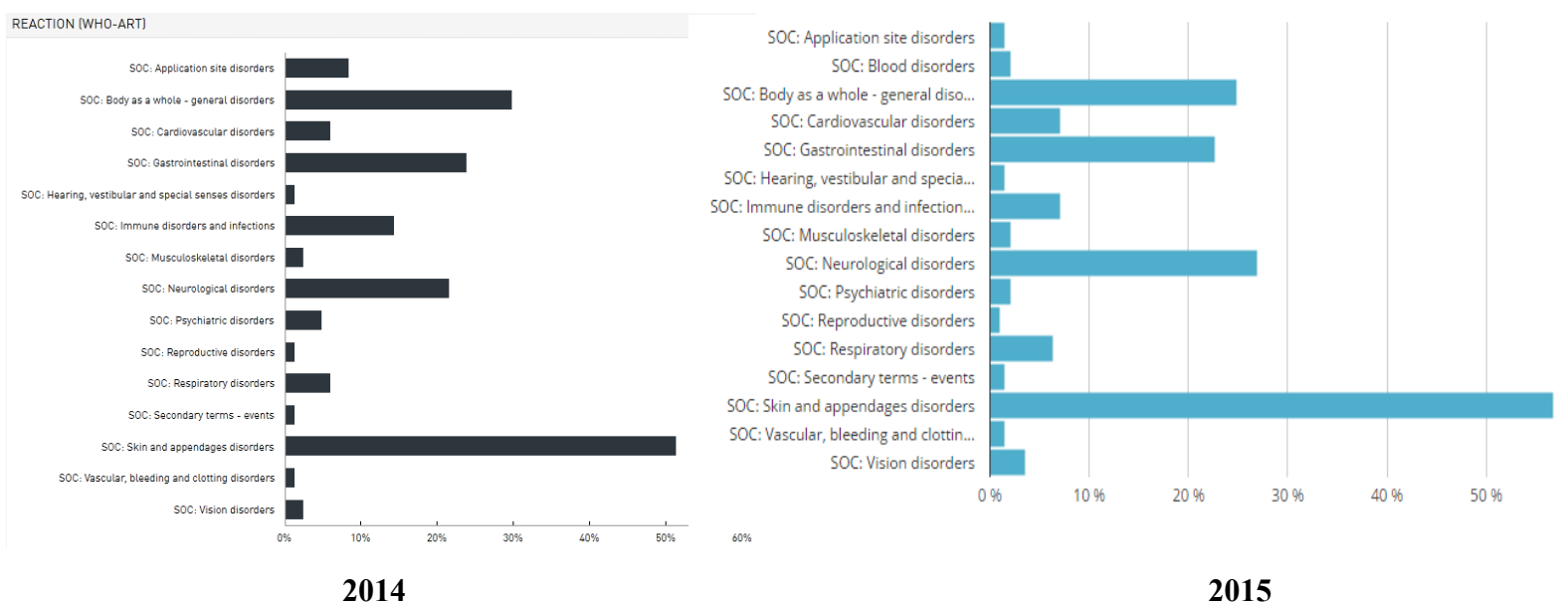


Figura 58 – Caracterização das suspeitas de RAM notificadas quanto à gravidade em 2014 e 2015

Analisando a figura 59 sobre System Organ Classification (SOC), em 2014, na distribuição das 147 afeções destacaram-se quatro SOC: Skin “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com 29%, Genrl “Doenças gerais” com 17%, Gastr “Doenças gastrointestinais” com 14% e Nerv “Doenças neurológicas” com 12%. Em 2015, a distribuição por SOC, das 237 afeções, identifica seis SOC em destaque: Skin com 56,7%; Neur com 27,0%; Genrl com 24,8%; Gastr com 22,7%; Immun com 7,1% e Card com 7,1%.

Comparando com os dados de 2014 e 2015, as “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” continua a ser o sistema orgânico mais atingido por suspeita de RAM.

Figura 59 – Distribuição das suspeitas de RAM notificadas por SOC



No que refere aos medicamentos mais envolvidos em suspeitas de RAM, ao identificar os grupos ATC mais envolvidos, em 2014, estiveram envolvidos medicamentos suspeitos pertencentes a 33 grupos ATC diferentes num total de 194 ocorrências, enquanto em 2015 estiveram envolvidos medicamentos suspeitos pertencentes a 44 ATC diferentes que fez um valor total de 299 ocorrências. Analisando os grupos mais representativos identificam-se antibacterianos e preparações oftalmológicas (figura 59).

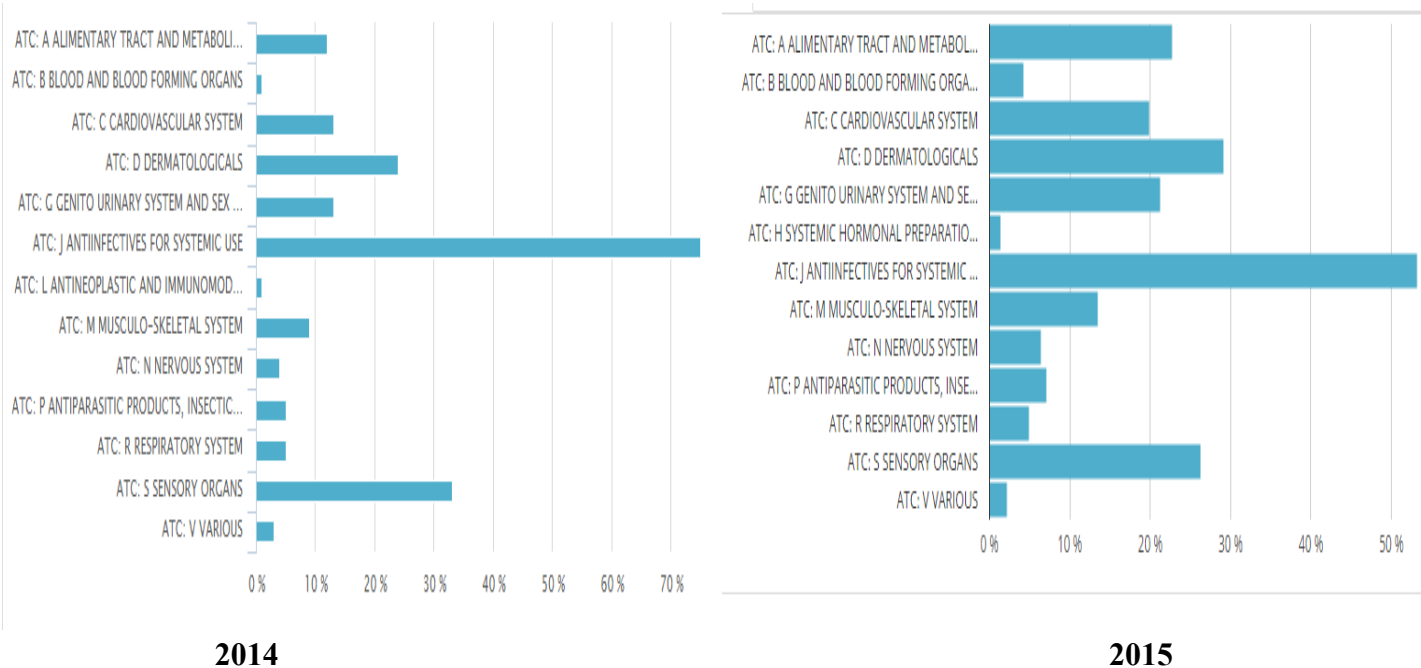


Figura 60 – Classificação ATC dos medicamentos suspeitos de RAM

#### 4.4.2 Atividades de Comunicação

Os alertas com decisões relativas à segurança ou qualidade dos medicamentos passaram de 3 em 2014 para 2 em 2015. Já no que refere a circulares informativas com vista a promoção de uma utilização mais segura dos medicamentos, das 7. Emitidas em 2014 houve um crescimento para 16 circulares em 2015.

As ações de promoção e divulgação abrangeram as estruturas públicas de saúde e universidades. Durante o ano de 2014 foram realizadas 7 visitas de reforço da divulgação da farmacovigilância nas estruturas de saúde, 4 palestras em universidades e 3 reuniões com gestores de risco. Durante o ano de 2015 foram realizadas dez visitas de sensibilização em farmacovigilância nas estruturas de saúde, uma palestra em universidade, uma reunião com gestores de risco e uma participação no congresso médico.

#### 4.4.3 Discussão dos resultados

A taxa de notificação de suspeita de RAM em 2015 sofreu um aumento de 69,3% o que orienta no sentido de manter ou possivelmente aumentar as ações de divulgação e formação junto dos gestores de risco e profissionais de saúde.

Em 2014 constatou-se que a contribuição para a notificação espontânea dos médicos e dos farmacêuticos era reduzida face à dos enfermeiros. Apesar dos números poderem ser reflexo da proporção relativa destes profissionais no país, decidiu-se por uma atenção reforçada à informação junto destes profissionais durante o 2015.

Entretanto, o enfoque de sensibilização feito junto da classe médica e farmacêutica poderá explicar o aumento de notificações por parte dessas classes profissionais, mas deve ser reconsiderada a intervenção junto dos enfermeiros que continuam a ser a profissão que mais notifica, mas que apresenta indícios de diminuição.

O sistema orgânico mais envolvido nas suspeitas de RAM, tanto em 2014 como em 2015, foi “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e os grupos farmacoterapêuticos mais notificados por suspeita de RAM foram, os antibacterianos, os antibióticos para usos dermatológicos e preparações oftalmológicas, o que nos chama a atenção para o interesse que poderá constituir o desenvolvimento de estudos para aprofundamento do conhecimento do perfil de segurança destes grupos de medicamentos em Cabo Verde.

Em termos de local de trabalho de onde provêm as notificações, os centros de saúde correspondem a 71% denotando baixa participação por parte dos profissionais hospitalares, mas por outro lado confirma a pertinência de estabelecer uma rede de gestores de risco que assegura que existe um profissional indigitado em cada centro de saúde de onde provêm 89% das notificações.

A notificação *on-line* representa 37% do total e a via eletrónica tem um peso de 33%. Este resultado confirma a importância que se deve dar aos sistemas de informação que poderá estar relacionado com uma idade média jovem no grupo.

A taxa de notificação por milhão de habitante por ano considera-se satisfatória de acordo com as recomendações da OMS de 100-150 notificações para um sistema de farmacovigilância eficaz. É de realçar que o resultado atingido coloca Cabo Verde numa posição de destaque no quadro da região africana sendo o 2º país (figura 60).

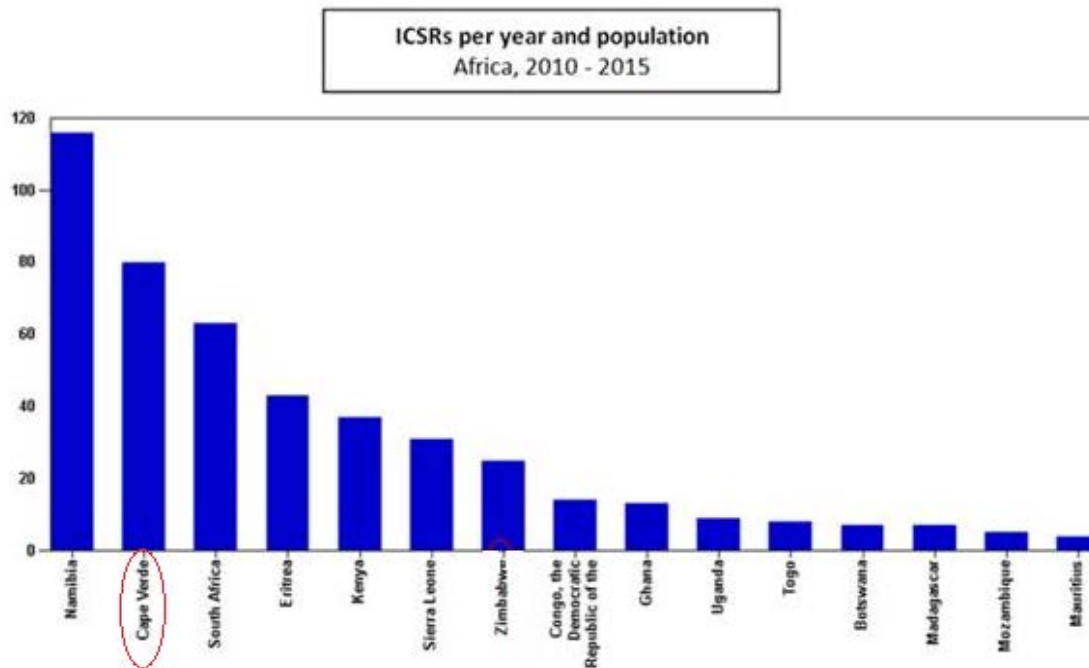


Figura 61 – Taxa de notificação em África por população

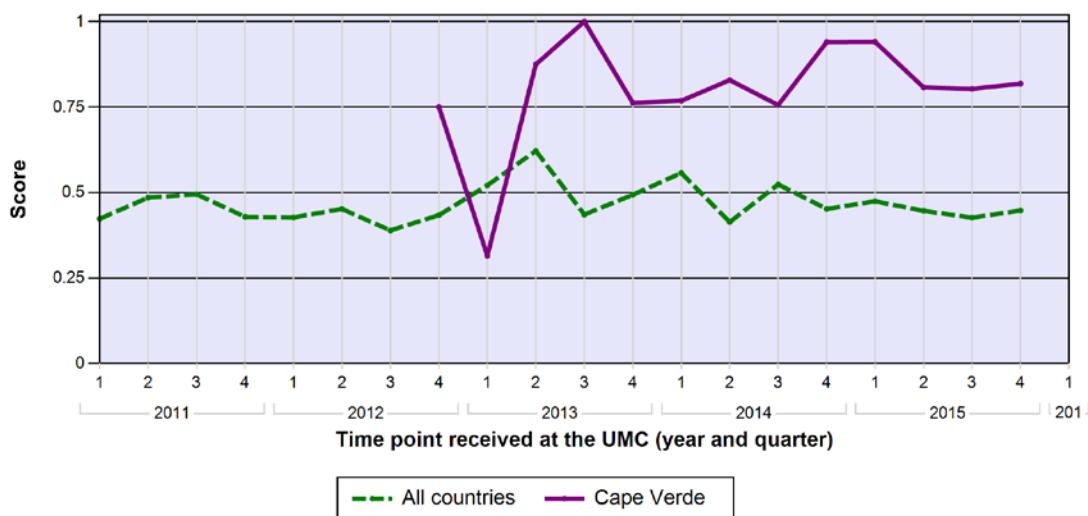


Figura 62 – Qualidade média das notificações espontâneas de RAMs (170)

Apresentada a proposta de modelo para o sistema de farmacovigilância de Cabo Verde e alguns elementos sobre os primeiros resultados da implementação do projeto piloto, o capítulo final será de discussão dos principais riscos à sua implementação e identificação de estudos de investigação necessários para dar continuidade à edificação deste importante sistema em prol da consolidação e sustentabilidade do sistema de saúde, da saúde da população e desenvolvimento do país.

## **CAPÍTULO 5 – Conclusões e perspectivas futuras**

Este trabalho de investigação teve por objetivo apresentar uma proposta de modelo de sistema de farmacovigilância adaptada às condições de Cabo Verde, o qual é sustentada em conclusões resultantes dos estudos realizados e alinhada, por um lado, com os compromissos de integração na sub-região africana em que Cabo Verde se enquadra e, por outro, com os princípios da convergência técnica e normativa que decorrem da Parceria Especial estabelecida com a União Europeia. A proposta apresentada no capítulo 4 levou em consideração uma conjugação dos elementos essenciais da análise de modelos de sistemas de farmacovigilância de diferentes países e regiões feita no capítulo 1, mas com a necessária adaptação às condições específicas do país, do sistema de saúde e do setor farmacêutico descritas no capítulo 2. Reconheceu-se, entretanto, a necessidade de obter dados fundamentais, nunca antes recolhidos, em diversas vertentes da farmacovigilância e para esse propósito foram realizados os estudos descritos no capítulo 3, que foram objeto de publicação em revistas científicas da especialidade (111)(160)(171)(172)(173). De salientar que devido ao número de visualizações, os artigos foram incluídos na lista dos considerados de grande impacto (*High Impact List*: <http://www.omicsonline.org/scholarly/pharmacovigilance-journals-articles-ppts-list.php>).

Os estudos acima referidos, os primeiros a serem realizados em Cabo Verde na área da farmacovigilância, permitiram obter dados originais que suportaram a elaboração da proposta de modelo de funcionamento do sistema de farmacovigilância em Cabo Verde (capítulo 4).

O primeiro estudo realizado (111) foi relativo à aquisição de medicamentos no mercado ilícito, uma prática crescente em países africanos e que vai contra os princípios de proteção da saúde e da segurança na utilização de medicamentos que a farmacovigilância defende. O estudo foi dirigido ao consumidor com uma amostra de 2206 inquiridos distribuídos por todos os concelhos do país, tendo como objetivo (i) caracterizar a dimensão, (ii) conhecer a geografia da venda ilícita de medicamentos a nível nacional, (iii) saber quais os medicamentos mais vendidos e (iv) identificar as razões da aquisição desses produtos no circuito ilegal. Os resultados do estudo mostraram que aproximadamente um em cada quatro cabo-verdianos comprava medicamentos fora do circuito legal (25,6%), sendo o concelho da Praia, a capital do país, o que apresentava maior frequência nesta prática. Entre os medicamentos mais vendidos identificou-se o paracetamol, ibuprofeno e amoxicilina, sendo este último um fator particular de risco pelas

evidências mundiais de aumento da resistência a antibióticos, mas todos com conhecidos riscos de segurança num quadro de utilização fora do circuito legal. As questões relativas à acessibilidade foram as mais identificadas como razão da compra no mercado ilícito, seja na vertente da proximidade como do menor preço que advém do fracionamento de medicamentos no mercado ilícito. Foram também identificadas como variáveis relacionadas com esta prática e que se podem considerar fatores de risco, o rendimento e a idade. Quando se analisou a proporção da população inquirida que tinha a perceção que as condições de venda são razoáveis (71,4%), conjugado com a percentagem que considerava as condições muito boas (17,2%), agravado pelo elevado percentual da população inquirida que não tinha a perceção do risco em adquirir medicamentos fora do circuito legal (61,1%), propôs-se a elaboração de um inquérito junto de uma amostra da população em geral do concelho da Praia, para aferir os conhecimentos gerais sobre o medicamento e do seu uso racional. Entre a data de publicação, outubro de 2015 e julho de 2016, o artigo obteve 11254 visualizações.

Os resultados desse segundo estudo (171) feito através de um inquérito a uma amostra de 75257 no centro urbano da Praia, identificaram a falta de informação junto da população, registando-se 29,3% sem perceção do risco associado à utilização de medicamentos. Este estudo reforçou o diagnóstico de necessidade de campanhas de informação sobre o medicamento e seu uso correto com enfoque concreto nas vertentes da promoção do medicamento genérico e explicação da relação benefício risco que é inerente a qualquer medicamento.

De ambos os estudos feitos junto da população ficaram retidos como elementos a ponderar para a proposta de modelo de farmacovigilância, a importância do eixo da informação e comunicação e a ponderação sobre a possibilidade de notificação pelo consumidor.

Dos resultados de ambos os estudos ficou patente a necessidade de mais e melhor informação ao consumidor, uma tarefa inerentemente atribuída também aos profissionais de saúde no âmbito das suas responsabilidades deontológicas de educação para a saúde. Seja pelo papel crucial que profissionais de saúde assumem em sistemas de farmacovigilância, seja pelo seu papel junto à população na veiculação de informação sobre a segurança e riscos na utilização de medicamentos, entendeu-se inquiri-los, por forma a aferir os conhecimentos e sensibilidade para a matéria. O inquérito, também inédito no país, foi realizado no âmbito de sessões de sensibilização realizadas para o lançamento de uma fase experimental do sistema de notificação

espontânea, para analisar as respostas sobre o conhecimento da farmacovigilância e aferir o comportamento relativamente à notificação. Demonstrou-se que apenas 24,8% dos profissionais inquiridos conhecia os objetivos da farmacovigilância e constatou-se uma participação de apenas 19% dos profissionais de saúde de hospitais nas sessões de sensibilização (160).

Dos diferentes resultados obtidos neste estudo, realizado pela primeira vez em Cabo Verde, são de reter a importância das sessões de sensibilização em farmacovigilância, mas a necessidade de sessões de capacitação mais específicas em função do profissional de saúde. Não foi estabelecida uma relação entre fatores demográficos ou profissionais com o desinteresse pela notificação, mas a idade média inferior a 40 anos indicia a importância que deverá ser atribuída aos sistemas de informação na edificação do sistema. O artigo publicado obteve 11295 visualizações entre outubro de 2015 e julho de 2016.

Ainda numa perspetiva de obter informações originais e relevantes para o desenho de um modelo de farmacovigilância adaptado à realidade de Cabo Verde e no que concerne à recomendação de estudos adicionais, atendendo à baixa participação dos profissionais de hospitais e considerando as recomendações da OMS quanto ao papel dos hospitais num sistema de notificação(28), propusemo-nos a dar continuidade com um estudo de aferição de suspeitas de RAM em ambiente hospitalar.

Foi realizado um estudo de caracterização de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) identificadas pela revisão de processos clínicos, utilizando uma metodologia baseada em rastreadores da autoria do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), com o objetivo de (i) testar a utilização da metodologia, (ii) caracterizar as suspeitas de RAM, (iii) comparar os dados recolhidos antes e depois das sessões referidas e, indiretamente, promover maior interesse por parte dos profissionais de saúde, para com esta matéria. Foram detetadas suspeitas de RAM em cerca de ¼ dos processos analisados e em mais de 50% dos processos com rastreadores. De referir que os resultados pareceram demonstrar um efeito positivo das sessões de sensibilização na qualidade dos registos, um dos principais problemas identificados para a realização do estudo. A metodologia adotada provou ter uma boa performance para a identificação de suspeitas de RAM mas não é exequível a sua utilização em rotina mas sim como metodologia complementar de um sistema de farmacovigilância. Este estudo originou a publicação de dois artigos, um sobre a incidência de suspeitas de RAM (172) e outro sobre a eficácia da metodologia utilizada (173),

que obtiveram respetivamente 7544 e 7569 visualizações entre dezembro de 2015 e julho de 2016.

Os estudos realizados, além de originais e de terem fornecidos dados inovadores para o contexto da farmacovigilância em Cabo Verde, são reprodutíveis e pertinentes para no futuro serem repetidos em sede de avaliação e seguimento da implementação do modelo proposto. A convicção sobre a importância e pertinência dos estudos fica reforçada pelo elevado número de visualizações dos artigos publicados e convites referentes à continuidade de estudos e publicações.

Nas três vertentes estudadas, população, profissional de saúde e ambiente hospitalar, a dimensão de Cabo Verde permite que este possa ser considerado um *case-study*, já que os resultados são facilmente representativos, a nível estatístico, da realidade nacional. Esta possibilidade de obter impactos significativos com uma intervenção adequada e assertiva, ainda que de pequena dimensão, confere a Cabo Verde a possibilidade de melhorias rápidas nos indicadores de desempenho e um potencial posicionamento enquanto plataforma de transferência de conhecimento e competências para outros países africanos, seja no contexto da região, como no dos países lusófonos.

Ao retomar os resultados dos estudos descritos no capítulo 3, é inevitável ressaltar que pela primeira vez em Cabo Verde, no âmbito da farmacovigilância, se ultrapassa a fase da perceção para a de dados concretos obtidos com metodologia científica. É possível assim uma análise do contexto de um país onde a população não tem a perceção do risco em adquirir medicamento fora do circuito legal, tem poucos conhecimentos sobre a relação benefício-risco de medicamentos, em que os profissionais de saúde, apesar dos conhecimentos sobre farmacovigilância, não possuem uma cultura de notificação e que a falta de sistemas de informação de suporte, mesmo a nível hospitalar, torna ainda mais salientes problemas de qualidade dos registos, relacionados com a disponibilidade de dados, legibilidade e rastreabilidade.

O modelo proposto neste contexto funciona numa perspetiva de evolução gradual, suportado pela metodologia de notificação espontânea e o funcionamento está integrado com a agência

reguladora de medicamentos. O âmbito é abrangente, inclui a vertente da segurança e da qualidade de medicamentos prevendo-se informação sobre sobredosagem, uso indevido, erro e o alargamento gradual aos outros produtos de saúde da competência da agência, nomeadamente cosméticos e biocidas. O funcionamento do sistema prevê a identificação das responsabilidades de todos os intervenientes, conta com mecanismos de articulação, designando centros de gestão de risco e uma comissão consultiva e com a colaboração dos programas de saúde existentes na vertente de recolha de informação. O sistema será suportado por um sistema de informação, para a recolha de notificações de suspeitas de reações adversas e de outros problemas relacionados com os medicamentos e para a avaliação, a gestão e a comunicação do risco inerente à utilização de medicamentos. O enfoque será feito na informação e comunicação, na recolha e gestão de dados, assumindo-se a geração de sinal como uma competência de instalação gradual. A monitorização será implementada recorrendo a indicadores já estabelecidos.

Na questão do âmbito, é de se entender que este deverá ser inclusivo, por forma a evitar lacunas ou zonas de sombra e prever, para além dos desvios de qualidade, as suspeitas de uso indevido, de sobredosagem, de erro de prescrição e de dispensa. Haverá assim também um alinhamento com a definição de RAM no contexto europeu que foi alterada, desde Julho de 2012, para incluir os casos de erro terapêutico, de utilização *off-label*, de abuso, de mau uso e de exposição ocupacional, congregando na farmacovigilância todas as vertentes do risco associado ao uso dos medicamentos.

A opção por um sistema que seja suportado pela metodologia de notificação espontânea é incontornável. Ciente das desvantagens do método, a simplicidade em termos técnicos e o baixo custo são argumentos fundamentais para a fase de desenvolvimento e disponibilidade de recursos do país. No entanto, a notificação espontânea, não tendo a complexidade dos estudos que recorrem a outros métodos da farmacoepidemiologia, obriga a uma atenção especial à recolha de dados, prevendo-se o máximo de diversificação das fontes, medidas de combate à subnotificação e capacidade de gestão dos dados.

No que se refere à organização, sendo a estrutura centralizada no centro nacional de farmacovigilância a funcionar na ARFA, a comissão consultiva será um dos mecanismos de

articulação fundamentais para garantir a participação, a transparência e a capacidade técnico-científica.

Ainda no que refere à estrutura de organização, o funcionamento do SNF terá que se adaptar à descentralização do SNS e ao quadro de complementaridade com o sector privado de saúde. Assim, a proposta de modelo prevê o funcionamento de centros de gestão de risco e delegados de farmacovigilância como mecanismo de articulação e descentralização. Além destes, todos os intervenientes, desde o CNF, os titulares de AIM, os operadores do setor e profissionais de saúde terão responsabilidades diferenciadas, mas bem identificadas, sem omitir a previsão de participação do consumidor.

A especificidade dos requisitos e orientações a estabelecer em função dos intervenientes é reflexo da responsabilização clara de cada um dos envolvidos. O nível de responsabilidade será muito diversificado entre um detentor de AIM, responsável por elaborar planos de minimização e gestão de risco e o consumidor de quem se espera a participação no processo de notificação espontânea e a assunção de um papel ativo no uso correto de medicamentos. O modelo proposto prevê a possibilidade de notificação pelo consumidor, ficando assim alinhado com a tendência internacional, nomeadamente a europeia. No entanto, para ajustar às idiossincrasias próprias do país, seja pelo nível de conhecimento do consumidor, como também pela capacidade de resposta do CNF será dada primazia às campanhas de informação e comunicação com enfoque na mudança de comportamento antes de fazer campanhas a apelar à notificação pelo consumidor. Sendo de complexidade diferente, ambas vertentes implicarão uma intervenção ativa do CNF. Para além de estabelecer claramente a responsabilidade dos diferentes intervenientes, o normativo de suporte ao funcionamento do sistema deverá prever mecanismos de acompanhamento e de incentivo, com enfoque na capacitação e criação de uma capacidade endógena em matéria de farmacovigilância.

Na ótica da recolha de dados, refletindo sobre a oferta de cuidados de saúde, como foi descrito no capítulo 2, o serviço de atenção primária é o ponto de entrada do SNS e a interface apropriada de comunicação. Os serviços de atenção primária recebem os utentes, identificam as suas necessidades e atendem-nas, seja localmente, seja referindo-os para serviços mais diferenciados nos níveis secundário e terciário, seguem a evolução e avaliam repetidamente o conjunto de problemas do utente. Assim sendo, apresentam um enorme potencial enquanto fonte de

informação para um sistema de farmacovigilância. É esta a rede que deve ser envolvida e razão pela qual a proposta de funcionamento de SNF passa por estabelecer uma rede de pontos focais, denominados gestores de risco, que irão assegurar, a nível dos centros de saúde, a articulação e descentralização necessárias à eficiência do sistema. No entanto, os hospitais centrais continuam a assumir um papel fundamental, mesmo para o atendimento primário, pelo que o SNF deverá atender a esta realidade e prever o devido enfoque a nível hospitalar, mas com uma abordagem mais especializada.

No que toca às atividades de farmacovigilância, como referido, a geração de sinal será uma competência de instalação gradual. Cabo Verde terá sempre um problema estrutural no que toca à geração de sinais, considerando a reduzida dimensão e características da população, agravadas pela questão conjuntural de inexistência das competências técnicas adequadas.

Decorre do que foi dito que as questões de segurança de medicamentos, identificadas de fontes exteriores como países terceiros, organizações regionais ou internacionais deverão assumir um papel fundamental, ser analisadas e alvo de decisão adaptada ao país para prevenir um possível dano à população local. Assim, Cabo Verde, enquanto não possuir a capacidade completa para gerar sinais e avaliar riscos, pode beneficiar da informação de segurança gerada em outros países. A implicação será a importância que o CNF deverá atribuir às relações de cooperação com outros centros, aos fora internacionais, além de uma abordagem sistemática para processar alertas de segurança de fontes externas cuja seleção deverá ser devidamente acautelada.

A suportar toda a execução das atividades de farmacovigilância deverá estar um sistema de informação robusto, com garantias de reprodutibilidade, rastreabilidade e proteção de dados, assente num sistema de codificação que permita o intercâmbio da informação referida acima como pedra angular do sistema.

A relevância que a informação, comunicação e capacitação tem que assumir, de forma transversal, para o SNF resulta consensual da interpretação dos resultados específicos obtidos no decorrer do desenvolvimento de todos os estudos realizados no âmbito desta investigação, nomeadamente a caracterização do fenómeno da compra de medicamentos no mercado ilícito, dos conhecimentos do consumidor sobre o medicamento e uso racional, do nível de conhecimento, do reconhecimento da importância e das atitudes dos profissionais de saúde

relativamente à farmacovigilância e a realização de um estudo hospitalar para identificação de suspeitas de RAM.

Neste particular, no caso dos profissionais de saúde, o enfoque será na capacitação e dinamização da rede de gestores de risco de modo a promover uma descentralização funcional gradual das atividades de monitorização assumidas essencialmente pelo CNF, nomeadamente a avaliação de causalidade de suspeitas de RAM e a realização de estudos sobre o perfil de segurança na utilização de medicamentos.

Feitas as principais referências aos aspetos de organização e funcionamento do SNF, importa salientar a relevância do seguimento e avaliação da implementação do sistema, enquanto instrumento para a melhoria contínua, seja em termos de número de notificações recolhidas, essencialmente originada da notificação espontânea, como da qualidade dessa informação e a periodicidade com que é recolhida e tratada. Para tal, foram propostos indicadores estruturais, de processo e de resultado e serão necessários procedimentos para avaliação do seu desempenho.

Importa salientar que, no contexto do presente trabalho de investigação foi lançada uma fase experimental de notificação espontânea associada a sessões de sensibilização junto de profissionais de saúde. Os resultados do processo indiciam um impacto positivo das ações de sensibilização no número de notificações espontâneas pois comparando os dados de 2015 com 2014, verifica-se um aumento de cerca de 69% no número de notificações de suspeitas de RAM recebidas. Esta variação pode ser atribuída à intensificação das ações de sensibilização realizadas em 2014, à indigitação dos gestores de risco nas estruturas de saúde do país e também a disponibilização da possibilidade de notificação on-line. Se tivermos em linha de conta de que se tratou efetivamente de uma experiência pioneira, a que os próprios profissionais de saúde tiveram de se adequar, respondendo positivamente ao exercício que lhes propusemos, terá já valido a pena pôr à prova a metodologia e iniciado a mudança de sensibilidade e de comportamento, que se preconiza. Tão importante quanto o sucesso das ações de sensibilização é o fato de se ter verificado um aumento no número de notificações recebidas, que permitiu atingir as recomendações da OMS de cerca de 100 a 150 notificações espontâneas/10<sup>3</sup>hab/ano, para um sistema de farmacovigilância eficaz.

Salientados os marcos determinantes para a construção da proposta e os aspetos mais relevantes do modelo de sistema de farmacovigilância apresentado, importa, neste contexto, referir os pontos críticos, possíveis constrangimentos e respetivas recomendações.

O enquadramento legal, incluindo a política, legislação e regulamentos, surge, desde logo, como fundamental. De acordo com as recomendações da OMS, a existência de uma política referente à farmacovigilância indica que o país demonstra um comprometimento para a melhoria da segurança e qualidade de medicamentos e dá orientações para a construção do sistema. De igual modo, a existência de leis e regulamentos permite um enquadramento legal sólido para assegurar o cumprimento de todos os intervenientes e partes envolvidas. Sendo clara a fulcralidade do arquétipo jurídico de um sistema desta natureza, a sua fragilidade consiste, em diversos momentos, na dependência de opções e decisões políticas, não obstante tratar-se de uma matéria eminentemente técnica.

Também se considera crítica a decisão referente ao âmbito, que abrange os produtos de saúde em geral, apesar do enfoque inicial para medicamentos de uso humano, para que não implique uma dispersão e multiplicidade de sistemas. Assim, a recomendação é no sentido de, gradualmente, de acordo com a definição estabelecida na legislação nacional, se abarcar os produtos cosméticos, de higiene corporal e biocidas de uso doméstico. Por outro lado, a opção feita na proposta apresentada assumiu a inclusão de PRM, assente nos resultados do estudo feito sobre a venda ilícita de medicamentos e o risco de contrafação, tendo em conta ainda as recomendações do estudo de avaliação realizado aos sistemas de farmacovigilância em países africanos. Apesar de não estar alinhado com o modelo europeu, reflete uma necessidade específica do país e da região. A contrafação de medicamentos acarreta riscos decorrentes da falta de informação sobre a origem, condições de armazenamento e distribuição, com potencial de efeitos na estabilidade dos medicamentos. Acresce a este quadro de risco a ausência de um profissional de saúde que assuma o seu papel no diagnóstico, prescrição e dispensa. Da conjugação destes fatores, aumenta o potencial de ocorrência de reações adversas e aumentam os gastos dos sistemas de saúde, seja pelo atraso no tratamento correto, como pela necessidade de intervenção acessória. Assim, a proposta de modelo por nós defendida integra no sistema a notificação de PRM e a vertente de comprovação da qualidade.

No que se refere as metas do sistema de farmacovigilância, de assegurar uma utilização segura de medicamentos e produtos de saúde de qualidade, de promover o uso racional e custo-efetivo de medicamentos e de promover conhecimento sobre farmacovigilância, a proposta está alinhada com a prática internacional. Entretanto, para lá da assunção do compromisso com a convergência técnica e normativa, qualquer adaptação que não assegure a referida apropriação do sistema, entendendo a real extensão das circunstâncias e limitações do país onde se inscrevem, a dimensão, os recursos, a capacitação técnica e a necessidade de priorizar outras atividades essenciais no processo de implementação, constituirá sempre um ponto crítico deste processo. Enquadra-se aqui a questão relativa à impossibilidade estrutural e conjuntural do sistema de farmacovigilância de Cabo Verde ter mecanismos de geração de sinais, etapa fundamental do processo de farmacovigilância, seguida por avaliação do sinal e gestão do risco associado.

De acordo com o método de avaliação de sistemas de farmacovigilância da OMS, a geração de sinais constitui um ponto crítico para a evolução dos sistemas e para a transição, no sistema de classificação, para um grupo de países com sistema de farmacovigilância funcional. No entanto, Cabo Verde terá sempre um problema estrutural no que toca à geração de sinais, considerando a reduzida dimensão e características da população, agravadas pela questão conjuntural de inexistência das competências técnicas adequadas. Se este último fator pode ser contornado com planos de formação e capacitação consistentes, a questão da dimensão e características da população é incontornável. Importa sobre este assunto retomar a questão da atual definição de sinal, tendo em conta que não se adapta à realidade de países em processo de desenvolvimento, considerando que são gerados na fase inicial de comercialização, quando existem muito mais dados de notificação, mas em que ainda não chegaram ao circuito de comercialização desses países. Outro aspeto a considerar é que, em caso de impossibilidade de confirmação do sinal com as informações da notificação espontânea e da vigilância ativa, será necessário um estudo estruturado para confirmar, rejeitar ou clarificar o sinal. O constrangimento será estabelecer a relevância epidemiológica destes estudos e a interpretação estatística de resultados num país de meio milhão de habitantes, pelo que se deverá referir a necessidade de um novo paradigma de funcionamento de sistema de farmacovigilância onde, por definição, será pouco provável a identificação de RAM raras ou muito raras.

A organização, o funcionamento e o desenvolvimento de estruturas sustentáveis e com autonomia são também fatores críticos para os sistemas de farmacovigilância. A proposta estabelece o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) no seio da Agência de Regulação (ARFA), mas ressalta a necessidade de articulação e coordenação com os diferentes intervenientes, pressupondo o funcionamento de um sistema em rede onde a Direção Nacional de Saúde (DNS) e a Direção Geral de Farmácia (DGF) assumem papéis preponderantes e essenciais para promover a integração das estruturas de saúde e programas de saúde pública. Deverão ser devidamente salvaguardadas questões como a necessidade de articulação, numa lógica de coordenação não hierárquica que poderá ser uma condicionante num país cuja maturidade institucional ainda não está totalmente consolidada. Nesta matéria, deverão ter especial atenção os procedimentos relativos à monitorização de segurança dos medicamentos que fazem parte dos programas de saúde como Tuberculose, HIV/SIDA, Paludismo e Vacinas, promovendo a descentralização da sua execução, mas evitando a dispersão nos processos de notificação e gestão da relação benefício-risco. A eficiência deste processo de articulação será um ponto crítico a monitorizar na conjuntura de um país onde os recursos são manifestamente insuficientes para enfrentar desafios de complexidade crescente, e por isso tendencialmente prioritários, num quadro de transição epidemiológica e de redução das ajudas internacionais, em consequência da sua classificação como país de rendimento médio. É importante salientar que, ressalvadas as devidas diferenças, o risco de inoperância identificado no combate ao mercado ilícito é semelhante, pois a eficiência de funcionamento do sistema de farmacovigilância depende da articulação de uma rede de intervenientes cuja participação é também feita numa lógica de coordenação não hierárquica, em que tarda o estabelecimento dos instrumentos básicos de planificação.

Ainda neste quadro de dependência da eficiência de articulação, outro aspeto crítico, mas incontornável é o funcionamento da comissão de farmacovigilância como instância de participação, transparência e reforço da capacidade técnica, mas que ficará dependente da importância relativa atribuída pelas diferentes entidades que a devem integrar.

Quanto às questões relativas à recolha e gestão de dados, o estudo descrito a nível hospitalar, identificou como ponto crítico a qualidade dos registos e a necessidade de sistemas de informação de suporte. A condição arquipelágica do país torna estas questões ainda mais

prementes. Acresce como recomendação que o sistema de informação seja amplamente utilizado, não só para a recolha de informação, mas também para suporte ao procedimento de resposta e seguimento junto do notificador que deverá assumir um peso prioritário nos procedimentos a estabelecer por parte do CNF. De acordo com as melhores práticas internacionais, esta prática irá contribuir para o combate à sub-notificação e para que o sistema de farmacovigilância tenha o carácter de utilidade pública que se pretende.

Outrossim, neste quesito de procedimentos, a proposta prevê Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFV) com os requisitos de funcionamento estabelecidos para todos os intervenientes que, tendo como pano de fundo a convergência técnica e normativa com o ICH, teve de precaver a necessidade de adaptação à realidade nacional. A título indicativo, irão integrar o processo de BPFV a descrição dos requisitos do sistema, as orientações ao detentor de AIM sobre a elaboração de planos de minimização e gestão de risco e de relatórios periódicos de segurança, o guia dirigido ao profissional de saúde sobre a notificação espontânea e um manual de notificação dirigido ao consumidor (anexos 10, 11 e 12).

Outra questão que deverá assumir um papel preponderante e como tal irá representar um ponto crítico, é a comunicação e informação. Cabo Verde enfrenta o desafio da transição epidemiológica, com as doenças cardiovasculares como a primeira causa de óbitos nos últimos 10 anos, da melhoria da capacidade dos laboratórios de análises clínicas, do aumento da especialização dos profissionais de saúde e da prestação de cuidados de saúde de maior complexidade, como são a quimioterapia e a hemodiálise. Paralelamente, a caracterização dos fatores associados à aquisição de medicamentos no circuito ilegal permitiu caracterizar uma população ainda com importantes problemas de acesso a medicamentos e reduzida informação sobre a matéria. O cenário leva a identificar as campanhas de informação e comunicação sobre farmacovigilância e uso racional de medicamento dirigida à população como peça fundamental para o funcionamento do sistema. Assim, para além das práticas habituais que identificam a necessidade de um plano de comunicação de risco e de um plano de gestão de crise, será fundamental implementar um plano de comunicação e informação que inclua a aferição do impacto das campanhas de comunicação e sessões de sensibilização, de promover a realização de estudos adicionais em relação aos que esta investigação foi pioneira, de priorizar a capacitação e criação de uma capacidade endógena em farmacovigilância.

A intervenção do CNF obriga à previsão de recursos para o seu funcionamento e desenvolvimento, pelo que os mecanismos de sustentabilidade que garantam independência de projetos de financiamento pontuais, geralmente associados a fases iniciais de instalação, podem ser um constrangimento. Assim sendo, a opção de integrar o CNF na ARFA irá permitir a previsão de recursos, financeiros e humanos, na estrutura de funcionamento da ARFA, permitindo a otimização decorrente de ser uma estrutura já instalada e a sustentabilidade devida à autonomia financeira e administrativa de uma entidade reguladora independente, cujo financiamento não fica refém de decisões políticas para a sua inclusão no orçamento geral do Estado. Caberá paralelamente a esta instituição a mobilização de recursos adicionais, seja na vertente técnica como financeira. Neste particular, assumirão particular importância as relações de cooperação institucionais. Ainda neste contexto da otimização da utilização de recursos, são de referir as sinergias naturais entre o CNF, o serviço de AIM. Como recomendação futura se propõe que esta sinergia seja estendida a um centro de informação sobre medicamentos ainda por estabelecer no país.

Na sub-região da África ocidental, Cabo Verde está entre os países com melhores indicadores de estado de saúde da população, com a criação de infraestruturas, a formação de quadros, a organização de serviços, a disponibilização de recursos e uma legislação que suporta a institucionalização do sistema de saúde. Existem, portanto, grandes oportunidades identificadas no sentido da consolidação de um sistema de farmacovigilância eficiente, útil e de referência para a região africana onde Cabo Verde se insere e de o CNF/ARFA poder assumir um papel de referência pelas características do país, do sistema de saúde e pelo perfil de recursos humanos. Na verdade, a visibilidade dos resultados preliminares do funcionamento da fase experimental do sistema de notificação espontânea corrobora esta afirmação, pois, em dois anos, Cabo Verde posiciona-se como o 2º país em número de notificações por milhão de habitante e entre os países com elevado grau de qualidade nas notificações. Por esse motivo, começa a ser solicitado em termos de partilha da experiência, nomeadamente em reuniões internacionais e regionais sobre farmacovigilância.

Estes resultados preliminares obtidos da fase experimental de implementação do sistema demonstraram a adequação do modelo proposto, indicaram a sua eficácia e forneceram informações relevantes para as fases de implementação formal, consolidação e expansão dos sistemas de farmacovigilância em Cabo Verde.

Dito de outra forma, o resultado do presente trabalho de investigação não só será implementado, como passará a integrar as políticas de saúde do país. O funcionamento do sistema de farmacovigilância ficará assim instituído numa perspetiva de melhoria contínua através dos estudos e indicadores propostos nesse mesmo trabalho.

Com esta proposta, estão lançados os alicerces para a edificação de um sistema de farmacovigilância. Teremos assim mecanismos para maximizar os benefícios, minimizar os riscos associados à utilização do medicamento assim como identificar, tão precocemente quanto possível, sinais de alerta que permitam a gestão do risco e a tomada de decisões que protejam a saúde pública e desenvolvimento do país. Portanto, sem prejuízo de ajustes que possam ser feitos à presente proposta de modelo de sistema de farmacovigilância, este será implementado, por ser uma opção incontornável e inadiável na atual fase de desenvolvimento que Cabo Verde se encontra. Assim, numa perspetiva da continuidade deste estudo de investigação, ficam também disponibilizados os instrumentos para uma avaliação futura nomeadamente, do quanto da presente proposta terá sido acolhido, dos resultados e impactos da implementação do sistema e uma aferição da melhoria contínua através da monitorização dos indicadores propostos.

Pensamos ter deixado patente, seja a urgência da edificação aqui projetada, mas também um acervo de informações e dados objetivos que darão condições para as tomadas das decisões políticas, assentes em modelos técnicos, para a correção de algumas incongruências institucionais, principalmente no que à distribuição de competências e modelos de articulação diz respeito e para uma obtenção de ganhos imediatos no sistema de saúde, sempre com os olhos postos na elevação da qualidade da prestação de serviço público e no bem-estar da população.

É possível afirmar que esta tese dá um contributo pertinente, importante e sobretudo indelével, para a melhoria dos indicadores da saúde da população de Cabo Verde e portanto para o desenvolvimento económico sustentável do país porque assenta em estudos realizados pela primeira vez no país e os resultados da fase experimental estão expressos em indicadores que encorajam a prosseguir o caminho iniciado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reidenberg MM. Therapeutic as a Science. Drug Benefits and Risks - International textbook of Clinical Pharmacology. 2nd ed. 2008. p. 15–26.
2. Silva JC da, Soares MA, Martins S de O. Reações Adversas a Medicamentos Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância ( SVIG ). 2012.
3. Teixeira F. Farmacovigilância em Portugal. 2003. 19-38 p.
4. Meyboom RH., Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Pharmacovigilance in Focus. 2005.
5. Strom BL, Kimmel SE. Textbook of Pharmacoepidemiology. Wiley and Sons L, editor. 2006.
6. Meyler L. Side effects of drugs. Amsterdam, Elsevier, 40th Ed. 2000.
7. STROM BL. What is Pharmacoepidemiology? Pharmacoepidemiology 3rd Ed, Wiley and Sons, Ltd. 2000.
8. Kongpatanakul S, STROM BL. Pharmacoepidemiology and Drug Evaluation. Drug Benefits and Risks - International textbook of Clinical Pharmacology. 2nd ed. 2008. p. 27–35.
9. Directiva 65/65/CEE, 26 de Janeiro de 1965. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, Jornal Oficial das Comunidades Europeias 1965.
10. Avorn J. The role of therapeutic agents in modern medicine - Drug risks. In: Chris J. van Boxtel, Santoso B, Edwards R, editors. Drug Benefits and Risks - International textbook of Clinical Pharmacology. 2nd ed. 2008. p. 9–13.
11. Eralngung Z. Comparison of EU Pharmacovigilance System Master File ( PSMF ) with US System. 2013.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA [Internet]. 1998 Apr 15;279(15):1200–5.
13. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. BMJ. 1998;1295–8.
14. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: a narrative review. Curr Drug Saf [Internet]. 2007 Jan;2(1):79–87.
15. European Commision. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. 2008;(November):2–5.
16. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. BMC Health Serv Res [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011 Jan [cited 2014 May 2];11(1):134.
17. Program SPS (SPS). Safety of Medicines in Sub-Saharan Africa Assessment of Pharmacovigilance Systems and their Performance. 2011.
18. Tumwikirize W, Ogwal-Okeng JW, Vernby a, Anokbonggo WW, Gustafsson LL, Lundborg SC. Adverse drug reactions in patients admitted on internal medicine wards in a district and regional hospital in Uganda. Afr Health Sci [Internet]. 2011 Mar;11(1):72–8.

19. Bouafia N, Bougmiza I, Bahri F, Letaief M, Astagneau P, Njah M. Ampleur et impact des évènements indésirables graves liés aux soins: étude d'incidence dans un hôpital du Centre-Est tunisien. *PanAfrican Med J*. 2013;8688:1–8.
20. Bencheikh RS, Benabdallah G. Medication errors: pharmacovigilance centres in detection and prevention. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Aug 23];67(6):687–90.
21. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 May 14];18(3):275–80.
22. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos.
23. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Hägg S, Carlsten A, Petzold M, Rehnberg C, et al. Economic impact of adverse drug events--a retrospective population-based cohort study of 4970 adults. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Mar 10];9(3):e92061.
24. Lexchin J. How safe are new drugs ? Market withdrawal of drugs approved in Canada between 1990 and 2009. *Open Med*. 2014;8(1):14–9.
26. Agência Europeia do Medicamento. List of withdrawn medicinal products [Internet]. 2014.
27. WHO, Uppsala Monitoring Centre. The importance of Pharmacovigilance, Safety monitoring of medicinal products. WHO; 2002.
28. WHO. International Drug Monitoring: The Role of National Centres - Technical report serie nº498. 1972.
29. Olsson S. The role of the WHO programme on the international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19(1):1–10.
30. Diretiva 2010/84/UE, de 15 de dezembro de 2010. *Jornal Oficial da União Europeia União Europeia*; 2010 p. 74–99.
31. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. *Pharmacoeconomics*. 2000. p. 17–29.
32. Dias JA, Guerreiro R. Métodos de estudo em Farmacovigilância. *Farmacovigilância em Portugal*. 2003. p. 375–84.
33. Araújo AC, Prisca SS. Sistema de notificação espontânea. *Farmacovigilância em Portugal*. 2003. p. 385–96.
34. Regulamento (UE) Nº 1235/2010, de 15 de dezembro de 2010. *Jornal Oficial da União Europeia European Union*; 2010 p. 1–16.
35. Pharmacovigilance: Ensuring the Safe Use of Medicines. WHO Policy Perspective on Medicines. 2004;
36. WHO. Technical report series nº 498, International Drug Monitoring: the role of national centres. 1972;
37. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Pharmacovigilance in Focus- the theory and practice*. 2005. p. 93–102.
38. Miguel A, Azevedo LF, Lopes F, Freitas A, Pereira AC. Methodologies for the detection of adverse drug reactions : comparison of hospital databases , chart review and spontaneous

- reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(October 2012):98–102.
39. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous reporting in the United States. *Pharmacoepidemiology* 3rd Ed, Wiley and Sons, Ltd. 2000. p. 151–74.
  40. Wiholm B-E, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous reporting systems outside the US. *Pharmacoepidemiology* 3rd Ed, Wiley and Sons, Ltd. 2000. p. 175–92.
  41. Edwards R, Yixin C. Adverse drug reactions. *Drug Benefits and Risks - International textbook of Clinical Pharmacology*. 2nd ed. 2008. p. 225–45.
  42. The Uppsala Monitoring Centre. Report from the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2014.
  43. Fraunhofer Systems and Innovation Research. Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance. 2006.
  44. European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – Vol 9. European Union: European Commission; 2008.
  45. Eudravigilance. Available from: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/>
  46. Regulamento (CE) n°726/2004, de 31 de março de 2004. *Jornal Oficial da União Europeia* European Union: *Jornal Oficial da União Europeia*; 2004 p. 1–33.
  47. Regulamento de Execução (UE) N°520/2012, 19 de junho de 2012. *Jornal Oficial da União Europeia* European Union: *Jornal Oficial da União Europeia*; 2012.
  48. Diretiva 2012/26/UE, de 25 de outubro de 2012. *Jornal Oficial da União Europeia* European Union: *Jornal Oficial da União Europeia*; 2012 p. 6–9.
  49. Regulamento (UE) N° 1027/2012, de 25 de outubro de 2012. *Jornal Oficial da União Europeia* European Union: *Jornal Oficial da União Europeia*; 2012 p. 38–40.
  50. Cavers DF. The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its Legislative History and Its Substantive Provisions. *Law Contemp Probl* [Internet]. 1939;6(1):2–42.
  51. Arnold BDC. Regulatory Aspects of Pharmacovigilance. In: Talbot J, Waller P, editors. *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*. 5th ed. 2004. p. 375–451.
  52. Abraham J. Pharmaceuticals, the state and the global harmonisation process. *Aust Heal Rev.* 2004;28(2):150–60.
  53. McEwen J. Risk Management from an Asian/Pacific Rim Regulatory Perspective. *Drug Saf.* 2004;27(8):491–7.
  54. Guidelines for reporting adverse reactions to marketed drugs. Guidelines for the Canadian Pharmaceutical Industry. Heal Canada [Internet]. 2003;
  55. Wang H, Ramakrishnan A, Fletcher S, Prochownik E V, Genetics M. Phocomelia: A Worldwide Descriptive Epidemiologic Study in a Large Series of Cases From the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and Overview of the Literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;2(2):305–20.
  56. Kinfu Y. The health worker shortage in Africa: are enough physicians and nurses being trained? *Bull World Health Organ* [Internet]. 2009 Mar 1.

57. McDowell SE1, Coleman JJ FR. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006;(332(7551)):1177–81.
58. Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse Drug Reaction Reporting in Africa and a Comparison of Individual Case Safety Report Characteristics Between Africa and the Rest of the World: Analyses of Spontaneous Reports in VigiBase®. *Drug Saf [Internet]*. Springer International Publishing; 2016;39(4):335–45.
59. Isah AO, Pal SN, Olsson S, Dodoo A, Bencheikh RS. Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012. p. 25–34.
60. Ambroise-Thomas P. The tragedy caused by fake antimalarial drugs. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1).
61. Gaudio MC, Di Maggio A, Cocchieri E, Antoniella E, Bertocchi P, Alimonti S, et al. Medicines informal market in Congo, Burundi and Angola: counterfeit and sub-standard antimalarials. *Malar J*. 2007;6:22.
62. Anderson T. The tide Turns for Drug Manufacturing in Africa. *Lancet [Internet]*. 2010;(375):1597–8.
63. WHO. List of prequalified quality control laboratories [Internet].
64. UNAID. Factsheet: Sub-Saharan Africa. 2014;
65. WHO World Malaria Report [Internet]. 2011.
66. WHO Global Tuberculosis Control [Internet]. 2015.
67. International Finance Corporation (IFC), *The Business of Health in Africa: Partnering with the Private Sector to Improve People’s Lives*. 2007;
68. Commodity Trade Statistics Database:Pharmaceutical Products.United Nations Stat Div. 2006;
69. WHO. Assessment of Medicines Regulatory Systems in Sub-Saharan African Countries. An overview of findings from 26 Assessment Reports [Internet]. 2010.
70. FDA. *The future of Drug Safety - Promoting and Protecting the Health of the Public*. National Research Council.The National Academies Press. 2007.
71. Survey of the Quality of Selected Antimalarial Medicines Circulating in 6 countries of Sub Saharan Africa [Internet]. WHO/EMP/QSM. 2011.
72. African Medicines registration Harmonisation Initiative: Summary, Status and Future Plans. 2009;
73. NAFDAC. *Nigerian National Pharmacovigilance Policy and Implementation Framework*. Nigeria: Federal Ministry of Health; 2012.
74. Federal Ministry of Health, Nigeria, *National Drug Policy*. 2005;
75. Nwokike J and KE. *Pharmacovigilance in Ghana: A Systems Analysis*. Submitted to the US Agency for International Development by the Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS) Program. Arlington, VA:Management Sciences for Health. 2010;
76. WHO list. Available from: <http://www.who-umc.org/>

77. Vaidya SS, Guo JJ, Heaton PC, Steinbuch M. Overview and Comparison of Post-Marketing Drug Safety Surveillance in Selected Developing and Well-Developed Countries. *Drug Inf J* [Internet]. 2010;(44):519–33.
78. Cobert BL, Biron P. *Pharmacovigilance from A to Z: Adverse Drug Event Surveillance*. Blackwell Science. 2002.
79. WHO. *WHO Pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*. 2015.
80. Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Sperandio da Silva GM. História da Farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Farm*. 2008;89(3):246–51.
81. Arrais PSD. Farmacovigilância no Brasil . O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(1):204–6.
82. Organização Pan-Americana da Saúde. *A importância da Farmacovigilância - Monitorização da segurança dos medicamentos*. 2005.
83. Arrais PSD. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil. *Saúde em debate*. 1996;80–2.
84. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-vaz I, Polónia JJ. O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Med Porto*. 2012;25(4):241–9.
85. Portaria nº 605/99, de 5 de Agosto. *Diário da República 1ª série Portugal*; 1999.
86. Decreto-lei nº 176/2006, de 30 de agosto. *Diário da República, 1ª série nº 167 Portugal*; 2006 p. 6297–303.
87. Instituto Nacional de Estatística (INE) (Cabo Verde). *IVº Recenseamento Geral da População e de Habitação* [Internet]. 2010.
88. Borges M, Morais L. Cabo Verde no contexto do desenvolvimento sustentável - Conferência das Nações Unidas sobre Desenvolvimento Sustentável. 2012.
89. United Nations Development Programme. *Human Development Report 2014 Sustaining Human Progress: Reducing Vulnerabilities and Building Resilience - Cabo Verde* [Internet]. 2014.
90. Banco de Cabo Verde. *Relatório 2013*. 2013.
91. Banco de Cabo Verde. *Indicadores Macro-Economicos e Financeiros*. 2013.
92. Ministério da Educação e Desporto. *Relatório do Estado do Sistema Educativo Nacional*. 2011.
93. Ministério da Saúde da República de Cabo Verde. *Política Nacional de Saúde. Boletim Oficial 1ª série 2007*.
94. Ministério da Saúde de Cabo Verde. *Relatório dos progressos realizados para atingir os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM)*. 2009;(Maio).
95. Ministério da Saúde de Cabo Verde. *Relatório Estatístico de Saúde*. 2013.
96. Ministério da Saúde de Cabo Verde. *RELATÓRIO ESTATÍSTICO 2011*. 2012.
97. Ministério da Saúde de Cabo Verde. *Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário de Cabo*

- Verde Volume I. Cabo Verde; 2012 p. 1–92.
98. Ministério da Saúde de Cabo Verde. Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário de Cabo Verde Volume II. 2012.
  99. Instituto Nacional de Estatística (INE), Ministério da Saúde, Cabo Verde. Segundo inquérito demográfico e de saúde reprodutiva IDSR-II 2005 [Internet]. 2008.
  100. Ministério da Saúde e Promoção Social, UNICEF. A saúde das crianças menores de cinco anos em Cabo Verde. Estudo epidemiológico. 1996.
  101. Ministério das Finanças de Cabo Verde. Relatório de Progresso de Execução dos Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM). 2010.
  102. Assembleia Nacional da Republica de Cabo Verde. Constituição da Republica de Cabo Verde, Lei n.º 1/V/99 de 23 de novembro. Cabo Verde; 1999 p. 58.
  103. Lei n.º 41/VI/2004, de 5 de abril. Boletim Oficial Iª série, n.º10 Cabo Verde; 2004.
  104. Gabinete de Estudos e Planeamento do Ministério da Saúde. Carta Sanitária de Cabo Verde. 1999;9083–100.
  105. Ministério da Saúde de Cabo Verde. Plano Nacional de Desenvolvimento dos Recursos Humanos da Saúde. 2008;22.
  106. CNS/MS. Política Farmaceutica Nacional. Resolução N.º 16/2003 28 julho [Internet]. 2003;
  107. MINISTÉRIO DAS FINANÇAS E ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA. Documento de estratégia de crescimento e redução da pobreza II. 2008;0–231.
  108. Taveriti-Fortier C, Pape E, Scala-Bertola J, Tréchet P, Maincent P, Gibaja V GN. Counterfeit and Falsified Drugs: an Overview. *Therapie*. 2015;Sep-Oct(70(5)):455–64.
  109. Hurtado RL, Lasmar MC. Counterfeit and contraband drugs in Brazil: overview and prospects for preventing their use. *Cad Saude Publica*. 2014;Apr(30(4)):891–5.
  110. Rossi C. Monitoring the size and protagonists of the drug market: combining supply and demand data sources and estimates. *Curr Drug Abus Rev*. 2013;Jun(6(2)):122–9.
  111. Reis CD, Tavares EJ, Martins JJ. Illegal Market of Medicines in Cabo Verde : Characterization for Action. *J Pharmacovigil*. 2015;3(5).
  112. Decreto-lei n.º26/2007, de 30 de julho. Boletim Oficial Iª série n.º28 Cabo Verde; 2007 p. 517–9.
  113. Fassin D. Illicit sale of pharmaceuticals in Africa: sellers and clients in the suburbs of Dakar. *Trop Geogr Med*. 1988;Apr(40(2)):166–70.
  114. Fassin D. Illicit sales of drugs in Senegal. Consequences for community health. *Bull Soc Pathol Exot Fil*. 1986;79(4):557–70.
  115. Jayasinghe UW, Harris MF, Parker SM, Litt J, van Driel M, Mazza D, et al. The impact of health literacy and life style risk factors on health-related quality of life of Australian patients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. *Health and Quality of Life Outcomes*; 2016;14(1):68.
  116. Monteiro MMMDCF. A literacia em saúde. 2009;1–103. Available from: <http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/1161>

117. Serrão C, Veiga S, Vieira I. Literacia em saúde: Resultados obtidos a partir de uma amostra de pessoas idosas portuguesas. *Rev Port Enferm Saúde Ment* [Internet]. 2015;2(SPE2):33–8.
118. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana : Uma guerra perdida ? *Bol Saúde*. 2004;1(4):1–6.
119. Mota Gomes SM. Notificação de reacções adversas medicamentosas : sua relevância para a saúde pública. *Rev Port Saude Publica*. 2001;19(2):5–14.
120. Sharek PJ, Parry G, Goldmann D, Bones K, Hackbarth A, Resar R, et al. Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients. *Health Serv Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 May 14];46(2):654–78.
121. Inch J, Watson MC A-US. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting a systematic review. *Drug Saf*. 2012;Oct 1(35(10)):807–18.
122. Scheme YC. Patient reporting of adverse drug reactions. 2009;3(2):18–21.
123. Grootheest K Van, Berg LDJ Den. Patients’ role in reporting adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2004;3(4):363–8.
124. A decade of safety-related regulatory action in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010;Jun 1(33(6)):463–74.
125. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: A review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):148–56.
126. Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System?--a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; Jul (71(7)):883–90.
127. Promoting rational use of medicines saves lives and money, WHO experts say. *Saudi Med J*. 2004;Sep;(25(9)):1309–10.
128. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med* [Internet]. *BMC Medicine*; 2015;13:173.
129. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, et al. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf* [Internet]. 2009 Jan;32(1):77–83.
130. Hazell L SS. Under-reporting of adverse drug reactions - a systematic review. *Drug Saf* 29(5). 2006;385–96.
131. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
132. Rozenfeld S, Ferreira D, Oliveira M De, Terencio JS. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais : aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):455–67.
133. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions- a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19–31.
134. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Physicians’ attitudes and adverse

- drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* [Internet]. 2005 Jan;28(9):825–33.
135. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* [Internet]. 2006 Jan;29(4):331–40.
  136. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(1):129–35.
  137. Carvalho J de P. Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública. 2011.
  138. Pernas SI dos S. Farmacovigilância: As atitudes dos enfermeiros perante a notificação. 2009;
  139. Rajesh R, Vidyasagar S, Varma DM. An Educational Intervention to assess Knowledge Attitude Practice of pharmacovigilance among Health care professionals in an Indian tertiary care teaching hospital. 2011;3(2):678–92.
  140. Chesire EJ, Orago AS, Oteba LP, Echoka E. Determinants of under. *East Afr Med J*. 2008;85(10):471–9.
  141. Naessens JM, Campbell CR, Huddleston JM, Berg BP, Lefante JJ, Williams AR, et al. A comparison of hospital adverse events identified by three widely used detection methods. *Int J Qual Heal Care* [Internet]. 2009 Aug;21(4):301–7.
  142. Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos , Nigeria. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;8:1–8.
  143. Miguel A, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients : a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(July):1139–54.
  144. Haramburu, F; Pouyanne, P; Imbs, JL; Blayac, JP; Begaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions. *Press MEDICALE*. 2000;(29 (2)):111–4.
  145. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal a R, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. [Internet]. *The Joint Commission journal on quality improvement*. 1995. p. 541–8.
  146. Cano FG, Suely R. Adverse drug events in hospitals: a systematic review *Eventos adversos a medicamentos em hospitais: uma revisão sistemática*. *Cad Saúde Pública*. 2009;25 Sup 3:s:360–72.
  147. Junior WVM. Avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospital no Brasil. *Escola Nacional de Saude Pública Sérgio Arouca*; 2007.
  148. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* [Internet]. 2003 Jun;12(3):194–200.
  149. Sharek PJ. The Emergence of the Trigger Tool as the Premier Measurement Strategy for Patient Safety. *Natl Inst Heal - PA*. 2013;2012(5):1–5.
  150. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:145–53.

151. Classen DC. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Heal Care* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2014 May 14];14(3):221–6.
152. Griffin F, Resar R. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)*. 2009.
153. de Wet C, Bowie P. The preliminary development and testing of a global trigger tool to detect error and patient harm in primary-care records. *Postgrad Med Journal* [Internet]. 2009 Apr [cited 2014 May 14];85(1002):176–80.
154. Rozenfeld S, Chaves SMC, Reis LG da C, Martins M, Cláudia T, Mendes W, et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público : estudo piloto Adverse effects from drugs in a public hospital : pilot study. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(5):887–90.
155. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:71:1–8.
156. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the propability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13:223–7.
157. Naranjo CA et al. Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.
158. Krähenbühl-Melcher A1, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J KS. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf*. 2007;30(5):379–407.
159. Ciências M, Paulo S. Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da. 2015;
160. Reis CD, Etezana C, Martins J. Pharmacovigilance in Cabo Verde : Measuring the Awareness and Knowledge by Healthcare Professionals. *J Pharmacovigil*. 2015;3(5):1–5.
161. The Uppsala Monitoring Centre, WHO. *Importance of Pharmacovigilance: Safe Monitoring of Medicinal Products*. Geneva:WHO. 2002;
162. European Medicines Agency. *Pharmacovigilance at the European Medicines Agency*. 2013;
163. Systems P. Africa struggles to improve drug safety. *Can Med Assoc*. 2012;184(10):533–4.
164. Meyboom RHB, Lindquist M, Flgare A-K, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting ineffectiveness as ADR. *Drug Saf*. 2000;23(2):95–9.
165. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Saf*. 2000;22(6):415–23.
166. Decreto-lei nº 64/2009, de 21 de dezembro. *Boletim Oficial: 1ª série, nº 48 Cabo Verde*; 2009 p. 5–9.
167. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, Koning FHP, Gribnau FW. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1997;16(6):355–65.
168. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovivilance. *Drug Saf*. 2002;25(6):459–65.
169. *Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool : Manual for Conducting*

Assessments in Developing Countries. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the SPS Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. 2009.

170. Bergvall T, Lindquist M, Norén NG. VigiGrade : A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. *Drug Saf.* 2013;
171. Reis CD, Etezana C, Martins J. Pharmacovigilance in Cabo Verde : Measuring the Awareness and Knowledge of consumers. *J Pharmacovigil.* 2015;3(5):1–5.
172. Reis CD, Etzana Veiga C. Incidence of Adverse Drug Events in Secondary Hospital at Cabo Verde Identified Using Trigger Tools. *J Pharmacovigil [Internet].* 2015;03(06):3–6.
173. Reis CD, Etzana Veiga C. Efficacy of Trigger Tool in Identification of Suspected ADR in Secondary Hospital in Cape Verde. *J Pharmacovigil [Internet].* 2015;03(06):3–6.

# **ANEXOS**

## Anexo 1

### Modelo de questionário ao consumidor sobre a aquisição de medicamentos no mercado ilícito

# INQUÉRITO À POPULAÇÃO

## BLOCO A – IDENTIFICAÇÃO

- A1. NOME \_\_\_\_\_
- A2. SEXO (1-Masculino, 2-Feminino):
- A3. ESTADO CIVIL: (1-Solteiro, 2-Casado/União de facto, 3 Outros)
- A4. IDADE EM ANOS COMPLETOS
- A5. ILHA \_\_\_\_\_
- A6. CONCELHO \_\_\_\_\_
- A7. FREGUESIA DE RESIDENCIA ACTUAL \_\_\_\_\_
- A8. ZONA \_\_\_\_\_
- A9. CONTACTO  
TELEF./ MÓVEL \_\_\_\_\_
- A10. ESCOLARIDADE
- |                   |                          |                          |                   |                          |                          |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| NENHUMA           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | CURSO MÉDIO (1-3) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| EBI (1-6)         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | SUPERIOR (1-5+)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SECUNDÁRIO (7-12) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                   |                          |                          |
- A11. NIVEL DE RENDIMENTO MENSAL FAMILIAR (em contos)
- |          |                          |                          |         |                          |                          |         |                          |                          |           |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
| Menos 10 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 31 – 40 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 61 – 70 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 91 e mais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 – 20  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 41 – 50 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 71 – 80 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |           |                          |                          |
| 21 – 30  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 51 – 60 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 81 – 90 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |           |                          |                          |

## 1. BLOCO B – CONSUMO DOS MEDICAMENTOS NO MERCADO ILÍCITO

B1. Onde costuma comprar medicamentos?

- |                                     |                          |                          |                  |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| 1. Nas Farmácias                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | → <b>Bloco C</b> |
| 2. Nos vendedores ambulantes na rua | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
| 3. No mercado                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
| 4. Nas pequenas lojas/mercearias    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
| 5. Nos Curandeiros                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
| 6. Nos Botequins                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |
| 7. Outros                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                  |

Quais? \_\_\_\_\_

**REFERENTE AS EXPERIÊNCIAS (B1 = 2 – 7)**

B2. Qual é a frequência de compra dos medicamentos?

- 1. Sempre [ ]
- 2. Uma em cada duas vezes [ ]
- 3. Uma em cada três vezes [ ]
- 4. Uma em cada quatro vezes [ ]
- 5. Raramente [ ]
- 6. NS/NR [ ]

B3. Pense na sua experiência de compra dos medicamentos nos últimos 12 meses e preencha a seguinte tabela:

Nome do medicamento (classe fármaco terapêutica)	Q- de	Unidade de medida	Preço total	Existên cia de selo Emprof ac	Local de compra	Origem	
						País	Fabricante

2. B4. Quais são as condições de venda dos medicamentos?

3. a) Relativamente à higiene (*utilize uma escala de 1 – Muito má a 4 – Muito boa, NR – não sabe/não responde*) [ ]

4. b) Relativamente à embalagem:

- 5. 1. Papel [ ]
- 6. 2. Saco de plástico [ ]
- 7. 3. Revista [ ]
- 8. 4. Sem embrulho [ ]
- 9. 5. Outro [ ]

10. Qual? \_\_\_\_\_

11.

12. c) Relativamente à informação disponibilizada pelos vendedores (*utilize uma escala de 1 – Nada clara a 4 – Muito clara, NR – não sabe/não responde*) [ ]

13.

14. B5. Tem a certeza que medicamentos que compra são verdadeiros?

15.

16. Sim [ ] Não [ ] NS/NR [ ]

17.

18. B6. Sabe do risco que está a correr?

19. Sim [ ] Não [ ] NS/NR [ ]

20.

Qual? \_\_\_\_\_

21.

22. B7. Que efeito sentiu após o consumo do medicamento?

23. 1. Efeito desejado [ ]

24. 2. Efeitos adversos [ ] → B8

25. 3. Risco de vida [ ] → **B8**  
26. 4. Sequelas [ ] → **B8**  
27. 5. Incapacidade física [ ]  
28. 6. Nenhum efeito [ ]  
29. 7. Outro [ ]

30. Qual? \_\_\_\_\_

31.

32. **B8. Foi necessária alguma intervenção?**

33. 1. Nenhuma [ ]  
34. 2. Consumo do outro medicamento [ ]  
35. 3. Deslocação ao Banco de Urgência [ ]  
36. 4. Hospitalização/internamento prolongado [ ]  
37. 4. Consulta médica [ ]  
38. 5. Outro [ ]

39. Qual? \_\_\_\_\_

40.

41. **B9. Porque compra os medicamentos nos (B1 = 2-7)**

42. 1. Mais barato [ ]  
43. 2. Não se encontra nas Farmácias [ ]  
44. 3. Venda por comprimido (fraccionamento desejado) [ ]  
45. 4. Efeito mais rápido [ ]  
46. 5. Mais acessível [ ]  
47. 6. Sugestão dos amigos/família/terceiros [ ]  
48. 7. Outro motivo [ ]

49.

Qual? \_\_\_\_\_

## Anexo 2

### Modelo de questionário ao consumidor sobre uso racional de medicamentos

SECÇÃO A - IDENTIFICAÇÃO			
O3.	NOME.....		Código
O1.	ZONA DE RESIDENCIA.....		_ _ _
A1.	ID QUESTIONÁRIO (preenchimento interno)		_ _ _
II. OPERAÇÕES DE TERRENO			
A2.	Inquiridor .....	Código A3.  _ _	Data de Recolha A4.  _ / _ / _ _  dia/mês/ano
A5.	Supervisor .....	Código A6.  _ _	A7.  _ / _ / _ _  dia/mês/ano
III. Questionário			
SECÇÃO B - NÍVEL SOCIO-ECONÓMICO DO INDIVÍDUO			
<b>O4. SEXO</b>		<b>O7. NÍVEL DE INSTRUÇÃO</b>	
1= Masculino	_	1= Sem instrução	_
2= Feminino	_	2= Alfabetização	
		3= EBI	
		4= Secundário	
		5= Médio	
		6= Superior	
<b>O6. ESTADO CIVIL</b>		<b>O5. IDADE</b>  _ _	
1= Solteiro	_		
2= Casado			
3= União Facto			
4= Outro			
<b>O8. Na semana passada qual foi a sua situação Laboral perante o Trabalho</b>			
1= Estudante		_	
2= Reformado			
3= Doméstica			
4= Sem Trabalho			
5= Se Trabalha, Descreve a Profissão		.....	
.....			
<b>O9. Nível de rendimento mensal do indivíduo</b>		<b>K2. Quantas pessoas ocupam a residência</b>  _ _	
1= Rendimento em Contos	_ _ _  contos		
2= Menos de 10 contos	_		
3= 10 a 30 contos			
4= 31 a 50 contos			
5= 51 a 70 contos			
6= 71 e mais			
999=NS/NR			
		<b>K1. Quantas embalagens de medicamento tem em Casa</b>  _ _	
1= Menos de 2 embalagens		_	
2= 2 a 4 embalagens		_	
3= mais de 5			
SECÇÃO D			
<b>K2. Qual é o nível de conhecimento que considera ter em relação ao uso correto do medicamento?</b>			
1=Muito Bom 2=Bom 3=Razoavel 4=insuficiente 5=NS/NR			
I - CONHECIMENTO, COMPORTAMENTO E ATITUDE SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:			
<i>Nas perguntas/afirmações seguintes: Responda "VERDADEIRO" Quando acha a resposta certa, "FALSO" se pensa que a afirmação é falsa. - E se não sabe ou não tem certeza indique NS/NR - Atenção em alguns casos várias respostas são possíveis</i>			
<b>I</b>	<b>CONHECIMENTO SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:</b>	<b>VERDADEIRO</b>	<b>FALSO</b>
C1.	Os medicamentos servem para tratar e curar doenças		
C2.	Todos os Medicamentos são 100% seguros		
C3.	Utilizar de forma correta os medicamentos, permite aproveitar os seus benefícios e limitar os riscos		

## I - CONHECIMENTO, COMPORTAMENTO E ATITUDE SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:

Nas perguntas/afirmações seguintes: Responda "VERDADEIRO" Quando acha a resposta certa, "FALSO" se pensa que a afirmação é falsa. - E se não sabe ou não tem certeza indique NS/NR - Atenção em alguns casos várias respostas são possíveis

### II CONHECIMENTO E ATITUDE SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:

		VERDADEIRO	FALSO	NS/NR
C4.	Consultar um médico antes de tomar um medicamento é uma forma responsável de cuidar da saúde			
C6.	Seguir as indicações de horário, quantidade e duração do tratamento recomendadas pelo seu médico é uma forma correta de utilizar o medicamento			
C8.	Um medicamento prescrito para si é sempre adequado para uma outra pessoa			
C7.	Medicamentos comprados fora das farmácias podem ser falsificados ou de baixa qualidade.			
C8.	Em Cabo Verde, a venda de medicamentos fora das farmácias é proibido por lei.			
C8.	Antes de ser vendido no mercado todo medicamento deve comprovar que tem qualidade, que é seguro e eficaz.			
C10.	Os genéricos são medicamentos que dão a mesma garantia para a minha saúde que os medicamentos de marca.			
C17.	Lugares expostos à luz, ao calor e/ou à humidade são os melhores lugares para se guardar medicamentos			
C18.	Verificar o PRAZO DE VALIDADE e o estado da embalagem do medicamento antes de o comprar é importante para garantir uma utilização segura do medicamento			
C11.	Uma reacção adversa é um sintoma ou efeito indesejável causado por um medicamento.			
C16.	A notificação de efeitos indesejáveis contribui para que os medicamentos serem mais seguros em Cabo Verde			

**A9.** Se suspeitar que está a ter um efeito secundário, o que faria?

1= Avisaria um profissional de Saúde	<input type="checkbox"/>
2= Comunicaria à ARFA	<input type="checkbox"/>
999= NS/NR ou não faria nada	<input type="checkbox"/>

**C12.** Quem pode comunicar à ARFA problemas com medicamentos ou efeitos indesejáveis?

1= Apenas os profissionais de saúde	<input type="checkbox"/>
2= Apenas o Consumidor	
3= Todos os indicados acima	
4= Nenhum dos indicados acima	
999= NS/NR	

**C14.** Como é possível notificar à ARFA?

1= Formulário Online no site da ARFA	<input type="checkbox"/>
2= Diretamente à agência (presencialmente)	<input type="checkbox"/>
3= Por telefone	<input type="checkbox"/>
4= Por fax	<input type="checkbox"/>
5= Por e-mail	<input type="checkbox"/>
6= Através das farmácias e outras estruturas de saúde	<input type="checkbox"/>
999= NS/NR	<input type="checkbox"/>

**C13.** O que pode ser notificado à ARFA?

1= Apenas efeitos indesejáveis graves com medicamentos	<input type="checkbox"/>
2= Apenas problema de qualidade com medicamentos.	
3= Qualquer efeito indesejáveis ou problema de qualidade com medicamentos	
999= NS/NR	

**C18.** O que pode influenciar o efeito de um medicamento?

1= Outro Medicamento pode alterar o efeito de um medicamento	SIM	NÃO	NS/NR
2= Um Alimento pode alterar o efeito de um medicamento	SIM	NÃO	NS/NR
3= Uma Bebida (Exemplo Alcool) pode alterar o efeito de um medicamento	SIM	NÃO	NS/NR
4= Plantas Medicinais (Exemplo chá Caseiro) podem alterar o efeito de um medicamento	SIM	NÃO	NS/NR

**A1.** Se estiver com dor de cabeça, o que faria?

1= Pede a opinião do vizinho/familiar/amigo	<input type="checkbox"/>
2= Reutiliza resto de medicamentos que têm em casa;	
3= Vai ao médico;	
999= NS/NR ou não faria nada	

**A2.** Se o horário da toma do medicamento recomendado pelo seu médico não for adequado à sua rotina, o que faria?

1= Não toma o medicamento	<input type="checkbox"/>
2= Toma de acordo com a sua disponibilidade;	
3= Tenta seguir o horário mesmo não dando jeito	
999= NS/NR ou não faria nada	

**A8.** Se a farmácia mais perto da sua residência já estiver fechada e precisa de urgente de medicamentos, o que faria?

1= Procurava a farmácia de serviço	<input type="checkbox"/>
2= Comprava um medicamento numa mercearia ao lado da sua casa;	
3= Pediria ao vizinho que lhe arranjasse alguns comprimidos;	
999= NS/NR ou não faria nada	

**I - CONHECIMENTO, COMPORTAMENTO E ATITUDE SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:**

Nas perguntas/afirmações seguintes: Responda "CONCORDA" quando concorda com a afirmação, e "DISCORDA" se não concorda com a afirmação. - E se não sabe ou não tem certeza indique NS/NR

**III ATITUDE SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:**

		CONCORDA	DISCORDA	NS/NR
A3.	Recomendar a um vizinho/familiar/amigo, doente, para consultar o médico é uma forma útil e responsável de ajudá-lo			
A4.	Um medicamento recomendado por um vizinho/parente/amigo é adequado para si			
A5.	Consultar o médico é essencial para estabelecer um diagnóstico correto e comprar o medicamento adequado à sua doença.			
A6.	Comprar medicamentos fora das farmácias põe em risco a sua vida e a da sua família.			
A7.	Optaria na mesma por comprar na mercearia mesmo que tivesse a possibilidade de comprar medicamentos por unidade e a um preço mais barato na farmácia.			
		SIM	NÃO	NS/NR
K4.	Já teve algum efeito indesejável após utilização de algum medicamento?			

Nas perguntas/afirmações seguintes: Responda com que frequência (SEMPRE, > PARTE DAS VEZES, ÀS VEZES E NUNCA) realiza os diversos tipos de comportamento relativamente ao uso correcto de medicamentos.

**IV COMPORTAMENTO SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS:**

As questões abaixo refere sobre o comportamento no uso correcto de medicamento	SEMPRE	> PARTE DA VEZES	ÀS VEZES	NUNCA
P1. Antes de comprar ou tomar qualquer medicamento vai ao médico para avaliar o seu estado de saúde?				
P2. Toma os medicamentos de acordo com o horário e quantidade recomendada pelo médico/farmacêutico?				
P4. Compra os seus medicamentos nas Farmácias?				
P6. Já pediu alguma vez ao médico/farmacêutico para trocar um medicamento genérico por um de marca?				
P8. Quando vai ao médico, informa-lhe de outros medicamentos que esteja a tomar?				
P7. Guarda os seus medicamentos num local limpo, fresco e seco?				
P8. Mantém os medicamentos dentro da embalagem de origem?				
P8. Compra e/ou consome medicamentos com prazo de validade expirado?				
P10. Lê o folheto informativo presente na embalagem dos medicamentos?				
P3. Deixa de tomar um medicamento antes do fim do tratamento sem falar primeiro com o seu médico?				

**K3. Se COSTUMA deixar de tomar um medicamento antes do fim do tratamento sem falar com o médico antes, indique os MOTIVOS?**

1= Os sintomas melhoraram	<input type="checkbox"/>
2= Medicamento não teve efeito	<input type="checkbox"/>
3= Teve efeito indesejável com esse medicamento no passado	<input type="checkbox"/>
4= Decidiu que os medicamentos não eram necessários	<input type="checkbox"/>
5= Alguém aconselhou a não tomar os medicamentos	<input type="checkbox"/>
6= Outros.....	<input type="checkbox"/>

**08. Contacto do inquirido para realização do 2º inquerito**

1= Telemóvel/Telefone

*Fim...*

Muito Obrigado pela Sua Colaboração

### Anexo 3

## Modelo de questionário ao profissional de saúde sobre conhecimentos e atitudes relativos à farmacovigilância

Este questionário tem por objetivo avaliar o conhecimento e a sensibilidade dos profissionais de saúde sobre as questões relativas à farmacovigilância. Os resultados serão utilizados num estudo de investigação direcionado a propor um modelo de sistema de farmacovigilância eficiente e ajustado à nossa realidade. As respostas são confidenciais. Agradecemos a colaboração!

#### Por favor Preencha os seus dados demográficos:

Idade  Sexo:  M  F Profissão? \_\_\_\_\_ Especialidade? \_\_\_\_\_

Qual é o serviço onde exerce funções? \_\_\_\_\_

Em que meio?  Hospitalar  Centro de Saúde  Clínicas Privadas  Farmácias

**Instruções:** Selecione com um círculo a opção correta para cada uma das seguintes questões

1. Qual a definição de Farmacovigilância?
  - a) Ciência que monitoriza a ocorrência de reações adversas medicamentosas nos hospitais
  - b) Processo de melhoria da segurança dos medicamentos
  - c) A ciência da deteção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos
  - d) A ciência da deteção dos tipos e incidência de reações adversas após a comercialização do medicamento.
2. O principal propósito da farmacovigilância é
  - a) Identificar a segurança dos medicamentos
  - b) Calcular a incidência das reações adversas medicamentosas
  - c) Identificar fatores de predisposição para as reações adversas medicamentosas
  - d) Identificar reações adversas medicamentosas previamente desconhecidas
3. O centro internacional de monitorização das reações adversas medicamentosas está localizada nos/na
  - a) Estados Unidos da América
  - b) Austrália
  - c) França
  - d) Suécia
4. Tem conhecimento do sistema de notificações de suspeitas de reações adversas e problemas de qualidade em Cabo Verde?
  - a) Sim
  - b) Não
5. Em Cabo Verde qual é a entidade responsável pela monitorização de reações adversas e/ou problemas de qualidade a medicamentos?
  - a) Direção Nacional de Saúde
  - b) Serviço de Epidemiologia
  - c) Direção Geral de Farmácia e do Medicamento (DGFM)
  - d) Agência de Regulação e Supervisão dos Produtos Farmacêuticos e Alimentares (ARFA)
6. Identifique o (s) profissional (is) de saúde responsável pela notificação de reações adversas medicamentosas
  - a) Médicos

- b) Farmacêuticos
  - c) Enfermeiros
  - d) Todos os indicados acima
7. Conhece o formulário de notificação?
- a) Sim
  - b) Não
8. Em alguma ocasião, teve a intenção de notificar reações adversas medicamentosas e/ou problemas de qualidade e não dispunha do formulário?
- a) Sim
  - b) Não
9. Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento mas não chegar a preencher o formulário, mesmo dispondo dela?
- a) Sim
  - b) Não
10. Alguma vez preencheu o formulário, que não chegou a enviar por causas distintas?
- a) Sim
  - b) Não
11. Já alguma vez notificou uma suspeita de reações adversas e/ou problemas de qualidade?
- a) Sim
  - b) Não
12. Quais de entre os seguintes fatores o (a) desencoraja de notificar suspeita de reações adversas/problemas de qualidade (escolha apenas uma)
- a) Falta de compensação económica para notificar
  - b) Falta de tempo para notificar suspeita de reações adversas/problemas de qualidade
  - c) Um único caso não notificado pode não afetar a base de dados de suspeita de reações adversas/problemas de qualidade
13. Acha que a notificação de suspeita de reações adversas/problemas de qualidade é uma obrigação do profissional de saúde?
- a) Sim
  - b) Não
  - c) Não Sabe
  - d) Talvez
14. Já alguma vez leu algum artigo sobre a prevenção de reações adversas medicamentosas?
- a) Sim
  - b) Não
15. Já alguma vez recebeu formação em como notificar uma suspeita de reações adversas medicamentosas/problemas de qualidade?
- a) Sim
  - b) Não

#### Anexo 4

#### Rastreadores propostos pelo Institute for Healthcare Improvement (IHI)

Trigger	Process identified
T1: Diphenhydramine	Hypersensitivity reaction or drug effect
T2: Vitamin K	Over-anticoagulation with warfarin
T3: Flumazenil	Oversedation with benzodiazepine
T4: Droperidol	Nausea/emesis related to drug use
T5: Naloxone	Oversedation with narcotic
T6: Antidiarrheals	Adverse drug event
T7: Sodium polystyrene	Hyperkalemia related to renal impairment or drug effect
T8: PTT >100 seconds	Over-anticoagulation with heparin
T9: INR >6	Over-anticoagulation with warfarin
T10: WBC <3000 × 10 <sup>6</sup> /μl	Neutropenia related to drug or disease
T11: Serum glucose <50 mg/dl	Hypoglycemia related to insulin use
T12: Rising serum creatinine	Renal insufficiency related to drug use
T13: <i>Clostridium difficile</i> positive stool	Exposure to antibiotics
T14: Digoxin level >2 ng/ml	Toxic digoxin level
T15: Lidocaine level >5 ng/ml	Toxic lidocaine level
T16: Gentamicin or tobramycin levels peak >10 μg/ml, trough >2 μg/ml	Toxic levels of antibiotics
T17: Amikacin levels peak >30 μg/ml, trough >10 μg/ml	Toxic levels of antibiotics
T18: Vancomycin level >26 μg/ml	Toxic levels of antibiotics
T19: Theophylline level >20 μg/ml	Toxic levels of drug
T20: Oversedation, lethargy, falls	Related to overuse of medication
T21: Rash	Drug related adverse drug event
T22: Abrupt medication stop	Adverse drug event
T23: Transfer to higher level of care	Adverse event
T24: Customized to individual institution	Adverse event

PTT=prothrombin time; INR=international normalized ratio; WBC=white blood cells

## Anexo 5

### Orientações padronizadas de suporte à identificação de rastreadores

#### Medicamentos

Os antieméticos e antidiarreicos foram especificados com as DCI em uso no hospital (metoclopramida, ondansetron e loperamida).

Para os rastreadores “Flumazenil” e “Naloxona” foram adoptadas as terminologias antagonistas dos benzodiazepínicos e antagonistas opióides.

Quanto à “difenidramina que pode indicar a ocorrência de uma reação alérgica relacionada com a utilização do medicamento, foi substituída por “antialérgicos” e acrescentadas as DCIs em uso no hospital (clorfeniramina, loratadina, desloratadina, prometazina e epinefrina).

A mesma abordagem foi feita com a vitamina K que pode ser uma rastreador para situações de hemorragias relacionadas com a medicação sendo introduzida como “coagulantes” e introduzida a protamina que é também geralmente utilizada.

O rastreador “poliestireno de sódio” pode identificar casos nos quais a hipercalemia grave pode ser relacionada ao uso de fármacos, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina, glicosídeos cardíacos, diuréticos poupadores de potássio ou antiinflamatórios não esteroides; ele foi substituído por “resina de troca iónica” e acrescentado poliestirenosulfonato de cálcio.

O rastreador “interrupção abrupta da medicação” foi identificado mediante o registo, em prontuário, da palavra “suspensão”, ou quando o medicamento foi suspenso sem causa descrita. Não são considerados casos de suspensão abrupta: final de tratamento, por exemplo, com terapia ou profilaxia antimicrobiana; razões administrativas, como falta do medicamento na farmácia ou ausência de registo por alguns dias, a mudança de dose, da via de administração ou do número de doses/dias, medicamento prescrito “se necessário/SOS” ou a critério médico e não administrado, os casos de substituição de medicamento para outro do mesmo grupo químico com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes. Com relação à mudança de dose ou da via de administração, é preciso ressaltar que a exclusão pode diminuir a especificidade do rastreador, pois pode haver casos em que essas condições estão associadas ao EAM. No entanto, essa suspeita de RAM pode ser captada por outro rastreador.

### Exames laboratoriais

Quanto aos resultados de exames laboratoriais, a alteração mais relevante foi o rastreador “níveis de digoxina”, uma vez que, no hospital, tal exame não é realizado. Sendo assim, ele foi alterado para “uso de digoxina” associado às manifestações clínicas de intoxicação por esse fármaco.

A “elevação da creatinina sérica” foi mantida e estabeleceu-se que seria considerada rastreador positivo sempre que houvesse duas aferições consecutivas de creatinina, com aumento de 0,5mg/dL entre elas, independente de os valores estarem dentro dos níveis considerados normais.

Os parâmetros dos exames laboratoriais para os rastreadores glicemia ( $< 50\text{mg/dL}$ ), tempo de tromboplastina parcial ativada (KPTT  $> 100$  segundos), razão normalizada internacional (RNI  $> 6$ ), leucócitos ( $< 3.000$ ) e plaquetas ( $< 50.000$ ) foram mantidos. Entende-se que valores como os propostos talvez sejam pouco sensíveis para rastrear suspeitas de RAM, pois valores menos extremos podem estar associados à ocorrência de RAM. Entretanto, foram mantidos porque sinalizam a ocorrência de danos graves que podem ser rastreados antes que tais valores seja atingidos.

Ao rastreador “sedação excessiva, letargia, queda e hipotensão” foi adicionado o termo sonolência, mais usado no local do estudo. Este rastreador tem potencial para ser pouco sensível por alguma falta de harmonização da definição. Para colmatar um uso indiscriminado da palavra sonolência nos processos clínicos, padronizou-se que sonolência só seria considerada rastreador se estivesse registrada em pelo menos dois momentos distintos em um período de 24 horas. Quanto à “hipotensão” estabeleceu-se que seria rastreador sempre que estivesse registrada a palavra “hipotensão” ou de valores de pressão arterial iguais ou inferiores a 90/60 mmHg, acrescidos de algum sinal ou sintoma.

Em relação ao rastreador “*rash cutâneo*”, manteve-se o termo em inglês, amplamente usado no hospital, embora nem sempre ele seja registrado como tal nos processos. Assim, padronizou-se que o registro de erupção cutânea seria considerado rastreador positivo, o que reduziria os falsos negativos. Por outro lado, a leitura sistemática dos processos clínicos, implícita no processo de rastreamento, permitiria identificar patologias cutâneas diagnosticadas e evitaria confundi-las com rastreadores ou com suspeita de RAM, reduzindo desta forma os falsos positivos.

## **Anexo 6**

### **Classificação de suspeita de RAM de acordo com o *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP)**

Category A	Circumstances or events that have the capacity to cause error
Category B	An error that did not reach the patient
Category C	An error that reached the patient but did not cause harm
Category D	An error that reached the patient and required monitoring or intervention to confirm that it resulted in no harm to the patient
Category E	Temporary harm to the patient and required intervention
Category F	Temporary harm to the patient and required initial or prolonged hospitalization
Category G	Permanent patient harm
Category H	Intervention required to sustain life
Category I	Patient death

## **Anexo 7**

### **Crítérios de gravidade de reação adversa a medicamentos de acordo com a OMS**

**Reação adversa grave** é qualquer reação adversa que:

- Conduza à morte,
- Ponha a vida em perigo,
- Requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização,
- Conduza a incapacidade persistente ou significativa ou
- Resulte em anomalia congénita

**Anexo 8**  
**Imputação de causalidade de acordo com o algoritmo de Naranjo**

<b>ALGORITMO DE NARANJO (NARANJO ET AL, 1981) – QUESTÕES</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>NÃO SABE</b>
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o medicamento suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O medicamento foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
<b>FAIXA DE VALORES OBTIDOS A PARTIR DA APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS</b>			
Soma	Categorias		
9 ou +	<b>Definitiva (Certa)</b>		
5 a 8	<b>Provável</b>		
1 a 4	<b>Possível</b>		
0	<b>Improvável</b>		

- **Definitiva (Certa):** Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos. A resposta à suspensão do fármaco dever ser clinicamente plausível (no que se refere aos mecanismos de farmacocinética e fisiopatologia). O acontecimento deve ser convincente do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico (para distinguir de acontecimentos vagos de muitas notificações), utilizando, se necessário, dados da reexposição.
- **Provável:** Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável, em que o nexo da causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável e em que a evolução após a suspensão do fármaco, do ponto de vista clínico, é aceitável. Não é necessária a informação quanto ao resultado da reexposição para a atribuição desta categoria de causalidade.
- **Possível:** Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável mas que também pode ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos. A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.
- **Improvável:** Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável (mas não impossível) o nexo de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.
- **Condicional/Não classificada:** Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reacção adversa, mas em que é necessária mais dados para a avaliação.

## Anexo 9

### Classificações de suspeita de RAM quanto a imputação de causalidade de acordo com o Sistema Europeu, algoritmo de Naranjo e OMS

União Europeia	Algoritmo de Naranjo	OMS
<p>A</p> <p>Notificações incluindo boas razões e suficiente documentação para assumir uma relação de causalidade, em termos de plausível, concebível, provável, mas não necessariamente altamente provável.</p>	<p>Definitiva</p> <p>A reação (1) tem relação temporal plausível ou níveis tóxicos do medicamento foram identificados em fluídos ou tecidos, (2) é uma resposta conhecida do medicamento suspeito e (3) foi confirmada por melhoria com a suspensão e reaparecimento com a reexposição.</p>	<p>Definitiva (Certa)</p> <p>Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos. A resposta à suspensão do fármaco deve ser clinicamente plausível no que se refere aos mecanismos de farmacocinética e fisiopatologia. O acontecimento deve ser convincente do ponto de vista farmacológico, utilizando, se necessário, dados da reexposição.</p>
	<p>Provável</p> <p>A reação (1) tem relação temporal plausível, (2) é uma resposta conhecida do medicamento suspeito, (3) foi confirmada com suspensão mas não com reexposição, e (4) não pode ser explicado pelo estado clínico do doente.</p>	<p>Provável</p> <p>Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável, em que o nexa de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável e em que a evolução após a suspensão do fármaco do ponto de vista clínico, é aceitável. Não é necessária informação do resultado de reexposição.</p>
<p>B</p> <p>Notificações contendo informação suficiente para aceitar a possibilidade de relação causal, no sentido de não impossível e não improvável, embora a conexão seja incerta e mesmo duvidosa (dados</p>	<p>Possível</p> <p>A reação (1) tem relação temporal plausível, (2) é uma resposta dentro do padrão conhecido do medicamento suspeito e (3) pode ser explicado pelas características da doença.</p>	<p>Possível</p> <p>Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável mas que também pode ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos. A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.</p>

<p>insuficientes, evidência insuficiente ou outra explicação</p>		
<p>O Notificações em que a causalidade, por uma ou diversas razões, não é aferível (dados insuficientes ou contraditórios</p>	<p>Duvidosa A reação está provavelmente relacionada com outros fatores que não o medicamento.</p>	<p>Improvável Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável mas não impossível o nexó de causalidade com o fármaco e em que a associação com doenças concomitantes ou outros fármacos constitui uma explicação plausível.</p> <hr/> <p>Condicional/Não classificada Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reação adversa mas em que é necessária informação adicional para a avaliação adequada ou em que o processo ainda está em curso</p> <hr/> <p>Não classificável Uma notificação que sugere uma reação adversa mas em que não é possível realizar uma avaliação da causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser completada ou confirmada.</p>

## Anexo 10

### Guia de farmacovigilância para o titular de AIM

O guia tem por objetivo fornecer orientações para a implementação de um sistema de farmacovigilância por parte dos titulares de autorização de introdução no mercado, de operadores do sector farmacêutico ou dos seus representantes legais.

## Índice

1. Introdução .....	2
2. Âmbito .....	3
3. Definições/Abreviaturas .....	3
4. Requisitos do sistema .....	7
4.1 Recursos Humanos e Estrutura Organizacional .....	7
4.2. Processos e Procedimentos .....	7
4.2.1. A recolha e gestão de informações sobre suspeitas de RAMs e PRMs .....	8
4.2.2. A elaboração dos planos de gestão e minimização do risco (PGMR);.....	8
4.2.3. A elaboração de relatórios periódicos de segurança (RPS).....	11
5. Princípios para Elaboração .....	10
6. ANEXOS .....	12
ANEXO 1 – .....	13
ANEXO 2 – .....	25

## 1. Introdução

Os medicamentos constituem um dos principais recursos de saúde das populações na prevenção e luta contra a doença, bem como na promoção da qualidade de vida. Contudo, tal como é pacificamente reconhecido, as informações sobre a segurança do medicamento são limitadas no momento da sua autorização; e não obstante o esforço das autoridades regulamentares em assegurar que o perfil de segurança seja completamente descrito, vários fatores de ordem metodológica têm impossibilitado que tal objetivo seja alcançado na sua plenitude. Estes fatores incluem a duração limitada de exposição e seguimento, o número limitado de participantes, a população restrita em termos de idade, género, etnia, comorbilidades e medicação, bem como problemas estatísticos associados a investigação de múltiplos efeitos. Desta feita, um medicamento “típico” irá ter implícitos riscos múltiplos e individuais que irão variar em termos de severidade, efeito no paciente e impacto na saúde pública, sendo muitos destes riscos somente descobertos e caracterizados durante a pós-comercialização.

Assim, a monitorização dos medicamentos na fase de pós-comercialização constitui um instrumento de extrema importância para garantir a qualidade, eficácia e segurança dos mesmos, contribuindo desta forma para salvaguardar a saúde pública. Ademais, tal como descrito no relatório da Organização mundial da Saúde (OMS) *Aliança mundial para a segurança do paciente*, “a habilidade e a capacidade dos programas para melhorar a segurança do paciente, depende da sua capacidade em agregar as informações mais completas sobre reações adversas a medicamentos, de modo que estes sirvam como fonte de conhecimento e base para futuras ações preventivas”. Outrossim, a planificação das atividades de farmacovigilância necessárias para a caracterização do perfil de segurança dos medicamentos só será melhorada se estiver fortemente baseada nas questões específicas identificadas a partir dos dados gerados durante a pré e pós-comercialização ou ainda com base em princípios farmacológicos.

A implementação de uma avaliação sistemática do risco de um medicamento fazem parte do esforço da farmacovigilância na promoção de um equilíbrio positivo entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas do uso do medicamento, podendo isto pode ser alcançado aumentando os benefícios ou reduzindo os riscos.

Este guia tem por finalidade estabelecer os requisitos para o funcionamento de um sistema de farmacovigilância.

## 2. Âmbito

O presente guia destina-se aos:

- Titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) ou seus representantes legais;
- Operadores do sector farmacêutico ou seus representantes legais.

## 3. Definições/Abreviaturas

**Abuso de medicamentos:** a utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos, associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas;

**Atividades de Minimização do Risco:** uma intervenção de saúde pública desenhada para prevenir ou reduzir a probabilidade da ocorrência de uma reação adversa associada com a exposição de um medicamento ou reduzir sua severidade.

**Atividades de Minimização de Riscos de rotina:** atividades desenvolvida para alertar e informar sobre uma reação adversa, com o objetivo de reduzir a probabilidade de sua ocorrência.

**Atividade de Minimização de Riscos adicional:** atividade de minimização de riscos não-rotineira que é estabelecida para reduzir a probabilidade de uma reação adversa ocorrer ou minimizar sua gravidade, caso ocorra. Exemplos incluem, formações sobre como administrar um medicamento ou materiais educacionais adicionais.

**Avaliação benefício-risco:** A avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo.

**Company Core Data Sheet (CCDS):** Um documento preparado pelos Titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) contendo, além de informações sobre segurança, material relacionado com a indicação, dosagem, farmacologia e outras informações concernentes ao medicamento.

**Data de nascimento internacional (DNI)** - data da primeira autorização do medicamento a nível mundial.

**Data de fecho de dados de farmacovigilância (DLP)** – data de finalização da recolha de dados para elaboração do relatório periódico de segurança (RPS).

**Erros de Medicação:** qualquer erro não intencional que ocorra na prescrição, dispensa ou administração de um medicamento que resulta ou pode resultar em danos para o doente;

**Exposição ocupacional:** referente a exposição a um medicamento como resultado da ocupação profissional;

**Farmacovigilância:** é a ciência e as atividades que se relacionam com a detecção, a avaliação, a compreensão e a prevenção das reações adversas ou de qualquer problema que se relacione com medicamentos;

**Folheto Informativo (FI):** Informação escrita que acompanha o medicamento e que se destina ao utilizador, sendo como tal elaborado numa linguagem menos técnica

**Informações em Falta:** informações sobre a segurança de um medicamento que não estão disponíveis no momento da autorização e que representam uma limitação dos dados de segurança.

**Informações de Referência do Medicamento (IRM):** Documento preparado pelo Titular de AIM com informações de segurança, preferencialmente o CCDS e, na sua ausência, o resumo das características do medicamento (RCM).

**Mau uso:** referente a situações em que o medicamento é utilizado fora do âmbito da informação autorizada, de forma intencional e inapropriada;

**Notificação espontânea:** Uma comunicação não solicitada à empresa, autoridade regulatória, ou a outra organização que descreve uma suspeita de reação adversa no paciente que recebeu um ou mais medicamentos e que não tem origem de um estudo ou qualquer coleção de dados esquematizados.

**Operadores do setor:** pessoa coletiva ou singular que exerça a atividade de fabrico, importação, distribuição ou dispensa de onde se incluem os medicamentos de uso humano;

**Plano de Gestão e Minimização do Risco (PGMR):** uma descrição detalhada do sistema de gestão do risco de um medicamento.

**População-Alvo (tratamento):** pacientes que podem ser tratados pelo medicamento, de acordo com a (s) indicação (ões) e contra-indicação (ões) previstas nas informações aprovadas do medicamento.

**Problema de Segurança:** Um risco identificado, risco potencial ou informações importantes anteriormente desconhecidas.

**Reação adversa a medicamentos (RAM) ou reação adversa:** uma reação nociva a um medicamento. Inclui as reações que decorrem da utilização dos medicamentos dentro ou

fora dos termos da autorização de introdução no mercado – sobredosagem, uso fora das indicações, erros de medicação, falta de eficácia inesperada, utilização indevida ou abusiva – ou devido a exposição ocupacional.

**Reação adversa grave:** qualquer reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa, resulte em anomalia congénita ou seja considerado clinicamente importante.

**Reação adversa inesperada:** qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências seja incompatível com os dados constantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo.

**Relatório periódico de segurança:** a comunicação periódica e atualizada da informação de segurança sobre a utilização a nível mundial de cada medicamento, acompanhada da avaliação científica dos riscos e benefícios do mesmo.

**Resumo das Características do Medicamento (RCM):** Resumo da informação relevante que resulta da avaliação do medicamento. Como tal, representa as condições e especificações em que o medicamento foi aprovado pela autoridade competente. Qualquer alteração ao conteúdo do RCM requer aprovação prévia da autoridade competente. O RCM é a base de informação para os profissionais de saúde, necessária a uma utilização segura e eficaz do medicamento.

**Risco Identificado:** uma ocorrência desfavorável para a qual há evidências adequadas de uma associação com o medicamento.

**Risco Potencial:** ocorrência desfavorável em que há uma suspeita de associação do risco com um medicamento de interesse. Entretanto, essa associação ainda não foi confirmada.

**Sinal:** informação que surge a partir de uma ou várias fontes, incluindo observacionais e experimentais, que sugere uma nova associação, ou uma associação conhecida entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, quer adverso ou benéfico, que é julgado ser de probabilidade suficiente para justificar a investigação.

**Sistema de Farmacovigilância:** É um sistema utilizado pelo titular AIM e pelas Autoridades Competentes a fim de cumprirem as tarefas e as responsabilidades relativas à farmacovigilância, e que permite o acompanhamento da segurança dos medicamentos autorizados e a deteção de alterações na respetiva relação benefício-risco.

**Sistema de Gestão do risco:** um conjunto de intervenções e atividades de farmacovigilância desenhadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos associados a medicamentos incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções e atividades.

**Sobredosagem:** referente à administração ou toma de uma quantidade do medicamento que está acima da dose recomendada de acordo com a informação autorizada do medicamento.

**Titular de AIM:** pessoa coletiva ou singular, detentora de um certificado de AIM de um ou mais medicamentos.

**Utilização fora das indicações:** referente a situações em que o medicamento é utilizado, de forma intencional, para uma indicação que não esteja autorizada, de acordo com a informação do medicamento

## 4. Requisitos do sistema

A implementação de um sistema de farmacovigilância implica a definição de procedimentos que visam o cumprimento dos requisitos e responsabilidades legais referentes a monitorização da segurança dos medicamentos, assim como qualquer alteração da relação benefício-risco.

O funcionamento de um sistema de farmacovigilância pressupõe requisitos onde se incluem a existência de uma estrutura organizacional, recursos humanos com a descrição das responsabilidades, processos e procedimentos, gestão e rastreabilidade da informação.

### 4.1 Recursos Humanos e Estrutura Organizacional

4.1.1 – Deve ser identificado o responsável de farmacovigilância e as suas responsabilidades, garantindo que esta pessoa tenha autonomia técnica para promover, manter e melhorar o cumprimento das obrigações.

4.1.2 – Devem ser submetidos ao Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) os seguintes documentos referentes ao responsável de farmacovigilância:

- *Curriculum vitae*
- Posição do responsável de farmacovigilância dentro da organização
- Informações de contacto
- Informações de contacto da pessoa substituta

### 4.2. Processos e Procedimentos

Os procedimentos necessários ao funcionamento do sistema de farmacovigilância são:

4.2.1. A recolha e gestão de informações sobre suspeitas de RAMs e PRMs;

4.2.2. A elaboração dos planos de gestão e minimização do risco (PGMR);

4.2.3. A elaboração de relatórios periódicos de segurança (RPS).

A exigência de recolha e gestão de informações sobre suspeitas de RAMs e PRMs aplica-se aos titulares de AIM, operadores do sector farmacêutico ou seus representantes legais.

A elaboração do PGMR e RPS aplica-se aos titulares de AIM ou seu representante legal.

As atividades relativas a cada um dos procedimentos referidos acima são descritas de seguida.

#### 4.2.1. A recolha e gestão de informações sobre suspeitas de RAMs e PRMs

- 1 — Recolher e manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de RAM ou PRMs em Cabo Verde ou em Estados terceiros;
- 2 — Notificar imediatamente ao CNF todas as suspeitas de RAM ou PRMs em Cabo Verde ou em Estados terceiros, incluindo as suspeitas detetadas por meio de reclamações;
- 3 — Comunicar as notificações de suspeitas de RAM e PRM por via eletrónica, correio, telefone, fax ou por qualquer outro meio, no prazo mais curto possível, o qual não pode exceder sete dias para as RAMs graves e quinze dias para as RAMs não graves, após a receção da informação.
- 4 — Garantir a informação mínima para a notificação de suspeita de RAM designadamente:
  - a) Identificação do doente (ex: iniciais, idade e o sexo);
  - b) Descrição da suspeita de RAM;
  - c) Nome do medicamento suspeito.
- 5 — Assegurar a obtenção e envio ao CNF de toda a informação complementar relativa aos casos notificados, nomeadamente:
  - a) Número de lote do medicamento (indicado na embalagem);
  - b) Medicamentos concomitantes,
  - c) Comorbilidades;
  - d) Evolução da RAM
- 6 — Garantir a informação mínima para a notificação de suspeita de PRM, designadamente:
  - a) Descrição do problema;
  - b) Nome do medicamento;
  - c) Número de lote do medicamento;
  - d) Prazo de validade.
- 7 — Transmitir ao CNF quaisquer dados relevantes para a avaliação benefício-risco, nomeadamente de estudos de segurança pós-autorização.

#### 4.2.2. A elaboração dos planos de gestão e minimização do risco (PGMR);

- 1 — O Titular de AIM fica obrigado a apresentar ao CNF o PGMR, o qual deve conter a análise detalhada do risco do medicamento e as medidas propostas para gestão e minimização desses riscos.
- 2 — O PGMR é submetido:
  - a) Imediatamente, após solicitação;
  - b) No pedido de concessão de AIM;

- c) Sempre que haja uma alteração da relação benefício-risco do medicamento (ex: nova indicação, nova contraindicação);
- 3 – As atualizações de “rotina” do PGMR deve ser efetuadas:
- a) Ao mesmo tempo que o RPS, para medicamentos que tenham de submeter tanto o PGMR como o RPS;
  - b) De três em três anos para os medicamentos que tenham de submeter apenas o PGMR;
- 4 – Se não houver nenhuma alteração no PGMR, o titular de AIM pode apresentar uma carta explicando que não há nenhuma mudança e não apresentar um atualização PGMR;
- 5 – As atualizações do PGMR deve incluir uma avaliação do impacto das atividades de minimização do risco de rotina e/ou adicionais;
- 6 – O Titular de AIM deve preparar e submeter o PGRM de acordo com o anexo 1– *Plano de Gestão e Minimização do Risco*.

#### 4.2.3. A elaboração de relatórios periódicos de segurança (RPS)

- 1 – O Titular de AIM fica obrigado a apresentar ao CNF o RPS, o qual deve conter as reações adversas ocorridas e ainda uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento.
- 2 – O RPS é submetido:
- a) Imediatamente, após solicitação;
  - b) Aquando da renovação da AIM;
  - c) Três em três anos após a renovação;
- 3 – Os medicamentos genéricos, medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas e medicamentos com uso bem estabelecido são isentos de apresentar o RPS
- 4 – O Titular de AIM deve preparar e submeter o RPS de acordo com o anexo 2 – *Relatórios Periódicos de Segurança*.

## 5. Princípios para Elaboração

A elaboração do PGRM e do RPS deverá ser feita preferencialmente em português e na impossibilidade, em língua inglesa. No entanto, caso a submissão seja feita em inglês, a síntese deverá estar em português.

A submissão deverá ser feita ao CNF, em formato eletrônico (CD/DVD/Pen-drive), com a respectiva página de rosto.

De forma geral todas as partes do PGMR devem ser submetidas, embora em certas circunstâncias, conforme identificado abaixo, tendo em linha o conceito de proporcionalidade, certas partes ou módulos podem ser dispensados, sem prejuízo de virem a ser requeridos pela autoridade competente.

**Tabela 1: Requisito do PGRM conforme o tipo de pedidos de Autorização**

Tipo de Pedido	Módulo A	Módulo B-Parte 1	Módulo B-Parte 2	Módulo B-Parte 3	Módulo B-Parte 4	Módulo B-Parte 5	Módulo B-Parte 6	Módulo B-Parte 7	Módulo B-Parte 8	Módulo C	Módulo D	Módulo E
Nova Substância/Especialidade Farmacêutica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Genéricos	✓								✓	✓	✓	✓

Para os medicamentos genéricos, a parte 8 do módulo B deve ser baseado nos problemas de segurança do medicamento de referência, a menos que o genérico defira significativamente em propriedades que estejam relacionados com a segurança ou a menos que seja requerido pela autoridade competente.

A estrutura e conteúdo do PGRM e RPS serão de acordo com as orientações constantes dos anexos 1 e 2 do presente guia.

O formato modular proposto para o RPS e o PGMR tem como objetivo auxiliar na elaboração, permitindo que certas partes comuns possam ser utilizadas alternadamente em ambos os documentos. As tabelas infra identificam as partes comuns entre o CTD para o pedido de AIM completo e o PGMR, e entre o RPS e o PGMR.

Tabela 1 Secções do CTD com informações para o PGMR

Secções do RPS	Secções do PGMR
Secção 3 “Medidas tomadas por razões de segurança durante o período abrangido pelo relatório”	Modulo B – Parte 5 “Experiência no Período Pós-Autorização”, tópico “Ações tomadas pelas autoridades reguladoras e/ou Titulares de AIM por razões de segurança”
Secção 5 “Exposição estimada e padrões de utilização”	Modulo B – Parte 5 “Experiência no Período Pós-Autorização”, tópico “Exposição pós-AIM em populações não estudadas”
Secção 11 “Avaliação dos sinais e dos riscos” subsecção I. “Resumos dos problemas de segurança”	Modulo B – Parte 8 “Resumo”
Secção 11 “Avaliação dos sinais e dos riscos” subsecção IV. “Caracterização dos riscos”	Modulo B – Parte 7 “Riscos Identificados e Potenciais”
Secção 11 “Avaliação dos sinais e dos riscos” subsecção V. “Efetividade da Minimização de Risco, se aplicável”	Modulo D – “plano de minimização de Risco”, secção 2 - “ Efetividade das atividades de Minimização de Risco”

Tabela 2 Secções comuns entre o RPS e o PGMR

PGMR	CTD
Modulo A – Parte 1 Informações do Medicamento	Modulo 2.3 Resumo geral da qualidade Modulo 3 Qualidade
Módulo B – Parte 1 Epidemiologia	Modulo 2.5 Síntese Clínica
Módulo B – Parte 2 Especificações de Segurança parte não-clínico	Modulo 2.4 Síntese não- Clínica Modulo 2.6 Resumo não-Clinico e tabelas Modulo 4 Relatório de estudos não-clínicos
Módulo B – Parte 3 Exposição nos ensaios clínicos	Modulo 2.7 Resumo Clínico - Breve Modulo 5 Relatório de Estudos Clínicos
Módulo B – Parte 4 Populações não-estudadas nos ensaios clínicos	Modulo 2.5 Síntese Clínica
Módulo B – Parte 5 Experiência Pós-Autorização	Modulo 2.5 Síntese Clínica - Breve
Módulo B – Parte 7 Riscos Identificado e Potenciais	Modulo 2.5 Síntese Clínica (incluindo a conclusão do benefício-risco) Modulo 2.7 Sumário Clínico (RCM)
Módulo B – Parte 8 Resumos	Modulo 2.5 Síntese Clínica Modulo 2.7 Resumo Clínico
Módulo C – Plano de Farmacovigilância	Modulo 2.5 Síntese Clínica Modulo 2.7 Resumo Clínico
Módulo D – Plano de Minimização de Risco	Modulo 2.5 Síntese Clínica Modulo 2.7 Resumo Clínico

# 6. ANEXOS

# ANEXO 1 –

## *Plano de Gestão e Minimização do Risco*

## Plano de Gestão e Minimização de Risco

## ESTRUTURA PARA A ELABORAÇÃO DO PLANO DE GESTÃO E MINIMIZAÇÃO DE RISCO

O PGMR consiste em 5 módulos, que se encontram subdivididos em partes, de modo que a os conteúdos possam ser direcionados para um medicamento específico, podendo as partes serem removidas/adicionadas ou reutilizadas em outros documentos.

Descreve-se abaixo as instruções detalhadas para a elaboração do PGMR pelo titular de autorização de introdução no mercado (AIM) ou seu representante legal. O modelo serve de orientação para auxiliar na elaboração do PGMR.

### **PÁGINA DE ROSTO**

Será a primeira folha do PGMR e tem como objetivo fornecer as informações para identificação da substância ativa, do titular de AIM e do responsável de farmacovigilância.

Exemplo de Página de Rosto:

<b>Plano de Gestão e Minimização de Risco</b>	
Sustância (s) ativa (s) ou Nome do medicamento	
Grupo Farmacoterapêutico (código ATC)	
Nome do Titular de AIM ou representante	
Número do (s) medicamento (s) que o plano se refere:	Escolha um dos seguintes: 1. 2. 3.
Nome Comercial do (s) medicamento (s)	
Responsável de Farmacovigilância <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nome do responsável</li><li>▪ Departamento;</li><li>▪ Endereço;</li><li>▪ Telefone</li><li>▪ Correio eletrónico</li></ul>	
Número da versão <input type="text"/>	Data de Fecho da Base <input type="text" value="DD-MM-AAA"/>
Data do documento <input type="text" value="DD-MM-AAA"/>	

*Índice (com hiperligações)*

- A. Sumário Geral
  - 1. Informação do (s) Medicamento (s) incluído (s)
  - 2. Sumario executivo
- B. Especificações de Segurança
  - 1. Epidemiologia
  - 2. Dados não-clínicos
  - 3. Dados clínicos
  - 4. Populações não Estudadas nos Ensaio Clínicos
  - 5. Experiência no Período Pós-Autorização
  - 6. Procedimentos de Monitorização adicional
  - 7. Riscos Identificados e Potenciais
  - 8. Resumo
- C. Plano de Farmacovigilância
  - 1. Práticas de farmacovigilância de rotina
  - 2. Plano de ação quanto a problema relacionadas com segurança
  - 3. Resumo do Plano de Farmacovigilância
- D. Plano de Minimização de Risco
  - 1. Atividades de minimização de riscos para problema de segurança
  - 2. Efetividade das atividades de minimização de risco
- E. Anexos
  - 1. Folheto Informativo e o Resumo das Características do (s) Medicamento (s) Atual
  - 2. Estado Mundial da Autorização de Comercialização por país (se aplicável)
  - 3. Sinopse do programa de ensaios clínicos em curso ou completos
  - 4. Outros dados de suporte (incluindo materiais de referência)

## A. SUMÁRIO GERAL

Este módulo deve fornecer o sumário das informações gerais do (s) medicamento (s) que este plano abrange, bem como um resumo do PGMR.

### 1. *Informações do (s) Medicamento (s) abrangido (s):*

- *Tipo de procedimento de autorização (Reconhecimento/Completo/Disposições Especiais)*
- *Nome do (s) medicamento (s)*
- *Descrição do (s) medicamento (s): classe química, sumário do mecanismo de ação, informações importantes acerca da sua composição (origem da substância ativa para biológicos; ajustes relevantes ou resíduos para vacinas)*
- *Indicação terapêutica*
- *Dosagem*
- *Forma farmacêutica e Apresentação*
- *Informações se o medicamento está sujeito a monitorização adicional*

Para cada medicamento incluído no PGMR

<b>Nome Comercial do medicamento (s)</b>	
<b>Procedimento de Autorização</b>	
<b>Breve descrição do medicamento inclui:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Classe química</li><li>▪ Sumário do mecanismo de ação,</li><li>▪ Informações importantes acerca da sua composição (origem da substância ativa para biológicos; ajustes relevantes ou resíduos para vacinas)</li></ul>	
<b>Indicação terapêutica</b> Atual (se aplicável) Proposta (se aplicável)	
<b>Posologia e Via de administração</b> Atual (se aplicável) Proposta (se aplicável)	
<b>Forma farmacêutica e Dosagem</b> Atual (se aplicável) Proposta (se aplicável)	
País e a data da primeira autorização a nível mundial (se aplicável)	<País> <Data>
País e a data da primeira comercialização a nível mundial (se aplicável)	<País> <Data>
O medicamento está sujeito a procedimentos de monitorização adicional no país de origem?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

## 2. Sumario executivo

O sumário deverá fornecer um resumo das informações mais importantes no PGMR, devendo conter as seguintes informações:

- Informações do medicamento e indicações
- Modo de utilização do medicamento
- Mecanismos de Ação
- Benefícios associados ao medicamento
- Os riscos associados ao medicamento
- Medidas de minimização dos riscos associados

### B. ESPECIFICAÇÕES DE SEGURANÇA

O propósito deste módulo é fornecer uma sinopse do perfil de segurança do (s) medicamento (s), devendo incluir o que é conhecido ou desconhecido acerca do (s) mesmo (s). Quaisquer considerações de segurança devem ser discutidas neste módulo já que constituem riscos potenciais, incluindo mau uso, abuso e o uso em fora das indicações.

#### 1. Epidemiologia

*Deve ser apresentado para cada indicação, abrangendo os seguintes tópicos:*

- **Epidemiologia da doença**
  - Incidência e prevalência
  - Demografia da população-alvo, idade, sexo, raça/origem étnica
  - Fatores de risco para a doença
  - Principais opções terapêuticas
  - Mortalidade e morbidade (história natural)
- **Medicações concomitantes na população-alvo**
- **Comorbilidades importantes encontradas na população-alvo**

#### 2. Dados não clínicos

*Esta secção deve apresentar um sumário dos resultados dos estudos não-clínicos importantes. Quando os estudos têm resultados “negativos”, estes devem ser mencionados se relevantes para a população-alvo (toxicidade reprodutiva negativa). Este tópico inclui, embora não deva ser limitado, os seguintes tópicos:*

- Toxicidade (questões importantes identificadas nos estudos de toxicidade de dose-repetida, toxicidade reprodutiva/desenvolvimento, carcinogenicidade, genotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade)
- Farmacologia geral (ex: sistema nervoso, cardiovascular incluindo a prolongação dos intervalos QT)
- Interações medicamentosas

*Se o (s) medicamento (s) é/são indicados (s) para uso em populações especiais, deve-se considerar se há necessidade de dados não clínicos específicos.*

## **2.1 Conclusão dos dados não clínicos**

Lista dos problemas de segurança encontrados nos estudos não clínicos que:

- Foram confirmados pelos estudos clínicos
- Não foram adequadamente refutados pelos dados clínicos
- Que são de significância desconhecida ou necessitam de mais investigações

## **3. Exposição nos ensaios clínicos**

*Devem ser explicitamente discutidas limitações dos dados de segurança (por exemplo, relacionadas ao tamanho da população em estudo, critérios de inclusão/exclusão do estudo) bem como suas implicações no que se refere à previsão da segurança do medicamento no mercado. Deve-se fazer referência específica às populações com provável exposição durante o uso indicado ou esperado do medicamento na prática clínica.*

*Na apresentação dos dados por grupo etário, o grupo etário deve ser relevante para a população-alvo. Categorias artificiais como <65 ou >65 devem ser evitadas. Dados pediátricos devem ser divididos por categorias de acordo com a ICH tópico E11 (investigação na população pediátrica). Igualmente, os dados para pacientes adultos devem ser estratificados em categorias como 65-74, 75-84 e +85 anos. Se o PGMR incluir mais do que um produto, a tabela da população total deve ser apresentada para cada produto, bem como a tabela combinada.*

## **4. Populações não Estudadas nos Ensaios Clínicos**

*Esta secção deve discutir quais as populações dentro da população-alvo esperadas que não foram estudadas ou só foram estudadas em grau limitado na população dos ensaios clínicos. As limitações dos ensaios clínicos devem ser apresentadas em termos de relevância dos critérios de inclusão e exclusão e, em relação a população-alvo.*

## **5. Experiência no Período Pós-Autorização**

*O objetivo desta secção é fornecer informações sobre o número de pacientes expostos após a autorização; como o medicamento tem sido utilizado na prática e o uso dentro e fora das indicações aprovadas, incluindo o uso nas populações especiais mencionadas na secção anterior. Deve ser também incluído informações sobre o número de pacientes incluídos nos estudos observacionais realizados ou em curso, quer realizados para elucidar um problema de segurança quer para fins de utilização do medicamento.*

*Este tópico inclui, embora não deva ser limitado, os seguintes tópicos:*

- **Ações tomadas pelas autoridades reguladoras e/ou Titulares de AIM por razões de segurança**

*Lista de qualquer ação regulamentar significativa (incluindo aqueles iniciados pelo titular de AIM em qualquer mercado em relação a um problema de segurança). Ações regulamentares significativas incluem a restrição a uma indicação aprovada, uma nova contraindicação, um novo ou reforço dos alertas ou qualquer ação para suspender ou revogar uma AIM.*

- **Exposição pós-AIM em populações não estudadas**

*Quando existem dados da utilização na pós-AIM sobre as populações especiais identificadas neste PGMR e, que não têm dados ou estes são limitados sobre a exposição nos ensaios clínicos, as estimativas sobre o número de expostos e o método de cálculo devem ser apresentados independentemente da utilização estar dentro ou fora das indicações autorizadas. Comentar qualquer*

*diferença no benefício ou risco verificado entre as populações especiais e a população-alvo em geral.*

➤ **Uso fora das Indicações no pós-AIM**

*As atualizações de segurança durante a pós-AIM devem incluir informações sobre o uso fora das indicações do medicamento, isto é, o uso intencional para uma finalidade médica não autorizada. O uso fora das indicações inclui também a utilização em categorias pediátricas não autorizadas.*

➤ **Descrição dos estudos epidemiológicos**

*O titular de AIM ou o seu representante legal devem apresentar uma lista dos estudos epidemiológicos que estão ou foram conduzidos para elucidar questões de segurança ou eficácia; estudo de utilização do medicamento ou estudos para medir a efetividade das medidas de minimização de risco.*

## **6. Procedimentos de monitorização adicional**

*Esta secção é aplicável apenas aos medicamentos autorizados que estejam em monitorização adicional no país de origem. Preencher apenas as partes aplicáveis.*

*Este tópico inclui, embora não deva ser limitado, os seguintes tópicos:*

- **Potencial para dano por sobredosagem (intencional ou acidental)**
- **Potencial para transmissão de agentes infecciosos**
- **Potencial para uso indevido para fins ilegais**
- **Potencial para Erros de medicação (descrição dos erros e medidas preventivas para que o medicamento possa ser comercializado)**
- **Efeitos da falha do dispositivo** (Para medicamentos em que o dispositivo é parte integrante na administração do medicamento).
- **Potencial para uso fora das indicações**
- **Conclusões (inclui o resumos dos principais problema de segurança identificados neste secção).**

## **7. Riscos Identificados e Potenciais**

*Esta secção deve listar os riscos identificados e potenciais importantes que exijam caracterização ou avaliação adicional.*

*Este tópico inclui, embora não deva ser limitado, aos seguintes tópicos:*

- **Problema de segurança recentemente identificado (desde da última submissão desta secção), se aplicável**

<b>Preocupação de Segurança</b>
Detalhes
Fonte
Novos estudos proposto no plano de farmacovigilância? Sim/Não
Novas medidas de minimização propostas? Sim/Não

- **Relatórios de estudos recentes com implicações nos problemas de segurança**

*Nesta secção devem ser incluídos os relatórios de estudos (sejam eles provisórios ou definitivos, obtidos a partir de qualquer tipo de estudo) desde da última versão do PGMR enviado, que*

contêm resultados com impacto significativo nos problemas de segurança existentes. As conclusões devem ser incorporadas nas outras seções da especificação de segurança, conforme adequado, com informações detalhadas sobre o risco.

- **Detalhes do risco identificado e potencial importante, obtido a partir dos estudos clínicos e da experiência durante a pós-autorização.**

Esta secção do PGMR deve fornecer informações sobre o risco identificado e potencial importante, devendo ser fornecidas para cada risco as seguintes informações, se disponíveis: gravidade/resultados; severidade/natureza do risco; prevalência/incidência; grupos/fatores de risco; mecanismos potenciais; Preventabilidade; impacto no paciente e na saúde pública, bem como as fontes dos dados.

Para PGMR abrangendo vários medicamentos, onde existem diferenças significativas nos riscos identificados e potenciais para os diferentes medicamentos, deve ser apropriado categorizar os riscos para cada medicamento, de forma a torná-los mais claros.

- **Interações identificadas e potenciais, incluindo interações alimento-medicamento e interações medicamento-medicamento;**
- **Efeitos da “Classe Farmacológica”**

Identificar os riscos importantes que não foram identificados no ponto “**Detalhes do risco identificado e potencial importante, obtido a partir dos estudos clínicos e da experiência durante a pós-autorização**” por serem considerados comuns à classe farmacológica.

## 8. Resumo

Esta secção inclui o resumo dos:

- Riscos identificados importantes;
- Riscos potenciais importantes;
- Informações em falta importantes;

**Exemplo:**

<b>Riscos identificados importantes</b>	Liste aqui
<b>Riscos potenciais importantes</b>	Liste aqui
<b>Informações em falta importantes</b>	Liste aqui

## C. PALNO DE FARMACOVIGILÂNCIA

Este módulo detalha as atividades/estudos de farmacovigilância que têm por intenção identificar e/ou caracterizar os problemas de segurança identificados no módulo B. Este plano deve identificar os novos problemas de segurança relacionados com o (s) medicamento (s), caracterizar de modo mais detalhado as problema de segurança conhecidas e elucidar os fatores de risco, investigar se uma potencial preocupação de segurança é real ou não e descrever uma falta de informação importante irá ser investigada. Não inclui as ações que têm por intenção reduzir, prevenir ou mitigar os riscos.

## 1. Práticas de farmacovigilância de rotina

A farmacovigilância de rotina é um conjunto de atividades que deve ser conduzida para todos os medicamentos, independente se são necessárias medidas adicionais ou não. A farmacovigilância de rotina deve incluir:

- Sistemas e processos que garantam que a informação a respeito de todas as suspeitas de reações adversas relatadas aos funcionários da empresa sejam recolhidas e listadas de forma acessível;
- Monitorização contínua do perfil de segurança dos medicamentos autorizados, incluindo o registo e a comunicação da informação relativa a todas as suspeitas de problemas de segurança e de qualidade de medicamentos, ocorridos em Cabo Verde ou em países terceiros ao CNF responsável por sua gestão;
- A preparação dos relatórios para as autoridades regulatórias: Relatórios Periódicos de Segurança (RPS – anexo 2);
- Outras exigências regulamentares;

## 2. Plano de ação quanto a problemas relacionadas com segurança

Deve ser apresentado um plano para cada preocupação de segurança importante, de acordo com a estrutura a seguir:

- Problemas de segurança;
- Ações propostas;
- Objetivo das ações propostas;
- Justificativa para as ações propostas;
- Monitorização, pelo titular/representante legal, quanto à preocupação de segurança e as ações propostas;
- Marcos para avaliação e relato (incluindo datas esperadas)

### Exemplo:

Problema de segurança 1	Detalhes
Ações propostas	Farmacovigilância rotineira, incluindo análise cumulativa no relatório periódico de segurança
Objetivo das ações propostas	Descreva o objetivo de cada ação, incluindo, um acompanhamento direcionado para identificar e/ou caracterizar determinado risco.
Justificativa para as ações propostas;	Mencione por que a Empresa acredita que as ações propostas são apropriadas
Detalhe de medidas adicionais que podem ser adotadas com base nos resultados dessa ação	Descreva as possíveis consequências dos resultados do estudo, se aplicável
Tipo de estudo e títulos dos Protocolos (anexe o protocolo do (s) estudo (s))	Escreva aqui

## 3. Resumo do Plano de Farmacovigilância

Ao final dessa secção, deverá existir uma tabela-resumo do plano apresentado.

**Exemplo:**

Ações	Marcos/data	Objetivos	Status do estudo
Ação 1			
Ação 2			

**D. PLANO DE MINIMIZAÇÃO DO RISCO**

*Com base nas especificações de segurança o titular de AIM ou seu responsável legal devem avaliar que atividades de minimização de risco são necessárias para cada preocupação de segurança.*

*O plano de minimização de risco (PMR) deve fornecer os detalhes das medidas de minimização de risco que serão levadas a cabo para reduzir os riscos associado a uma determinada preocupação de segurança. Se nenhuma atividade de minimização de risco é proposta então “nenhuma proposta” deve ser escrito nos objetivos.*

*Quando o PMR abrange mais do que um medicamento, esta secção deve ser apresentado em separado para cada medicamento.*

**1. Atividades de minimização de riscos para problema de segurança**

*As atividades de minimização de risco compreendem ações que visam o fornecimento de informações sobre o(s) medicamento(s) e ações relacionadas ao controle do uso do (s) medicamento (s).*

*Para cada preocupação de segurança, as seguintes informações devem ser fornecidas:*

- *Objetivos das atividades de minimização de risco;*
- *Atividades de minimização de risco de rotina;*
- *Atividades de minimização de risco adicional, se algum, objetivos individuais e justificção da sua necessidade;*
- *Fundamento para as atividades propostas;*
- *Ação proposta;*
- *Marcos para a avaliação e notificação;*

*Para as atividades de minimização de risco de rotina, o texto proposto no Resumo das Características do (s) Medicamento (s) (RCM), deve ser fornecido com detalhes de qualquer outras atividades de minimização de risco de rotina proposta para os problemas de segurança. Se o medicamento tem uma ou mais autorizações de comercialização, isto é, em diferentes estados com textos do RCM diferentes, será apropriado discutir as diferenças entre os textos.*

**Exemplo:**

Preocupação de Segurança 1	Detalhes
Atividades rotina de minimização de riscos (ou seja, informações do medicamento, rotulagem e embalagem)	Forneça uma descrição curta do que será colocado no RCM, rotulagem, etc. para minimizar riscos (por exemplo, advertência na secção do RCM de que “deve-se ter cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca, etc.”)
Atividade adicional de minimização de	Escreva aqui o título da atividade

riscos 1 (por exemplo, material educacional ou programas de formação para médicos, farmacêuticos e pacientes, programas de acesso restrito)	
Objetivos das atividades de minimização de risco	Escreva aqui
Justificativas para as atividades propostas	Escreva aqui
Ação proposta	Escreva aqui
Critérios para a avaliação do sucesso	Escreva aqui
Marcos para a avaliação e notificação	Escreva aqui
Etc..	

## 2. Efetividade das atividades de Minimização de Risco

Para todo plano de minimização de risco devem ser desenvolvidas metodologias para avaliar a efetividade das atividades propostas. Os indicadores de efetividade estão relacionados às ações tomadas, portanto, serão específicos para cada plano.

### E. ANEXOS

Anexo 1. Folheto (s) Informativo (s) e o Resumo das Características do (s) Medicamento (s) Atual

Anexo 2. Estado Mundial da Autorização de Comercialização por país (se aplicável). Isto deve incluir:

- Estado Atual das Licenças (aprovado/recusado/em revisão/suspenso/caducado/revogado)
- Data de aprovação/recusa/suspensão/Caducidade/revogação
- Qualquer comentário explanatório

Anexo 3. Sinopse do programa de ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos em curso ou completos, se aplicável

Anexo 4. Proposta de materiais educacionais, se aplicável

Anexo 5. Outros dados de suporte (incluindo materiais de referência)

# ANEXO 2 –

*Relatório Periódico de Segurança*

## Relatório Periódico de Segurança

## Estrutura para a elaboração do Relatório Periódico de Segurança

O RPS deve ser constituído pelas seguintes partes:

Parte I - Página de rosto, incluindo a assinatura do responsável de farmacovigilância

Parte II - Síntese

Parte III - Índice

1. Introdução
2. Situação em relação à autorização de introdução no mercado a nível mundial
3. Medidas tomadas por razões de segurança durante o período abrangido pelo relatório
4. Alterações às informações de referência do medicamento
5. Exposição estimada e padrões de utilização (estimativas do número de pacientes expostos no período. O método deverá ser claramente citado);
6. Tabela-resumo dos dados
7. Resumos dos resultados dos ensaios clínicos durante o período abrangido pelo relatório
8. Resultados dos estudos não intervencionais
9. Informações provenientes de outras fontes e outros ensaios clínicos
10. Síntese dos sinais: novos, em curso ou encerrados
11. Avaliação dos sinais e dos riscos
  - i. Resumos dos problemas de segurança
  - ii. Avaliação dos sinais
  - iii. Avaliação dos riscos e de novas informações
  - iv. Caracterização dos riscos
  - v. Efetividade da Minimização de Risco, se aplicável
12. Avaliação dos benefícios
13. Análise integrada da relação benefício-risco para as indicações autorizadas
  - i. Contexto da relação benefício-risco – Necessidade médica e alternativas importantes
  - ii. Avaliação da análise da relação benefício-risco
14. Conclusões e ações
15. Anexos do relatório periódico de segurança

Descreve-se abaixo as instruções detalhadas para a elaboração do RPS pelo titular de AIM ou seu representante legal.

### Parte I – Pagina de Rosto

*Esta página de rosto tem como objetivo fornecer informações para a identificação do medicamento, da substância ativa, da data de nascimento internacional (DNI), período do relatório, do titular de AIM e do respetivo contacto da farmacovigilância.*

*Esta página deverá conter a assinatura do responsável pela farmacovigilância ou seu representante, assim como o carimbo do Titular de AIM.*

Relatório Periódico de Segurança			
Substância (s) ativa (s)			
Grupo Farmacoterapêutico (código ATC)			
Nome Comercial do (s) medicamento (s) coberto (s) pelo RPS	Titular de AIM	Data de autorização	
Titular de AIM ou representante			
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nome</li><li>▪ Endereço</li><li>▪ Correio eletrónico</li></ul>			
Data de Nascimento Internacional:			
Contato local de Farmacovigilância			
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nome do responsável</li><li>▪ Departamento;</li><li>▪ Endereço;</li><li>▪ Telefone</li><li>▪ Correio eletrónico</li></ul>			
<table border="1"><tr><td>Período do relatório: de &lt;data&gt; á &lt;data&gt;</td></tr></table>			Período do relatório: de <data> á <data>
Período do relatório: de <data> á <data>			
Data do documento: DD-MM-AAA			
Número do relatório:			
Assinatura (responsável pela Farmacovigilância ou seu representante):			

## Parte II - Síntese

*A síntese deverá fornecer um resumo das informações mais importantes no RPS, devendo conter as seguintes informações:*

- *Introdução e período do relatório;*
- *Medicamento (s), classe (s) terapêutica (s), mecanismo (s) de ação, indicação (s), forma (s) farmacêutica (s), dose (s) e via (s) de administração;*
- *Estimativa da exposição cumulativa nos ensaios clínicos;*
- *Intervalo estimado e exposição cumulativa de experiência de comercialização;*
- *Países em que o medicamento está autorizado (tabela);*
- *Resumo da avaliação benefício-risco;*
- *Ações propostas e tomadas por razões de segurança (por exemplo, mudanças significativas nas informações de referência do medicamento ou outras atividades de minimização do risco).*

## Parte III - Índice

### 1. Introdução

*O titular de AIM deve apresentar brevemente o (s) medicamento (s), fazendo também referência ao RPS anterior. A introdução deve conter as seguintes informações:*

- *DNI e o período do relatório;*
- *Medicamento (s), classe terapêutica (s), o mecanismo (s) de ação, indicação autorizada (s), forma (s) farmacêutica (s), dose (s) e via (s) de administração;*
- *Breve descrição da população que está a ser tratada e estudada.*

### 2. Situação em relação à autorização de introdução no mercado a nível mundial

*Esta secção do RPS deve conter uma breve narrativa da AIM a nível mundial, devendo incluir: a DNI, as indicações (s), a (s) dose (s) autorizada (s), e os países autorizados.*

*A lista dos países que possuem AIM do (s) medicamento (s) deve ser apresentada preferencialmente numa tabela e por ordem cronológica de obtenção da AIM.*

### 3. Medidas tomadas por razões de segurança durante o período abrangido pelo relatório

*Esta secção deve conter detalhes de medidas de segurança que foram tomadas durante o período do relatório. Por exemplo:*

- *Suspensão de comercialização;*
- *Indeferimento da renovação da autorização;*
- *Restrições na distribuição;*
- *Suspensão dos ensaios clínicos;*

### 4. Alterações às informações de referência do medicamento

*Esta secção do RPS deve listar todas as alterações significativas feitas às informações de segurança de referência dentro do intervalo de relatório. Tais alterações podem incluir informações relativas às contraindicações, advertências, precauções, reações adversas graves, interações, resultados importantes de ensaios clínicos em curso ou concluídos e informações de estudos não clínicos significativos.*

**5. Exposição estimada e padrões de utilização (estimativas do número de pacientes expostos no intervalo. O método deverá ser claramente citado);**

*Esta secção deve fornecer o número de pacientes expostos ao medicamento durante o período do relatório. Uma explicação detalhada do método utilizado para cálculo deverá ser apresentada. É fundamental que o titular de AIM escolha um dos métodos a seguir, descritos como padrão, para que a série histórica dos seus dados contenha a mesma base de comparação.*

*As medidas de estimativa de exposição (denominador) a serem utilizadas poderão ser as seguintes: paciente-dia, paciente-mês, paciente-ano, dose diária definida, dose diária, número de prescrições, número de doses, ou por unidade posológica disponibilizada no mercado, entre outras.*

**6. Tabelas-resumo dos dados**

*O objetivo desta secção do RPS é apresentar dados de segurança através de tabelas-resumo das reações adversas graves de ensaios clínicos, reações adversas graves e não-graves provenientes da notificação espontânea (incluindo notificações de profissionais de saúde, consumidores, literatura científica, as autoridades competentes (a nível mundial)) e reações adversas graves de estudos não- intervencionais. Apresentações gráficas podem ser utilizadas pelo titular de AIM para ilustrar aspetos específicos dos dados, quando útil, para melhorar a compreensão.*

**7. Resumos dos resultados dos ensaios clínicos durante o período abrangido pelo relatório**

*Esta secção do RPS deve fornecer um resumo dos dados de eficácia e segurança clinicamente importante ocorridos durante os ensaios clínicos patrocinados pelo titular de AIM durante o período do relatório. Quando possível e relevante, os dados classificados por sexo e idade (particularmente pediatria versus adultos), a indicação, a dose e a região devem ser apresentados.*

*Para cada ensaio clínico deverá ser apresentando os seguintes dados:*

- Identificação do estudo (por exemplo, número de protocolo ou outro identificador);*
- Título de estudo (título abreviado do estudo, se for o caso);*
- Tipo de estudo (por exemplo, ensaio clínico randomizado, estudo de coorte, estudo de caso-controle);*
- População estudada, incluindo o país e outros descritores relevantes da população (por exemplo, população pediátrica ou estudo em indivíduos com insuficiência renal);*

- *Início do estudo e as datas de conclusão previstas;*

- *Estado: (exemplo: em curso; concluído)*

## **8. Resultados dos estudos não intervencionais**

*Esta secção deve também resumir as informações de segurança pertinentes ou com potencial impacto para a avaliação do benefício-risco dos estudos não-intervencionais patrocinados pelo titular de AIM disponíveis durante o período do relatório (por exemplo, estudos observacionais, estudos epidemiológicos, programas de vigilância ativa). Deve ser também incluído informações relevantes de estudos de utilização de medicamentos, quando pertinentes para as várias regiões.*

## **9. Informações provenientes de outras fontes e outros ensaios clínicos**

*Esta subsecção do RPS deve resumir as informações relevantes para a avaliação benefício-risco do medicamento obtidas a partir de outras fontes/ensaios clínicos acessíveis ao titular de AIM durante o período do relatório (por exemplo, resultados de meta-análise de ensaios clínicos randomizados, informações de segurança fornecidas por parceiros de codesenvolvimento ou a partir de estudos iniciados por investigadores).*

*Esta secção deve incluir também resumos de relatos presentes na literatura científica e médica, principais resultados de segurança dos ensaios não-clínicos in vivo e in vitro (por exemplo, carcinogenicidade ou estudos imunotoxicidade) em curso ou concluídos durante o período do relatório.*

## **10. Síntese dos sinais: novos, em curso ou encerrados**

*O objetivo desta secção é fornecer uma visão geral dos sinais que foram encerrados (ou seja, cuja avaliação foi concluída), bem como sinais em curso (isto é, sinais que foram submetidos para avaliação até o final do período do relatório).*

*Nesta secção deverá ainda ser incluída uma tabela-resumo de todos os sinais avaliados ou com avaliação em curso, devendo incluir as seguintes informações:*

- *Breve descrição do sinal;*

- *Data em que o titular de AIM tomou conhecimento do sinal;*

- *Estado do sinal no final do período do relatório (avaliado ou com avaliação em curso);*

- *Data em que o sinal foi encerrado, se for o caso;*

- *Fonte do sinal;*

- *Breve resumo dos principais dados;*

- *Planos para uma avaliação mais aprofundada; e*

- *Medidas tomadas ou previstas.*

## **11. Avaliação dos sinais e dos riscos**

*Esta secção deve conter:*

- a) Um resumo dos riscos identificados/potenciais e informações importantes em falta no início do período do relatório;*
- b) A avaliação de todos os sinais encerrados durante o período do relatório;*
- c) A avaliação de novas informações em relação aos riscos potenciais e identificados anteriormente reconhecidos;*
- d) A caracterização atualizada de riscos potenciais e identificados importantes, se for o caso, bem como um resumo da efetividade das atividades de minimização do risco em qualquer país ou região.*

*Esta secção subdivide-se nos seguintes tópicos a serem abordados:*

### ***I. Resumos dos problemas de segurança***

*O objetivo desta subsecção é fornecer um resumo dos problemas de segurança importantes no início do período do relatório em relação a novas informações e avaliações que podem ser feitas. Para medicamentos em que já exista uma especificação de segurança é importante fornecer as seguintes informações de segurança:*

- Riscos identificados;*
- Riscos potenciais e*
- Informação em falta.*

*O resumo das informações em falta deve ter em conta a existência de lacunas críticas de conhecimento para questões de segurança específicas ou populações que utilizam o medicamento.*

### ***II. Avaliação dos sinais***

*Esta subsecção da RPS deve resumir os resultados das avaliações de todos os sinais de segurança que foram encerradas durante o período do relatório. Um sinal de segurança pode ser encerrado ou porque é refutado ou porque foram classificados como risco identificado ou potencial, após a avaliação. As duas principais categorias a serem incluídos nesta subsecção são:*

- 1. Os sinais que após a avaliação, foram refutadas como sendo sinais "falsos" com base na avaliação médica e científica das informações atualmente disponíveis.*
- 2. Os sinais que após a avaliação, foram classificados como um risco identificado ou potencial, incluindo a falta de eficácia.*

*Para ambas as categorias de sinais encerrados, uma descrição sucinta da avaliação de cada sinal deve ser incluída, a fim de descrever claramente a base sobre a qual o sinal foi refutado ou considerado um risco potencial ou identificado pelo titular de AIM.*

### ***III. Avaliação dos riscos e de novas informações***

*Esta subsecção deve fornecer uma avaliação crítica das informações novas relevantes para os riscos reconhecidos anteriormente, e que já não estão incluídos na subsecção “Avaliação do Sinal”.*

*Informações atualizadas sobre um risco anteriormente reconhecido, e que não constituem um sinal devem ser incluídas nesta subsecção. Exemplos deste tipo de informações incluem: a) informações que confirmam um potencial risco como sendo um risco identificado ou b) informações que permitam qualquer caracterização posterior de um risco anteriormente reconhecido.*

*Novas informações podem ser organizadas da seguinte forma;*

- *Novas informações sobre os riscos identificados importantes;*
- *Novas informações sobre outros riscos potenciais não classificados como importante;*
- *Novas informações sobre outros riscos identificados não classificados como importante;*
- *Atualização de informação em falta importante.*

#### **IV. Caracterização dos riscos**

*Esta subsecção deve caracterizar os riscos identificados e potenciais com base em dados cumulativos (não restrito ao período de relatório), e descrever informações em falta.*

*Quando as informações em falta podem constituir um risco importante, este deve ser incluído como um problema segurança. As limitações da base de dados de segurança (em termos de número de pacientes estudados, a exposição cumulativa ou uso a longo prazo, etc.) devem ser discutidas.*

*Para RPS de medicamentos com várias indicações, formas farmacêuticas e vias de administração, onde pode haver diferenças significativas nos riscos identificados e potenciais será oportuno apresentar os riscos por indicação, forma farmacêutica ou via de administração.*

#### **V. Efetividade da Minimização de Risco, se aplicável**

*Esta subsecção deve apresentar os resultados da avaliação da efetividade das atividades de minimização relevantes para a avaliação benefício-risco.*

## **12. Avaliação dos benefícios**

*Esta secção da RPS resume as informações tanto sobre a eficácia como a efetividade do medicamento no início do período do relatório, fornecendo a base para a avaliação do benefício.*

*Esta informação deve estar relacionada com a (s) indicação (ões) autorizada (s) do medicamento presente nas informações de referência.*

*No caso de o medicamento ter várias indicações, populações e/ou vias de administração, o benefício deve ser caracterizado separadamente com base nesses fatores, quando relevantes.*

*Deverão também ser integradas nesta subsecção informações iniciais sobre o benefício do medicamento, bem como novas informações sobre o benefício disponíveis durante o período do relatório, para as indicações autorizadas.*

### **13. Análise integrada da relação benefício-risco para as indicações autorizadas**

*O titular de AIM deve fornecer nesta secção uma avaliação global do benefício e risco do medicamento tal como utilizado na prática clínica.*

*Esta secção subdivide-se nos seguintes tópicos a serem abordados:*

#### ***i. Contexto da relação benefício-risco – Necessidade médica e alternativas importantes***

*Esta subsecção do RPS deve apresentar uma breve descrição da necessidade médica do medicamento nas indicações autorizadas, bem como um resumo das alternativas (médico, cirúrgico ou outro; inclusive sem tratamento).*

#### ***ii. Avaliação da análise da relação benefício-risco***

*A relação benefício-risco é específica para uma indicação e população. Portanto, para medicamentos autorizados para mais de uma indicação, a relação benefício-risco deve ser avaliada e apresentada individualmente para cada indicação. Se existirem diferenças importantes na relação benefício-risco entre populações dentro de uma indicação, a avaliação do benefício-risco deve ser apresentada por população, se possível.*

*A avaliação do benefício-risco deve ser apresentada e discutida de uma forma que facilita a comparação de riscos e benefícios. Deve ser também apresentada uma explicação clara da metodologia e fundamentação utilizada para desenvolver a avaliação benefício-risco (assunções; considerações económicas, etc.).*

### **14. Conclusões e ações**

*A conclusão deve:*

- Indicar que dados de segurança não estão de acordo com a experiência prévia cumulativa e/ou com a informação de referência do medicamento;*
- Especificar e justificar qualquer ação recomendada ou iniciada;*
- Alterações dos textos de RCM/FI.*
- Indicar qualquer alteração do perfil benefício/risco dos medicamentos sob análise.*

### **15. Anexos do relatório periódico de segurança**

*Devem ser listadas as fontes de informação utilizadas para a elaboração do relatório.*

## SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS

Guia para a Identificação e Notificação de Reações Adversas e Problemas Relacionados  
com Medicamentos

**Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!**

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## INTRODUÇÃO

A história da farmacovigilância a nível mundial remonta a 1961-1962, no que ficou conhecido como a “tragédia da talidomida”. A talidomida foi aprovada em 1957 como um hipnótico e antiemético seguro e eficaz e rapidamente se tornou popular para tratar náuseas e vômitos associados ao início da gravidez. Alguns anos mais tarde, o medicamento viria a demonstrar ser um potente teratogénico humano, causando focomelia (malformação dos membros) em mais de 10.000 crianças, nos países em que era amplamente utilizado.

Perante esta pandemia iatrogénica, em 1966, durante a 19ª Assembleia Mundial da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi apresentado um programa de investigação e ensino sobre a segurança e eficácia dos medicamentos. Dois anos depois, foi criado o Centro de Monitorização de Medicamentos da OMS, atualmente designado por Uppsala Monitoring Centre, (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring), sediado na Suécia. Cabo Verde integrou o programa em 2012, através da ARFA, como o 110º membro efetivo.

A ARFA assume assim, de acordo com os Estatutos aprovados pelo Decreto-lei nº 22/2013, de 31 de maio, a competência de, em articulação com o Ministério da Saúde, coordenar o funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância. Estabelece assim o funcionamento do Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) que tem a responsabilidade de recolher e analisar as notificações, e reencaminhá-las ao UMC, bem como manter informado os profissionais de saúde e todos outros intervenientes sobre questões relacionadas com a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Desde 2010, as atividades de farmacovigilância vêm sendo intensificadas e estendidas, de modo a abranger todas as ilhas do país. O objetivo é aumentar o número, a qualidade e a periodicidade de notificações espontâneas de modo a permitir a geração de sinais e a adoção de medidas que promovam maior a segurança da população cabo-verdiana na utilização de medicamentos.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## GLOSSÁRIO

**Abuso de medicamentos:** a utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos, associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas;

**Alertas:** instrumento de divulgação de informação urgente de segurança ou de qualidade que obriga à implementação urgente de medidas;

**Avaliação benefício-risco:** avaliação dos efeitos terapêuticos positivos (benéficos) de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo;

**Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF):** centro único, reconhecido pelo Governo de um país, com conhecimento clínico e científico para recolher, analisar e orientar toda a informação relacionada com a segurança de medicamentos;

**Circular informativa:** instrumento de divulgação de toda a informação de segurança ou informação sobre medidas de segurança, não classificada como urgente, a implementar ou implementadas pelo CNF.

**Erros de Medicação:** qualquer erro não intencional que ocorra na prescrição, dispensa ou administração de um medicamento que resulte ou possa resultar em danos para o doente;

**Exposição ocupacional:** referente a exposição a um medicamento como resultado da ocupação profissional;

**Farmacovigilância:** é a ciência e as atividades que se relacionam com a deteção, a avaliação, a compreensão e a prevenção das reações adversas ou de qualquer problema que se relacione com medicamentos;

**Medicamento:** toda a substância ou associação de substâncias, destinada a ser administrada ao homem no tratamento ou prevenção das doenças e dos seus sintomas, na restauração, correção ou modificação das funções fisiológicas, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica ou ainda com vista a estabelecer um diagnóstico médico;

**Mau uso:** referente a situações em que o medicamento é utilizado fora do âmbito da informação autorizada, de forma intencional e inapropriada;

**Medida de segurança:** instrumento legal que o CNF pode entender implementar, sempre que a relação benefício-risco de um medicamento se altere desfavoravelmente, de forma a proteger a saúde pública. Reflete a gravidade do problema de segurança e a sua avaliação, sendo o resultado da tomada de decisão. Compreende designadamente a

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

revogação ou a suspensão de AIM, medidas urgentes de segurança e comunicação destas medidas ao público;

**Notificação:** comunicação da ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamentos ou de problemas relacionados com medicamentos pelos profissionais de saúde, titulares de AIM, operadores do setor e utentes;

**Problemas relacionados com medicamentos (PRM):** situação em que o processo de uso de medicamentos causa, ou pode causar, o aparecimento de um resultado clínico negativo associado ao uso de medicamento;

**Profissionais de saúde:** pessoas habilitadas a prescrever, dispensar, administrar medicamentos ou a prestar cuidados de saúde.

**Reação adversa a medicamentos (RAM):** uma reação nociva a um medicamento. Inclui as reações que decorrem da utilização dos medicamentos dentro ou fora dos termos da autorização de introdução no mercado – sobredosagem, uso fora das indicações, erros de medicação, utilização indevida ou abusiva – ou devido a exposição ocupacional;

**Reação adversa grave:** qualquer reação adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, requeira a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização, conduza a incapacidade persistente ou significativa ou resulte em anomalia congénita;

**Reação adversa inesperada:** qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências seja incompatível com os dados constantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo;

**Sinal:** informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo a relação anteriormente desconhecida ou incompletamente documentada;

**Sobredosagem:** referente à administração ou toma de uma quantidade do medicamento que está acima da dose recomendada de acordo com a informação autorizada do medicamento;

**Utente:** para efeitos de notificação de suspeitas de reações adversas, é a pessoa que não sendo profissional de saúde, pode ser um doente, amigo, familiar ou prestador de cuidados de um doente;

**Utilização fora das indicações:** referente a situações em que o medicamento é utilizado, de forma intencional, para uma indicação que não esteja autorizada, de acordo com a informação do medicamento.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA

Os medicamentos constituem um dos principais recursos de saúde das populações na prevenção e luta contra a doença, bem como na promoção da qualidade de vida. Contudo, por mais comuns que sejam as suas indicações terapêuticas, estes podem causar reações adversas, por vezes graves.

Na verdade, as informações de segurança obtidas durante a fase de desenvolvimento do medicamento são, inevitavelmente, incompletas, porque:

- Os ensaios não clínicos, realizados em animais, são insuficientes para prever a segurança em humanos pela dificuldade de extrapolação de dados entre seres vivos com fisiologias diferentes;
- Os ensaios clínicos abrangem um número limitado de pessoas, que obedecem a critérios de inclusão específicos e durante um determinado espaço de tempo, o que aumenta o viés dos resultados obtidos;
- As informações sobre reações adversas raras mas graves, toxicidade crónica, uso em grupos especiais (como crianças, grávidas, idosos) e interações medicamentosas são incompletas ou não estão disponíveis.

Assim, como consequência de informações limitadas antes da sua comercialização, o risco iatrogénico dos medicamentos tem tido um impacto significativo tanto na saúde das populações como na economia dos países e no desenvolvimento sustentável dos sistemas de saúde.

### **Magnitude e Relevância**

A atual magnitude das RAMs na sociedade não é totalmente conhecida. Contudo, nos últimos 30 anos vários estudos relacionados com a admissão hospitalar têm sido publicados. Atualmente, estima-se que entre 6 a 7% de todas as admissões hospitalares sejam devidas a RAMs. Nos Estados Unidos da América (E.U.A.), por exemplo, estima-se que essas RAM's estão entre a 4ª e a 6ª maiores causas de mortalidade, à frente da diabetes mellitus e dos acidentes rodoviários.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## **Custo das RAMs para o Sistema de Saúde**

Durante as últimas décadas, tem sido demonstrando que a morbidade e mortalidade devidas ao uso de medicamentos constituem problemas para a saúde e para a economia. Atualmente, estima-se que as RAMs sejam responsáveis por um aumento médio de 2 dias no tempo de internamento dos doentes, sendo o gasto para tratamento de complicações decorrentes do uso de medicamentos ronda os 15 a 20% do orçamento dos hospitais.

A importância da monitorização da segurança dos medicamentos é evidente, sendo extremamente essencial para todos os países, na medida em que:

- Os dados obtidos num país podem não ser relevantes para outro;
- A identificação de um problema sem a sua documentação não fornece evidência concreta para ações futuras.

## **Vantagens da Notificação Espontânea**

Podem ser necessários vários anos para se identificar uma reação adversa associado a um medicamento em particular. Assim sendo, a notificação voluntária de reações adversas ou de problemas relacionados com medicamentos permite assegurar a monitorização do perfil de benefício-risco de um determinado medicamento para cada população, salvaguardando alterações na natureza e severidade de ocorrência de RAMs.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

A tabela infra apresenta algumas medidas de segurança desencadeadas graças a notificação espontânea de RAMs.

Medicamento	Ação Regulamentar	Motivo para a acção tomada	Ano
<b>Clopidogrel e Repaglinida</b>	Contraindicação da utilização concomitante	Diminuição significativa dos níveis sanguíneos de glicose, (hipoglicemia)	2015
<b>Calcitonina</b>	Retirada do Mercado	Risco aumentado de neoplasia com a utilização prolongada	2013
<b>Rosiglitazona</b>	Retirada do Mercado	Aumento do risco de doença isquémica cardíaca	2010
<b>Nimesulida</b>	Retirada do Mercado	Problemas hepáticos	2007
<b>Cloridrato de Prometazina</b>	Restrição de uso em crianças com idade inferior a 2 anos	Depressão respiratória	2006

#### TIPOS DE REAÇÕES ADVERSAS

**Tipo A (Aumentado):** relacionada com um efeito farmacológico aumentado do medicamento. É comum, geralmente previsível, proporcional à dose e apresenta baixa mortalidade. *Ex: hemorragia por varfarina.*

**Tipo B (Bizarro):** não relacionada com um efeito farmacológico do medicamento. É geralmente inesperada e apresenta alta taxa de mortalidade: *Ex: hipersensibilidade à penicilina.*

**Tipo C (Crónico):** relacionada ao efeito cumulativo do medicamento. *Ex: supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal por corticosteróides.*

**Tipo D (atraso, do inglês Delayed):** ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento. *Ex: adenocarcinoma associado ao dietilelbestrol.*

**Tipo E (fim do uso, do inglês End-of-use):** Ocorre logo após a suspensão do medicamento. *Ex: síndrome de abstinência a opiáceos.*

**Tipo F (Falha Terapêutica):** ausência do efeito terapêutico, frequentemente causado por interação de medicamentos. *Ex: dosagem inadequada de anticoncepcional oral, principalmente quando utilizados indutores enzimáticos.*

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

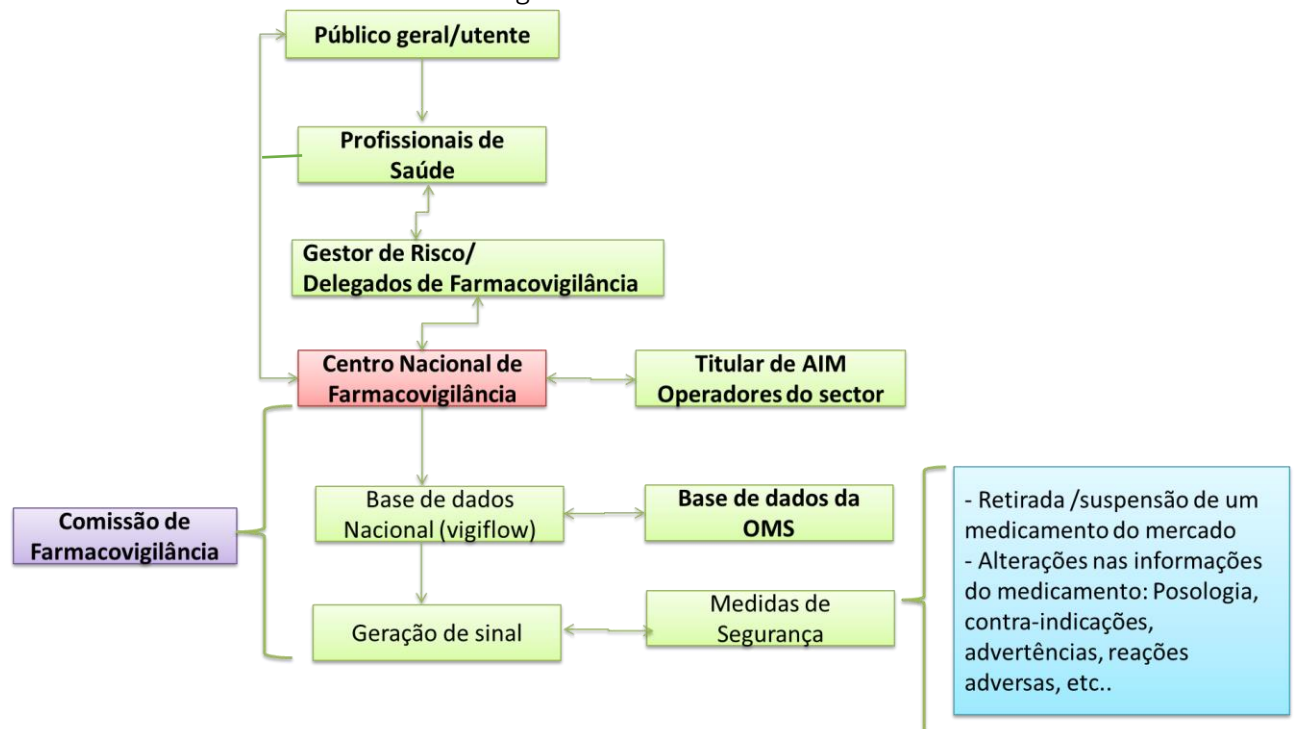
### Farmacovigilância em Cabo Verde...Porquê?

As informações sobre RAMs recebidas por outros países podem não ser relevantes para Cabo Verde na medida em que diferenças genéticas, hábitos e costumes, padrões de doenças, práticas de prescrição e o uso concomitante de plantas tradicionais, podem ter impacto no metabolismo do medicamento, bem como na natureza e intensidade das RAMs. Além disso, o potencial para reações adversas é elevado devido à automedicação, à aquisição de medicamentos fora dos canais legais de comercialização e a possíveis interações devido ao uso concomitante de plantas tradicionais.

Assim sendo, a farmacovigilância auxilia na recolha de informações sobre a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, de modo a melhor sustentar as decisões regulamentares.

### Circuito da Notificação em Cabo Verde

O diagrama infra apresenta o circuito da notificação a ser seguido pelos vários intervenientes do sistema de farmacovigilância.



Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## **Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF)**

O CNF, em coordenação com os órgãos competentes do Ministério da Saúde, gere e supervisiona o SNF, elaborando as normas e orientações técnicas a que deve obedecer a atividade de farmacovigilância. Compete ao CNF no âmbito das suas atividades de gestão e supervisão, designadamente:

- a) Coordenar a articulação, funcionamento e fluxo de informação entre os integrantes do SNF;
- b) Regulamentar e estabelecer as normas necessárias ao funcionamento do SNF, nomeadamente as Boas Práticas de Farmacovigilância, elaboração de planos de gestão e minimização de risco e de relatórios periódicos de segurança;
- c) Recolher, analisar e orientar toda a informação relacionada com a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos;
- d) Decidir sobre as medidas necessárias face a avaliação efetuada, mediante parecer da Comissão Nacional de Farmacovigilância, sem prejuízo da implementação de medidas urgentes;
- e) Divulgar informação relativa à segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos;

## **Comissão Nacional de Farmacovigilância**

A Comissão Nacional de Farmacovigilância é o órgão consultivo do SNF em matéria de farmacovigilância, com funções de assessoria e emissão de pareceres técnico-científicos sobre questões de segurança, eficácia e qualidade relevantes, contribuindo para a tomada de decisões fundamentadas por parte do CNF.

Integram a Comissão Nacional de Farmacovigilância:

- a) Um representante do CNF;
- b) Um representante do Ministério da Saúde responsável pelas políticas da área do medicamento;
- c) Um representante do Ministério da Saúde responsável pelas políticas de saúde;
- d) Um representante dos hospitais centrais; e
- e) Um representante dos gestores de riscos

Sempre que se justificar, podem ser convidados outros especialistas, em função da matéria em análise, para participar nas reuniões da comissão.

## **Gestor de Risco da Instituição**

Profissional de saúde indigitado pelo responsável da estrutura de saúde à que representa, cuja principal função é promover as atividades farmacovigilância na instituição. Em função da complexidade do Centro de Gestão de risco poderá ser indigitada uma equipa de gestão de risco.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

O gestor de risco da instituição é responsável por:

- a) Recolher e validar notificações de suspeitas de problemas de segurança, de eficácia e de qualidade de medicamentos;
- b) Formar e sensibilizar profissionais de saúde;
- c) Colaborar na análise das notificações conforme protocolo;
- d) Enviar as notificações ao CNF

### **Centros de Gestão de Riscos**

São considerados Centros de Gestão de Riscos instituições de saúde pertencentes ao SNS que preencham os requisitos para assumir as seguintes competências:

- a) Recolher e validar notificações de suspeitas de RAMs e de PRMs;
- b) Efetuar análise e avaliação das notificações;
- c) Formar e sensibilizar profissionais de saúde;
- d) Colaborar na análise das notificações conforme protocolo;
- e) Enviar as notificações ao CNF;
- f) Integrar a Comissão Nacional de Farmacovigilância;
- g) Colaborar com o CNF na implementação e divulgação de medidas de segurança determinadas por este órgão;
- h) Prever atividades no âmbito da farmacovigilância.

Cada Centro de Gestão de Risco indigita um profissional de saúde, para assumir as funções de Gestor de Risco e promover a articulação entre os profissionais de saúde dessa estrutura em matéria de farmacovigilância.

Em função da complexidade do Centro de Gestão de Risco poderá ser indigitada, pelo gestor da instituição, uma Equipa de Gestão de Risco cuja articulação com o CNF estará prevista em protocolo.

### **Titulares de AIM/Operadores do setor**

O titular de AIM/operador do sector deve:

- a) Instituir um procedimento de farmacovigilância de acordo com as normas estabelecidas pelo CNF e indigitar o técnico responsável pela farmacovigilância;
- b) Enviar ao CNF todas as notificações de RAM e de problemas relacionados com medicamentos que tome conhecimento;
- c) Articular com o CNF na implementação de medidas de segurança determinadas por aquele órgão;
- d) Colaborar na divulgação das medidas de segurança estatuídas pelo CNF;

### **Delegados de Farmacovigilância (DgFV)**

Os Delegados de Farmacovigilância são profissionais de saúde que voluntariamente colaboram com o CNF.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## **Profissionais de saúde**

Os profissionais de saúde devem comunicar, tão rápido quanto possível, ao CNF, ao Centro de Gestão de Risco ou aos Delegados de Farmacovigilância, suspeitas de problemas de qualidade, de segurança e de eficácia de medicamentos de que tomem conhecimento.

## **GUIA PARA A NOTIFICAÇÃO DE RAMs/PRMs**

*Quem, o quê, quando e como notificar*

### **Quem deve notificar?**

Todos os profissionais de saúde, incluindo médicos, farmacêuticos, enfermeiros, dentistas, psicólogos, técnicos de laboratórios e de diagnóstico, devem notificar todas as suspeitas de RAMs ou de outros problemas com medicamentos.

Os utentes são também encorajados a notificar todas as RAMs ou outros problemas com medicamentos.

A notificação de RAMs é obrigatória para os titulares de AIM, importadores e distribuidores.

Toda a notificação recebida pelo CNF é mantida estritamente confidencial.

### **O que notificar?**

Todas as suspeitas de RAMs que envolvam as seguintes situações:

- Novos medicamentos, novas combinações, novas formas farmacêuticas disponíveis em Cabo Verde;
- RAMs graves a um medicamento, independente de serem esperadas ou inesperadas.
- Aumento da frequência de uma reação adversa
- RAMs que não sejam consistentes com as informações do Resumo de Características de Medicamentos (RCM) ou Folheto Informativo (FI);
- Falha terapêutica inesperada.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

Devem ser notificadas as RAMs que resultem da sobredosagem ou de erros de medicação, do abuso ou do mau uso do medicamento, bem como os que resultam do uso do medicamento fora das indicações terapêuticas ou da exposição ocupacional.

Suspeitas de problemas de qualidade ou outros problemas com os medicamentos caracterizam-se como PRMs pelo que também devem ser notificadas, mesmo que desconhecido se terá provocado dano ao utente.

Para ser considerada válida, a notificação deverá conter as seguintes informações mínimas obrigatórias:

1. **Informação do Utente:** nome e apelido da pessoa que sofreu a reação adversa ou as suas iniciais; o sexo, a idade ou a data de nascimento.
2. **Informação do Medicamento (inclui vacinas e meios de contraste):**
  - **Para reações adversas provocadas por medicamentos:** o nome do medicamento e a dosagem. É desejável informação sobre o fabricante, o número do lote, a validade, a data de início e fim do uso do medicamento, bem como o motivo pelo qual o medicamento foi utilizado.
  - **Para problemas de qualidade com medicamentos:** deverá identificar apenas as informações sobre o medicamento presentes na embalagem.
3. **Descrição da reação adversa a Medicamentos:/Problemas de Qualidade:** descrição do sintoma indesejável causado pelo medicamento ou o problema de qualidade do medicamento. É desejável informação sobre a data de início e de fim e se foi necessária alguma medida de intervenção para tratar a RAM e informação sobre nova administração do mesmo medicamento, caso existam.
4. **Dados do Notificador:** nome, profissão e o contato, preferencialmente telefone/correio eletrónico.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## Quando Notificar?

A notificação ao CNF poderá ser feita de forma urgente ou não.

As notificações urgentes devem ser feitas imediatamente após a ocorrência ou, o mais tardar, 7 dias após o seu conhecimento. Este procedimento deve ser feito para:

- Todas as RAMs graves: qualquer reação que causa a morte, põe a vida em risco, causa ou prolonga hospitalização, resulta em incapacidade persistente ou significativa e causa malformação/anomalia congénita.

Todas as outras reações adversas que não se classificam como graves devem ser notificadas num período de 15 dias.

## Como notificar?

Todas as suspeitas de reações adversas ou de problemas relacionados com medicamentos devem ser notificadas ao CNF.

A notificação deve ser feita através do preenchimento do formulário (em anexo) disponível nos seguintes locais:

- Instalações da ARFA
- Farmácias
- Estruturas públicas e privadas de saúde
- Website da ARFA, [www.arfa.cv](http://www.arfa.cv)

As notificações poderão ser enviadas por correio (a partir de envelopes pré-pagos), fax (2624970) ou email ([fv@arfa.gov.cv](mailto:fv@arfa.gov.cv)).

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## O que acontece à notificação enviada?

As notificações de RAMs enviadas ao CNF são processadas no seguinte modo:

- Confirmação da receção
- Entrada na base de dados nacional (Vigiflow)
- Avaliação de causalidade
- Comunicação e feedback ao notificador
- Submissão da notificação à base de dados da OMS (UMC)

As informações obtidas a partir das notificações enviadas ao CNF podem resultar em medidas visando garantir a segurança do utente e promover o uso racional dos medicamentos. Estas medidas são divulgadas por meio de alertas e circulares informativas e incluem:

- Alterações nas informações de segurança previstas no resumo de características do medicamento ou folheto informativo, nomeadamente indicações, posologia, contraindicações, advertências e reações adversas
- Retirada ou suspensão de um medicamento do mercado;
- Outras informações de segurança.

Para além destas medidas de segurança, o CNF poderá utilizar as informações das notificações recebidas para elaborar estudos específicos e campanhas destinadas à informação dos utentes e profissionais de saúde.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## RECOMENDAÇÕES PARA A NOTIFICAÇÃO DE RAMs

### Diagnóstico de RAMs

As RAMs manifestam-se, na maior parte dos casos, com sintomatologia semelhante às doenças comuns e são, por isso, difíceis de identificar. Desta forma, a lista que se segue serve como guia para o diagnóstico diferencial de RAMs:

1. Assegurar que o utente utilizou de facto um medicamento;
2. Verificar se a reação iniciou-se após a utilização do medicamento e não antes (a interpelação aqui será essencial para determinar se os sintomas estavam presentes antes ou depois da utilização do medicamento);
3. Determinar o intervalo de tempo entre o início do tratamento e o início da reação;
4. Avaliar a evolução da reação após a suspensão ou alteração da terapêutica inicial;
5. Analisar causas alternativas (outras para além do medicamento) que poderiam causar a reação;
6. Utilizar a literatura disponível e a história do utente para concluir a avaliação sobre o caso;
7. Considerar reintrodução com a devida atenção a questões éticas.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## PREVENÇÃO DE RAMS

1. Evitar a polimedicação sempre que possível
2. Procurar conhecer bem o medicamento
3. Não alterar a terapêutica de um medicamento conhecido com o qual tem resultados para outro medicamento que não lhe é muito familiar apenas por ser mais recente.
4. Utilizar livros ou outras referências que fornecem informações sobre RAMs e interações (duvida se não fere susceptibilidade....)
5. Tomar especial atenção na prescrição, dispensa e administração de medicamentos que apresentam várias interações conhecidas (ex: anticoagulantes, hipoglicémicos e medicamentos que afetam o sistema nervoso central)
6. Ficar atento às interações dos medicamentos com alimentos, álcool e plantas medicinais;
7. Rever regularmente todos os medicamentos utilizados pelo utente, tendo especial atenção aos medicamentos de venda livre e medicamentos tradicionais;
8. Ser particularmente cuidadoso quando prescreve, dispensa ou administra medicamentos a crianças, idosos, grávidas e doentes com problemas renais e hepáticos;
9. Se o utente apresentar sinais ou sintomas não explicáveis pela doença, considerar a ocorrência de reações adversas;
10. Se suspeitar de reação adversa, considerar a suspensão do medicamento ou a redução da dose, e assim que possível, notificar o caso ao CNF ou ao gestor de risco da sua instituição.

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## Gestão de RAMs

- O medicamento suspeito de causar a reação deve ser suspenso, especialmente se a reação for grave. Ex: choque anafilático
- Em casos menos graves, a decisão de suspender o medicamento deverá ser baseada na avaliação do prescritor, bem como na vontade do utente
- Se vários medicamentos estão a ser utilizados pelo utente, suspender primeiro o medicamento com mais probabilidade de estar a causar a reação adversa;
- Se a reação for dose-dependente, considerar a redução da dose;
- Se o medicamento que está a causar a reação adversa for indispensável para o utente, providenciar o alívio dos sintomas, enquanto o medicamento é mantido.

## AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE

De modo a avaliar a possibilidade de um medicamento ser responsável pelo aparecimento de uma determinada reação adversa, o CNF utiliza o algoritmo de causalidade desenvolvido por *Naranjo et al.* A aplicação deste algoritmo, permite obter uma pontuação, cujo resultado se encontra agrupado em categorias definidas pela OMS.

As categorias são definidas nos seguintes graus de probabilidade:

### Definitiva (certa)

- Sequência temporal
- Reação típica
- Desaparece com interrupção
- Não explicada pela doença ou outra terapêutica
- Recidiva após reintrodução

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

### **Provável**

- Sequência temporal
- Reação típica
- Desaparece com interrupção
- Não explicada por doença de base ou terapêutica concomitante

### **Possível**

- Sequência temporal
- Reação típica
- Desaparece com interrupção
- Não se pode excluir que resulte da doença de base ou medicação concomitante

### **Improvável**

- A relação no tempo torna-o improvável
- Efeito não descrito
- Relação causa efeito mal definida

### **Condicional**

- Mais informações são necessárias
- Dados adicionais em avaliação

### **Não classificável**

- Não há dados suficientes ou são contraditórios
- Não é possível estabelecer imputabilidade

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

---

*CONSELHOS ACERCA DA NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA:*

---

**Notifique reações adversas com:**

- Medicamentos (inclui vacinas)
- Produtos tradicionais/à base de plantas

**Notifique problemas de qualidade como:**

- Alteração do aspeto
- Suspeita de contaminação
- Falhas terapêuticas
- Rotulagem inadequada

**Informação Desejável:** Além das informações mínimas (identificação do doente; medicamento suspeito; descrição do caso e sua identificação), deverá fornecer sempre que possível:

- **Informações de outros medicamentos que o doente esteja a utilizar;**
- **Informações sobre comorbilidades do doente;**
- **História médica de reação semelhante ao mesmo medicamento ou similares;**
- **Informações sobre a evolução do caso.**

**No entanto, Notifique mesmo se:**

- Não tem certeza de que foi o medicamento que causou a reação.
- Não tem todos os detalhes.

**Confidencialidade:** A sua identidade e a do doente serão mantidas estritamente confidenciais. O seu contributo para o programa de monitorização da segurança será muito apreciado. As informações enviadas irão contribuir para melhorar a segurança dos medicamentos em Cabo Verde!

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## Referências Bibliográficas

Lundkvist J., Jönsson B., (2004) Pharmacoeconomics of adverse drug reactions; review article. *Fundamental & Clinical Pharmacology*

Emma C. Davies et al, (2007). Adverse Drug Reactions in Hospitals: A Narrative Review. *Current Drug Safety*

*Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach*, 6th Ed. Edited by DiPiro et al. MCGRAW-HILL Medical Publishing Division

INFARMED. Farmacovigilância em Portugal, 2003

Health Action International (HAI) Europe. Pharmacovigilance: Understanding and preventing adverse effects from medicines

OMS 2002: Safety of Medicines, A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action, OMS

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000

Não Precisa ter certeza...Basta suspeitar... Notifique!

## GUIA PARA USO CORRETO DOS MEDICAMENTOS

### 1. O MEDICAMENTO

Os medicamentos tiveram origem nas ervas e plantas, mas com o desenvolvimento da ciência e estudo das propriedades das substâncias descobertas pelo homem, a produção de medicamentos evoluiu de tal modo que hoje, grande parte dos medicamentos é sintetizada em laboratório.

#### [O que é um medicamento?]

O **medicamento** é um produto que contém na sua composição, substâncias químicas "**especiais**" destinadas a tratar, diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas produzidas sob rigoroso controlo técnico, em laboratórios especializados.

São estas substâncias especiais que dão ao medicamento o seu efeito e que fazem com que o seu uso deva ser acompanhado pelo Profissional de Saúde e pelas Autoridades como a ARFA.

#### [Como se apresentam os medicamentos?]

Os medicamentos existem em diferentes formas físicas, nomeadamente sob a forma de comprimidos, capsulas, pós, xaropes, gotas, injetáveis, pomadas, suspensões, aerossóis e supositórios, a fim de possibilitar o seu uso pelo consumidor.

Os medicamentos entram em contacto com o organismo por diversas vias, como por exemplo pela via oral (ou seja pela boca ou debaixo da língua), pelo nariz, pelo sangue (como os injectáveis), pode ser também uma pela aplicação na pele (como uma pomada), ou nos olhos (com gotas específicas), e ainda os supositórios pela via retal. Cada uma destas vias é indicada para uma situação específica, apresentando vantagens e desvantagens.

### [Para que servem os medicamentos?]

Os medicamentos servem para:

- Aliviar os sintomas: diminuem ou eliminam sintomas mas não atuam nas suas causas (dor, febre, tosse, vômitos, náuseas, ansiedade, etc);
- Curar doenças: eliminam as causas de determinada doença, como por exemplo: antibióticos que atuam na cura das infecções;
- Prevenção das doenças: ajudam o organismo a se proteger de determinadas doenças, como por exemplo as vacinas.
- Diagnóstico das doenças: ajudam na detecção de determinadas doenças, além de avaliar o funcionamento de órgãos, como por exemplo os medicamentos utilizados no diagnóstico radiológico.

Mas para além dos benefícios, o uso de medicamento também apresenta riscos. Assim o Racional de Medicamentos é importante porque ajuda a minimizar os efeitos indesejáveis dos medicamentos, enquanto maximiza os benefícios da sua utilização.

### [O que significa uso Racional dos medicamentos?]

O termo Uso racional – Correto – do Medicamento surgiu em 1985, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como uso racional, *“as situações em que o doente recebe a terapêutica adequada à sua situação clínica, na dose adequada, durante o período de tempo adequado e ao menor custo para o paciente e para a comunidade.*

**ISTO é:** Ao utilizar o medicamento correto e de origem conhecida, de acordo com a orientação médica e farmacêutica, nos horários e nas quantidades especificadas no folheto informativo, estará a utilizar de forma correta o seu medicamento.

**Mensagem:** Os medicamentos são fundamentais para **diagnosticar**, **prevenir** e **curar** doenças. Porém, quando utilizados de maneira incorreta podem provocar sérios danos a sua saúde.

## 2. QUALIDADE, SEGURANÇA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

Apesar dos **benefícios** que os medicamentos oferecem este não são isentos de risco, o que faz com que a introdução de um medicamento novo no mercado esteja sujeito à normas rígidas visando comprovar a sua **Qualidade, Eficácia e Segurança**.

**[O que significa medicamentos Seguros, Eficazes e de Qualidade?]**

- A eficácia do medicamento significa que o medicamento cumpre o efeito para o qual se destina.
- A segurança do medicamento significa, por sua vez, que os benefícios que o medicamento oferece são superiores aos riscos ou efeitos indesejados.
- A qualidade do medicamento significa que foram cumpridas todos os requisitos necessários para o seu correcto desenvolvimento e fabrico

**[E com os medicamentos genéricos também são garantidos todos estes requisitos?]**

Sim. Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dose e indicação terapêutica que o medicamento original e de marca, que serviu de referência. São considerados genéricos porque são designados pelo nome genérico da substância ativa que compõem o medicamento, e não pela marca.

**[Como identificar um medicamento genérico?]**

Normalmente as embalagens dos medicamentos genéricos, apresentam a sigla MG ou G (significando medicamento genérico). No exterior das embalagens de um medicamento genérico estão inseridos o nome da substância ativa e informações sobre o nome do fabricante ou laboratório, dosagem, quantidade, data de validade e código do medicamento.

**[Porque que os medicamentos genéricos custam menos que os medicamentos de marca?]**

Porque na sua comercialização, não estão incluídos os custos da pesquisa, desenvolvimento e marketing. O preço final do medicamento fica portanto significativamente mais barato.

[Os medicamentos genéricos são tão eficazes e seguros no tratamento como os de marca? ]

SIM, porque antes de serem comercializados, devem demonstrar que são equivalentes aos medicamentos de marca no tratamento da doença.

### 3. A AUTOMEDICAÇÃO

[O que é a automedicação?]

A automedicação consiste na utilização de medicamentos para tratar doenças e sintomas reconhecidos ou diagnosticados por conta própria. Também constitui automedicação a modificação do tratamento prescrito pelo médico, a alteração do medicamento prescrito, sua utilização de forma irregular, ou simplesmente o seu abandono.

Esta prática é realizada por grande parte da população a nível mundial, como um dos elementos do autocuidado, contudo a prática não responsável pode ter consequências devastadoras.

A automedicação pode:

- Agravar doenças;
- Disfarçar sintomas;
- Provocar resistência das infecções e dificultar a sua cura;
- Causar interação com outros medicamentos, alimentos e bebidas;
- Não fazer efeito

[O que significa resistência das infecções?]

Tomando um caso conhecido a título de exemplo – os antibióticos –, observa-se que a resistência a estes medicamentos, ocorre quando perdem a capacidade de controlar o crescimento ou morte das bactérias responsáveis pela doença. Uma bactéria é considerada resistente a determinado antibiótico quando continua a multiplicar-se na presença de níveis terapêuticos desse antibiótico, ou seja neutralizam o efeito do medicamento.

Em geral, quanto mais for utilizado um antibiótico específico, maior é o risco de emergência e propagação da resistência contra ele, tornando assim o medicamento cada vez mais inútil.

Qualquer medicamento, quando utilizado de forma não responsável pode prejudicar ou agravar o seu estado de saúde.

- Um medicamento receitado para outra pessoa nem sempre serve para si.
- Um amigo ou vizinho, mesmo agindo de boa-fé, jamais pode substituir o seu médico ou farmacêutico.
- Um medicamento que já lhe foi receitado anteriormente, pode não lhe trazer bons resultados

#### **4. CUIDADOS NA COMPRA**

Adquirir ou tomar correctamente um medicamento, pressupõe alguns cuidados que você, consumidor, deve ter na sua compra.

##### **[Onde devo comprar os medicamentos?]**

Em Cabo Verde, a venda de medicamentos faz-se exclusivamente nas farmácias e Postos de Venda de Medicamentos devidamente autorizados. Por isso, evite comprar medicamentos fora da farmácia ou postos de venda de Medicamentos.

##### **[Porquê comprar medicamentos na rua ou fora dos locais autorizados põe em risco a sua vida?]**

Ao comprar os medicamentos fora das farmácias está simplesmente a dispensar a proteção que as Autoridades lhe dão, de estar a comprar um produto SEGURO, de qualidade, e que comprovou a sua eficácia. Além disso, existem muitos perigos ao comprar os medicamentos fora das farmácias, como por exemplo:

- As condições de conservação são inadequadas: o medicamento está exposto ao calor e a humidade
- Há subsequente degradação do medicamento;
- Não há diagnóstico e aconselhamento dum profissional de saúde quanto a utilização do medicamento.
- Há maior risco de comprar medicamentos falsificados.

### [O que é um medicamento falsificado?]

Medicamento falsificado é aquele que não provém do fabricante original ou que sofreu alterações ilegais antes do seu fornecimento ao consumidor. Por exemplo, um medicamento:

- que contêm substâncias ativa correta, mas em uma dose muito alta ou muito baixa;
- cuja data de validade foi alterada;
- que não contêm a substâncias ativa;
- que contêm uma substância ativa diferente daquela que é declarada;
- que são vendidos com embalagens com informações falsas;

### [Quais os riscos de consumir um medicamento falsificado?]

Os riscos do consumo de medicamento falsificados variam muito, dependendo do tipo de falsificação. Por exemplo:

- se o medicamento estiver mais ou menos concentrado, a doença que devia ser tratada permanece ou piora, e pode significar risco de morte.
- mudanças na composição do medicamento de forma clandestina aumentam as possibilidade de intoxicação, pois os produtos adulterados podem conter substâncias tóxicas

### **Dicas para a compra dos medicamentos:**

- 1 – Compre medicamentos apenas nas farmácias e postos de venda de medicamentos;
- 2 – Certifique que o produto se apresenta em bom estado e verifique se a embalagem se encontra devidamente selada;
- 3 – Assegure-se que a embalagem indica o número do lote, as datas de fabrico, o prazo de validade e o nome do fabricante;
- 4 – Verifique se o nome do medicamento, assim como se todas as informações referidas acima, estão bem escritos e nítidos;

**Mensagem:** Evite comprar medicamentos fora da farmácia ou postos de venda de Medicamentos.

## 5. CUIDADOS NA UTILIZAÇÃO

Todos os medicamentos comportam riscos. Por isso para precaver-se dos riscos inerentes aos medicamentos, o consumidor tem a responsabilidade de assegurar-se que utiliza o medicamento de acordo com as indicações dadas pelo médico.

### [Porquê é importante ir ao médico antes de tomar um medicamento?]

A avaliação do seu estado de saúde pelo médico (avaliação médica) serve para: (1) identificar a doença, (2) indicar o medicamento mais apropriado e a (3) dose correta. A avaliação fornece também (4) informações sobre a quantidade, o (5) horário e (6) com que frequência o medicamento deve ser tomado.

Assim, a utilização de um medicamento com vista a curar, prevenir ou aliviar os sintomas exige um conhecimento prévio das características da pessoa, da doença e do medicamento de modo a evitar efeitos adversos ou intoxicações desnecessárias.

### [Porque devo seguir as orientações sobre a toma do medicamento determinados pelo médico?]

As indicações sobre o número de vezes e a quantidade de medicamento a ser utilizada a cada dia determinadas pelo médico constituem aspectos importantes para assegurar que terá proveito dos benefícios do medicamento, seja no alívio dos sintomas ou mesmo no tratamento de uma doença.

### [Quais são os riscos caso não cumprir o tratamento como indicado pelo médico?]

Os riscos variam muito, dependendo da situação, por exemplo, se tomar o medicamento em intervalos mais próximos do que o recomendado, a dose no organismo aumenta o que pode levar a **intoxicações**. Por outro lado, se espaçar demasiado as tomas, a dose no organismo pode baixar à níveis que o medicamento já **não produz efeitos**.

Além disso, o abandono do tratamento antes do final, poderá criar resistência ao tratamento da doença como acontece no caso dos antibióticos, em que os microorganismos responsáveis pela doença criam defesas tornando-se mais resistentes, impossibilitando a cura da doença.

### Dicas para a utilização dos medicamentos:

- 1- Consulte o médico para avaliação do seu estado de saúde antes de utilizar um medicamento
- 2- Tome os medicamentos tal como lhe foram indicados pelo médico e farmacêutico, prestando atenção ao (1) horário, (2) a dose ou quantidade indicada e (3) a duração do tratamento; E tenha sempre em atenção as ações a tomar caso se esqueça de uma toma.
- 3- Procure conhecer os medicamentos que toma através da leitura do folheto informativo.

**Mensagem:** A utilização de qualquer medicamento implica, previamente, a orientação e o acompanhamento por um profissional de saúde.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### [O que é uma interação medicamentosas?]

A interação medicamentosa ocorre quando há alguma influência na ação de um medicamento. Ou seja, um medicamento pode ver o seu efeito alterado caso interagir com outro medicamento, alimento, bebida como o álcool, plantas medicinais como chás caseiros.

As interações medicamentosas podem ser divididas em 3 categorias:

- 1- **Interação MEDICAMENTO-MEDICAMENTO:** Alguns medicamentos produzem efeitos opostos ao esperado, se usados junto com outro medicamento e isso pode causar o anulamento do efeito terapêutico um do outro. Outros medicamentos produzem efeitos parecidos e o seu uso simultâneo pode aumentar o efeito terapêutico um do outro, bem como os efeitos tóxicos.

Exemplos de interações:

- O efeito do anticoncepcional é reduzido quando consumido com um antibiótico.
- O antiácido diminui a absorção dos medicamentos anti-inflamatórios (contra inflamações)
- Os antibióticos, como a tetraciclina, têm seu efeito terapêutico diminuído quando engolidos com antiácido.
- Anticoagulantes podem causar hemorragia se utilizados com alguns anti-inflamatórios, como o ácido acetilsalicílico.

- 2- **Interação MEDICAMENTO-ALIMENTO:** Os alimentos podem influenciar na absorção do medicamento pelo organismo, modificando a sua concentração no sangue, causando efeitos tóxicos ou diminuindo o efeito terapêutico do medicamento. Por outro lado alguns medicamentos podem causar efeitos indesejáveis no trato gastrointestinal. pelo que recomenda-se nestes casos, a administração após as refeições. Lembra-se agora do que lhe diz sempre o doutor: “tomar o medicamento depois de comer ou em jejum?”  
Outro exemplo é a interação de interação medicamento-alimento é a interacção entre o MEDICAMENTO-ALCOOL. A ingestão de álcool pode também potencializar o efeito de alguns medicamentos por exemplo, paracetamol, ibuprofeno podendo de alguma forma aumentar o risco de hemorragia. Com o álcool também, a absorção de vitaminas fica diminuída, podendo existir agravamento da síndrome depressiva, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus.
- 3- **Interação MEDICAMENTO-PLANTA:** As plantas medicinais contêm na sua composição produtos farmacologicamente ativos, muitos deles até fatais. É fundamental que se esclareça que os compostos que retiramos da natureza são também “estruturas químicas” como aqueles isolados ou sintetizados em laboratórios. Assim, estas também podem interagir com o medicamento potencializando/aumentando a sua ação ou a perda deste. Por exemplo, a Erva de São João ou Hipericão (*Hypericum perforatum*), quando utilizada em simultâneo com contraceptivos orais, pode resultar em hemorragia e perda da eficácia do contraceptivo.

#### [A interacção medicamentosa afecta a todos?]

SIM. Contudo os idosos são particularmente os mais afetados por utilizarem vários medicamentos, pelo desgaste do organismo com a idade, pela presença de múltiplas doenças.

Estudos recentemente publicados sugerem que o risco de reações adversas por interações medicamentosas aumenta exponencialmente em pacientes que tomam mais de 4 medicações, sendo a população idosa a classe mais comumente afetada.

**Mensagem:** É importante ter orientação médica ou farmacêutica antes da utilização de um medicamento e informar o médico se faz uso de plantas medicinais, como chás caseiros.

## 7. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### [O que é uma reacção adversa a medicamento?]

Reacção adversa a medicamento, também conhecida como efeito secundário é um sintoma ou efeito indesejado causado por um medicamento.

### [Como sei se o que estou a sentir é causado por um medicamento?]

Nem sempre é possível ter a certeza de que o que está a sentir é causado por um medicamento. Contudo, ao notificar a suspeita de um efeito secundário, estará a ajudar as autoridades nas suas investigações, o que resultará em medicamentos mais seguros.

### [Porque devo notificar?]

As informações recolhidas durante o desenvolvimento do medicamento são limitadas no momento da sua comercialização, principalmente no que se refere às possíveis reacções adversas. Assim, a notificação voluntária de tais eventos contribui para a avaliação permanente da relação benefício/risco do medicamento, para a melhoria da prática terapêutica racional e principalmente para a instrução de alterações futuras necessárias no medicamento ou até mesmo a sua retirada do mercado,

### [Como posso notificar?]

A notificação pode ser feita através do formulário de notificação disponível nas farmácias, estruturas de saúde e no site da ARFA ([www.arfa.cv](http://www.arfa.cv)), ou por fax (2624970) e telefone (2626457).

### [Com que urgência devo notificar?]

É recomendável notificar o mais rápido possível as reacções adversas graves e no máximo 15 dias para as restantes reacções.

**[O que é uma reacção adversa grave?]**

Reacção Adversa Grave é qualquer reacção adversa a um medicamento que resulta em morte, põe a vida em risco, causa ou prolonga a hospitalização, resulta em incapacidade persistente ou causa malformação á nascença.

**[Posso notificar outros problemas com medicamentos?]**

Sim. Qualquer problema com medicamentos deve ser comunicado a ARFA, especialmente problemas de qualidade com medicamentos.

**[O que são problemas de qualidade?]**

Problemas de qualidade com medicamentos são não conformidade do medicamento caracterizada por: existência de coloração alterada, depósitos e/ou substâncias não conformes (sólidos/turvação não prevista), integridade alterada e outras anomalias visíveis nos medicamentos.

## **8. PASSOS PARA O USO CORRECTO DO MEDICAMENTO**

O uso correto de medicamentos traz imensas vantagens a terapêutica e protege o paciente de situações de intoxicação e efeitos indesejáveis. Podemos apresentar algumas dicas importantes a se ter em conta na compra de um medicamento:

- 1- Consultar um profissional de saúde
- 2- Compre medicamentos apenas nas farmácias e postos de venda de medicamentos autorizados;
- 3- Verifique sempre o prazo de validade e certifique-se que o medicamento se apresenta em bom estado de conservação;
- 4- Procure conhecer os medicamentos que toma, através da leitura do folheto informativo que acompanha o medicamento;
- 5- Tome os medicamentos tal como lhe foram indicados pelo médico e farmacêutico, prestando atenção ao horário, a dose (ou quantidade) e a duração do tratamento; E tenha sempre em atenção as ações a tomar caso se esqueça de uma toma...

E finalmente: Mantenha os medicamentos na embalagem de origem, seguindo as instruções de conservação.

## Dicas para a conservação dos medicamentos

O rótulo e o folheto informativo apresentam sempre informações sobre o armazenamento correto do medicamento. Estes vão ajuda-lo a lembrar do que o farmacêutico ou o médico falaram.

- Mantenha os medicamentos na embalagem de origem (é onde sempre encontrará informações quando precisar mais - Por exemplo, há medicamentos, por exemplo gotas para os olhos ou xaropes, que têm um prazo de conservação depois de aberto (mais curto que o prazo de validade); verifique a informação que consta da caixa do medicamento e do folheto informativo e **registre** a data de abertura da embalagem, para evitar esquecimentos.
- Os medicamentos devem estar guardados num local limpo, fresco e seco, não devendo estar expostos à luz, calor/alta temperaturas ou à humidade; Por isso evite a cozinha e a casa de banho;
- Alguns medicamentos exigem temperaturas específicas e devem ser guardados dentro do frigorífico, são exemplos, a insulina, vacinas e alguns antibióticos;
- Para evitar acidentes domésticos e riscos de intoxicações, coloque-os num armário, inacessível às crianças, de preferência alto e fechado à chave;
- Não deite os medicamentos para o lixo ou para a sanita