



Ana Sofia São Simão Horta

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Influência da Idade e Polimedicação na Frequência e Gravidade nas Reações Adversas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. José Pereira-Leal, da Dra. Isabel Folhas e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Capa disponível em:

http://resources.swirca.org/en/wp-content/uploads/Polypharmacy_NGIG.jpg

Ana Sofia São Simão Horta

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Influência da idade e da polimedicação na frequência e gravidade das reacções adversas a medicamentos” referentes à Unidade “Estágio Curricular”, sob orientação, do Dr. José Pereira-Leal, da Dr.^a Isabel Maria Fresco Folhas e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Ana Sofia São Simão Horta, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013135895, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Influência da idade e da polimedicação na frequência e gravidade das reacções adversas a medicamentos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de Setembro de 2018.

Ana Sofia São Simão Horta
(Ana Sofia São Simão Horta)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Pereira-Leal, à Dr.^a Joana Vaz, à Sara e ao Marco por confiarem em mim e no meu trabalho, por me integrarem desde o primeiro momento mas sobretudo, pela amizade.

À Dr.^a Isabel Maria Fresco Folhas e à restante equipa técnica pela paciência, pela excelência dos conhecimentos transmitidos e, especialmente à Dr.^a Nélia, por todos os dias me motivar a ser melhor em cada coisa que faço.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques e ao Dr. Diogo Mendes pela boa vontade e disponibilidade mostradas ao longo de todo o processo, sem a sua ajuda não teria sido possível terminar esta etapa.

Aos meus pais, à minha irmã e à minha avó por terem acreditado em mim desde o início e me ensinarem a querer ir sempre mais longe.

À Carolina, à Teresa, à Maria, ao Conceição, ao Luís, ao Gonçalo e à Xica por estarem sempre ao meu lado, mesmo que espalhados pelo mundo.

À Lúcia, à Paula, à Sara, à Ângela, à Pipas, à Carolina, à Rita, à Bia, por me mostrarem uma Coimbra que não conhecia, por todas as aventuras e por terem feito com que os últimos 5 anos se tornassem inesquecíveis.

À Rita P. por ter tido um papel preponderante na maior aventura de todas, Ljubljana.

Agradeço por fim a todos aqueles que cruzaram o meu caminho tanto na faculdade como nas associações em que fiz parte. Tornaram esta jornada memorável.

PARTE I.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO OPHIOMICS

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	8
Introdução	9
Enquadramento Ophiomics.....	10
I. Pontos Fortes	11
Oncologia e Diagnóstico	11
Guidelines Internacionais	12
OphiDx e <i>Softwares</i> de Recolha e Interpretação de dados obtidos por NGS	12
Trabalho Laboratorial de extração de cfDNA.....	13
Projecto Detecção Precoce Carcinoma Hepatocelular.....	13
Equipa	13
II. Pontos Fracos	14
Duração do Estágio	14
Lacunas no MICF.....	14
III. Oportunidades.....	15
Desconhecimento de testes por Biópsia Líquida	15
IV. Ameaças.....	15
Empresas concorrentes em Portugal	15
Conclusão	16

Lista de Abreviaturas

ACG: *American College of Gastroenterology*

cfDNA: *Cell-free deoxyribonucleic acid*

cfRNA: *Cell-free ribonucleic acid*

CTC: *Circulating Tumor Cells*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

MICF: *Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*

mRNA: *Messenger ribonucleic acid*

miRNA: *Microribonucleic acid*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NGS: *Next-Generation Sequencing*

PCR: *Polymerase chain reaction*

qPCR: *Quantitative Polymerase Chain Reaction*

sDNA: *Stool deoxyribonucleic acid*

Introdução

A área das Ciências Farmacêuticas sempre se destacou pelo vasto leque de opções laborais que disponibiliza aos seus profissionais. O farmacêutico pode ser encontrado a desempenhar as mais diversas funções ao nível da farmácia comunitária, farmácia hospitalar, assuntos regulamentares, indústria farmacêutica ou até mesmo análises clínicas (microbiológicas, hidrológicas e toxicológicas). Ainda que mais focado no medicamento, no qual é o especialista, este tem vindo a destacar-se também noutros domínios o que, a meu ver, constitui uma mais valia para os doentes, para o sector da saúde, mas também para o seu próprio desenvolvimento pessoal e profissional.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece aos seus alunos a possibilidade de realizarem um estágio, numa área do seu interesse, por forma a enriquecerem o seu percurso profissional antes do ingresso no mercado de trabalho. Considero esta oportunidade não só louvável como necessária para uma formação plena, desenvolvendo nos estudantes uma visão holística do circuito do medicamento. Além disso, esta experiência permitirá uma entrada mais confiante numa primeira experiência laboral, bem como uma maior destreza para desempenhar as funções que aí lhe serão destinadas.

Deste modo decidi desafiar-me e, de forma autónoma, procurar um estágio em que conseguisse demonstrar o papel fundamental do farmacêutico, e a sua visão diferenciadora, num contexto que não uma das suas mais comuns acepções profissionais.

Após uma longa pesquisa pelas *start-ups* portuguesas na área da saúde, a Ophiomics acabou por se destacar das demais. O facto de ser uma empresa dedicada à biotecnologia, que tanto aprecio, e a elevada qualificação científica dos seus elementos foram alguns dos motivos que me levaram a escolher este como o meu local de estágio. Fui assim, a primeira farmacêutica a integrar a equipa.

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado na empresa Ophiomics, em Lisboa, orientado pelo Dr. José Pereira-Leal, com a duração de 3 meses (8 de Janeiro a 29 de Março).

Enquadramento Ophiomics

O grupo Germano de Sousa conta com mais de 40 anos de atividade em análises clínicas. Actualmente com 350 postos de colheita e 7 laboratórios é um dos grupos portugueses com maior destaque na área da medicina laboratorial. A sede localiza-se no Pólo Tecnológico de Lisboa (LISPOLIS), em Telheiras, onde decorreu todo o estágio. ¹

A Ophiomics é uma empresa do grupo Germano de Sousa que se dedica à realização de testes de Biópsia Líquida, fomentando assim a prática da medicina preventiva e de precisão. Para tal, desenvolve serviços e soluções em genómica médica para apoiar o diagnóstico, prognóstico, farmacogenómica e o seguimento clínico no contexto da doença oncológica². Aquando da minha chegada, a equipa da Ophiomics era constituída por 6 elementos:

- Professor Doutor Germano de Sousa;
- Dr. José Pereira-Leal;
- Dr.^a Joana Cardoso Vaz;
- Marco Reis;
- Sara Carapeta;
- Miguel Pinheiro.

Análise SWOT

I. Pontos Fortes

Oncologia e Diagnóstico

A Ophiomics apresenta vários testes disponíveis para comercialização, podendo estes ser divididos em testes de avaliação germinativa e avaliação somática (**Figura I**). Os testes de avaliação germinativa dizem respeito a mutações que ocorrem nas células precursoras de gâmetas. Caso o gâmeta com a mutação esteja envolvido na fecundação, esta mutação passará ao descendente. Estes testes são usados com o intuito de aferir o risco de um determinado indivíduo desenvolver uma doença oncológica, tendo sempre por base a sua história familiar. Tal como o nome indica, a avaliação somática tende a analisar mutações em tecido somático. Estas mutações ocorrem em células não-germinativas que, ao proliferarem, transmitem a mutação às células-filhas (clones), mas não à descendência³. Estes testes são realizados em pacientes já portadores de uma doença oncológica, por forma a detectar mutações importantes no tumor e, por conseguinte, propor um esquema terapêutico individualizado para o paciente. Deste modo, no momento actual, a Ophiomics dedica-se especificamente à avaliação de risco genético e estratificação.

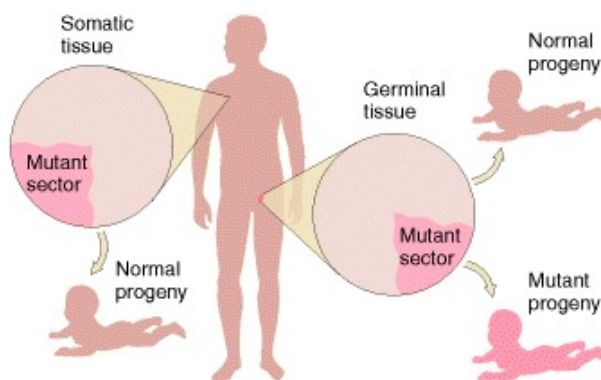


Figura I. Diferenças entre as mutações somáticas e germinativas no que diz respeito à descendência do portador³.

Sendo uma área de grande interesse, e em que a empresa não tem ainda nenhum produto desenvolvido, parte do meu trabalho consistiu na análise de testes, em desenvolvimento e disponíveis no mercado, de detecção precoce e monitorização de recidivas na área oncológica, com recurso a análise de *cell-free DNA* (cfDNA). Tendo em conta o elevado número de empresas e testes analisados, foi possível aprender bastante sobre os biomarcadores usados, tais como metilação de genes em cfDNA (Septina9[®])⁴,

contagem de CTC (*Circulating Tumor Cells*) (CellMax-CRC[®])⁵, metilação de genes em sDNA (*stool deoxyribonucleic acid*) (Cologuard[®])⁶ e quantidade de mRNA (*Messenger ribonucleic acid*) proveniente de genes específicos (SelectMDx[®])⁷. Ao longo deste processo, foi também possível aprender algo mais sobre a imensa diversidade de amostras que podem ser usadas tais como urina (ExoDx Prostate (IntelliScore)[®])⁸, plasma (ROCA test[®])⁹, fezes (Cologuard[®])⁶ e saliva.

Guidelines Internacionais

No decorrer do meu estágio na Ophiomics contactei por diversas vezes com *guidelines* dedicadas ao cancro (provenientes da NCCN, ESMO, ACG Clinical Guidelines entre outras). Estas consultas destinavam-se maioritariamente à procura de informação relativa a factores de risco, árvores de decisão para auxiliar a intervenção médica e até mesmo tratamento e monitorização de recidiva para diversos tipos de tumor. O processo de consulta foi deveras importante visto que estes documentos apresentam uma enorme quantidade de dados e, quando o contacto com estes é escasso, encontrar uma informação em específico pode tornar-se uma tarefa exaustiva.

OphiDx e Softwares de Recolha e Interpretação de dados obtidos por NGS

O OphiDx é uma plataforma de *software*, desenvolvida de raiz pela equipa de bioinformática da Ophiomics, que permite implementar medicina de precisão baseada em evidência sólida e actualizada¹⁰ no contexto oncológico. Esta plataforma consegue integrar resultados de múltiplas técnicas moleculares, dados científicos provenientes de bases de dados (como por exemplo da ClinVar) e, por fim, integração de dados clínicos culminando num relatório final (**Anexo I**) destinado ao médico prescriptor da análise. Deste modo, o OphiDx é tido como um suporte à decisão médica, baseada em evidência, através da implementação de metodologias de *machine learning* e inteligência artificial para tratamento dos dados. A primeira tarefa que me foi atribuída consistiu na análise de *softwares* de recolha e interpretação de dados obtidos por *Next-Generation Sequencing* (NGS), disponíveis no mercado. Após terminar essa tarefa foi-me pedida a comparação dos sistemas concorrentes com o OphiDx, identificando qual a vantagem competitiva deste produto e quais as ferramentas que adicionariam valor a este *software*. Uma vez que os meus conhecimentos nesta área eram insuficientes, foi necessário manter um contacto próximo

com os bioinformáticos da empresa. Só desta forma foi possível compilar toda a informação recolhida de forma coerente e esquemática.

Trabalho Laboratorial de extração de cfDNA

Por forma a pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos, foi-me dada a possibilidade de realizar uma extração de cfDNA e, seguidamente, fazer a interpretação da concentração obtida. A análise foi feita numa amostra de sangue colhida no Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa e todo o procedimento foi realizado segundo o protocolo laboratorial usado pela Ophiomics (**Anexo II**) (**Anexo III**). Após calcular a concentração, procedi à análise comparativa entre os meus resultados e as duas últimas quantificações referentes ao indivíduo em causa. Após alguma pesquisa, obtive o valor de referência de concentração de cfDNA que delimita entre uma situação normal e patológica (0-100 ng/ml para pessoas saudáveis)¹¹, tendo acabado por constatar que a concentração de cfDNA desse indivíduo estava dentro do intervalo considerado normal (1,211 ng/ml de sangue).

Projecto Detecção Precoce Carcinoma Hepatocelular

A cerca de duas semanas do final do período de estágio, foi-me dada a oportunidade de desenvolver um projecto próprio no âmbito da área de negócio da Ophiomics. Tendo inicialmente escolhido a detecção precoce do Cancro do Estômago, acabei por abandonar esse tema dado que é bastante difícil definir um grupo de risco para o desenvolvimento desta doença, assim como um público alvo para um potencial teste de detecção precoce. Deste modo, acabei por me centrar na detecção precoce do Carcinoma Hepatocelular. Através deste projecto consegui aprofundar os meus conhecimentos sobre esta patologia e quais as novas abordagens a nível de potenciais biomarcadores a ser usados em contexto de biópsia líquida, passando elas por detecção de CTC para fins de prognóstico^{12,13}, detecção de padrões de metilação em cfDNA¹⁴⁻¹⁹ como também detecção de miRNA (*Microribonucleic acid*) para diagnóstico de carcinoma hepatocelular²⁰ e viabilidade de implementação da tecnologia em testes para comercialização.

Equipa

A Ophiomics aceitou receber a sua primeira estagiária, e única farmacêutica da equipa, em Janeiro de 2018 com a minha vinda. Ainda que sem qualquer tipo de experiência

com outros alunos, posso afirmar que a equipa foi o ponto alto desta experiência. Desde cedo fui incluída nas reuniões semanais para discutir os projectos dos diversos elementos, incluindo os meus, bem como a minha opinião foi pedida em diversos temas relacionados com projectos futuros. O facto de ter sido integrada numa equipa relativamente pequena fez com que o meu trabalho e opinião tivessem bastante perto do centro de decisão e consequentemente, que o empenho e sentido de responsabilidade fossem redobrados em cada tarefa ou apreciação feita.

Além disto, o acompanhamento dado por todos os membros tanto a nível pessoal como profissional foi inigualável. Não seria possível ter tido uma tão boa experiência sem esta equipa.

II. Pontos Fracos

Duração do Estágio

Apesar de ter desenvolvido uma grande quantidade de trabalho nos 3 meses em que integrei a equipa da Ophiomics, penso que seria benéfico se a duração do estágio pudesse ser alargada. Ao longo deste trimestre, por forma a cumprir todos os objectivos propostos, grande parte das tarefas tiveram um curto prazo de entrega. Considero que três meses é o tempo necessário para qualquer estagiário se adaptar, se for o caso, a uma nova cidade, à nova rotina e ao método de trabalho da instituição. Ainda que meritório o facto de a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra dar esta possibilidade aos seus estudantes, penso que, por forma a incentivar a descoberta de outras áreas, este poderia ser um factor a ter em conta em anos futuros.

Lacunas no Programa Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF)

Ao longo deste estágio, fui incitada a realizar uma enorme diversidade de tarefas, relacionadas sobretudo com a área da genética. Ainda que esta temática tenha sido abordada ao longo do MICF, considero que deveria ser alvo de maior destaque. Sendo emergente a importância da farmacogenómica e da medicina de precisão na actualidade, torna-se necessário que os estudantes de Ciências Farmacêuticas estejam cada vez mais cientes deste assunto, que claramente está a alterar a forma como encaramos o tratamento das doenças.

Além deste elemento, senti também sérias dificuldades quando confrontada com a doença oncológica. Dada a elevada incidência desta patologia a nível mundial, como também a recidiva da mesma, penso ser necessário uma maior instrução a nível académico por forma a preparar os futuros farmacêuticos para este problema de saúde pública, independentemente do sítio onde irão exercer as suas funções.

III. Oportunidades

Desconhecimento de testes por Biópsia Líquida

Ainda que esta tecnologia já seja usada em várias partes do mundo, há ainda um certo desconhecimento das potencialidades do mesmo. Uma vez que é necessária prescrição médica para a realização destes testes, torna-se deveras importante a sensibilização da comunidade médica sobre este tema. Ao longo do meu estágio foi possível constatar que alguns profissionais de saúde desconheciam este tipo de testes, tendo sido feitas várias apresentações em unidades de saúde por forma a clarificar as suas mais valias. Assim sendo, vejo que esta empresa tem um enorme potencial de crescimento. Através de apresentações a médicos oncologistas e geneticistas nacionais e estrangeiros, há possibilidade de expansão tanto no mercado português como internacional.

IV. Ameaças

Empresas concorrentes em Portugal

Ainda que a Ophiomics se destaque de forma considerável, constatei que existem já outras organizações concorrentes em Portugal. Uma vez que o desejo de desenvolver um teste de detecção precoce de cancro é comum entre todas estas empresas, considero que a concorrência se pode vir a tornar uma ameaça caso consiga atingir este objectivo antecipadamente. Ainda assim, penso que esta questão não se coloca num futuro próximo.

Conclusão

O término do estágio realizado na empresa Ophiomics, entre Janeiro e Março de 2018, foi marcado essencialmente por dois sentimentos. Primeiramente, de grande tristeza por abandonar a equipa de trabalho que acabou por se tornar um grupo de amigos mas, por outro lado, uma enorme felicidade pela oportunidade que me foi dada. Sinto que esta experiência me enriqueceu a nível pessoal, fazendo com que ultrapassasse alguma insegurança demonstrada no início do estágio, mas especialmente a nível profissional pois tive a sorte de aprender muitíssimo sobre medicina de precisão. Considero também que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas se mostrou uma ferramenta técnico-científica crucial, que capacita os seus estudantes para as mais diversas funções.

Em suma, foi um enorme orgulho saber que em Portugal se realiza um trabalho tão honroso, e que se investe todos os dias em melhorar a vida dos doentes. Espero ainda que, a seu tempo, também eu possa fazer parte de algo tão nobre e vir a proporcionar uma experiência tão positiva quanto esta a outros alunos finalistas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



Bibliografia

1. GERMANO DE SOUSA CENTRO DE MEDICINA LABORATORIAL - **Laboratórios**. [Consultado a 3 de April de 2018]. Disponível em: <https://www.germanodesousa.com/page/laboratorios/>
2. OPHIOMICS PRECISION MEDICINE - **Sobre Nós**. [Consultado a 3 de April 2018]. Disponível em: <http://www.ophiomics.com/pt/sobre-nos/>
3. Griffiths, A. F. J., Miller, J. H., Suzuki, D. T. - **An Introduction to Genetic Analysis**. 7th Edition. New York: W. H. Freeman, 2000. ISBN: 0-71673520-2
4. SYNLAB - **Septina9 - Detección precoz del cáncer de colon en sangre**. [Consultado a 15 de Abril de 2018]. Disponível em: http://www.labco.es/media/PDF/MS9_HojaProducto.pdf
5. CellMax Life - **Colorectal Cancer Early Detect**. 2018. [Consultado a 15 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://cellmaxlife.com/colorectal-cancer-screening-ctc-blood/>
6. Cologuard - **The Science Behind the Test: Stool DNA Technology**. [Consultado a 15 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://www.cologuardtest.com/hcp/about-cologuard/the-science-behind-the-test>
7. MDxHealth - **SelectMDx for Prostate Cancer**. 2018. [Consultado a 15 de April de 2018]. Disponível em: <https://mdxhealth.com/selectmdx-prostate-cancer>
8. Exosomedx - **Prostate Cancer - ExoDx Prostate (IntelliScore)**. [Consultado a 15 de Abril de 2018]. Disponível em: <http://www.exosomedx.com/prostate-cancer-0>
9. ROCA Test - **ROCA Test for Ovarian Cancer**. 2018. [Consultado a 15 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://www.therocatest.co.uk/roca-test/roca-test-for-ovarian-cancer-overview/>
10. Ophiomics Precision Medicine - **OphiDx**. 2018. [Consultado a 3 de Março de 2018]. Disponível em: <http://www.ophiomics.com/pt/pipeline/ophidx/>
11. VOLIK, S., ALCAIDE, M., MORIN, R. D., COLLINS, C. - **Cell-free DNA (cfDNA): Clinical Significance and Utility in Cancer Shaped By Emerging Technologies**. Molecular Cancer Research. 14, 10 (2016), 898-908.
12. FAN, J., YANG, Y., YUAN, C., CHEN, H., WANG, F. - **Circulating Tumor Cells for Predicting the Prognostic of Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Meta Analysis**. Cell Physiology and Biochemistry. 37, 2 (2015), 629-640.
13. VONA, G., ESTEPA, L., BÉROUD, C., DAMOTTE, D., CAPRON, F., NALPAS, B.,

- MINEUR, A., FRANCO, D., LACOUR, B., POL, S., BRÉCHOT, C., PATERLINI-BRÉCHOT, P. - **Impact of Cytomorphological Detection of Circulating Tumor Cells in Patients with Liver Cancer.** *Hepatology.* 39, 3 (2004), 792-797.
14. SCEUSI, E. L., LOOSE, D. S., WRAY, C. J. - **Clinical implications of DNA methylation in hepatocellular carcinoma.** *HPB: Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 13, 6 (2011), 369-376.
15. MAH, W. C., LEE, C. G. - **DNA methylation: potential biomarker in Hepatocellular Carcinoma.** *Biomark Research.* 2, 1 (2014), 5.
16. WONG, I. H., ZHANG, J., LAI, P. B., LAU, W. Y., LO, Y. M. - **Quantitative Analysis of Tumor-derived Methylated p16INK4a Sequences in Plasma , Serum , and Blood Cells of Hepatocellular Carcinoma Patients.** *Clinical Cancer Research.* 9, 3 (2003), 1047-1052.
17. XU, R., WEI, W., KRAWCZYK, M., WANG, W., LUO, H., FLAGG, K., YI, S., SHI, W., QUAN, Q., LI, K., ZHENG, L., ZHANG, H., CAUGHEY, B. A., ZHAO, Q., HOU, J., ZHANG, R., XU, Y., CAI, H., LI, G., HOU, R., ZHONG, Z., LIN, D., FU, X., ZHU, J., DUAN, Y., YU, M., ZHANG, W., WANG, J., ZHANG, E., ZHANG, C., LI, O., GUO, R., CARTER, H., ZHU, J., HAO, J., HAO, X., ZHANG, K. - **Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma.** *Nature Materials.* 16, 11 (2017), 1155-1161.
18. ZHANG, Y., WU, H., SHEN, J., AHSAN, H., TSAI, W. Y., YANG, H., WANG, L., CHEN, S., CHEN, C., SANTELLA, R. - **Predicting hepatocellular carcinoma by detection of aberrant promoter methylation in serum DNA.** *Clinical Cancer Research.* 13, 8 (2007), 2378-2384.
19. HOLMILA, R., SKLIAS, A., MULLER, D. C., DEGLI ESPOSTI, D., GUILLOREAU, P., MCKAY, J., SANGRAJRANG, S., SRIVATANAKUL, P., HAINAUT, P., MARLE, P., HERCEG, Z., NOGUEIRA DA COSTA, A. - **Targeted deep sequencing of plasma circulating cell-free DNA reveals Vimentin and Fibulin 1 as potential epigenetic biomarkers for hepatocellular carcinoma.** *PLoS One.* 12, 3 (2017), 1-15.
20. ZHOU, J., YU, L., GAO, X., HU, J., WANG, J., DAI, Z., WANG, Z., LU, S., HUANG, X., WANG, Z., QIU, S., WANG, X., YANG, G., SUN, H., TANG, Z., WU, Y., ZHU, H., FAN, J. - **Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.** *Journal of Clinical Oncology.* 29, 36 (2011), 4781-4788.

Anexos

Anexo I. Exemplo de relatório de estudo molecular de Variações Somáticas

Relatório de Estudo Molecular de Variações Somáticas

IDENTIFICAÇÃO DO UTENTE Nome: [REDACTED] Morada: [REDACTED] Data Nascimento: [REDACTED] Identificação CMLGS: GS23948	RELATÓRIO Número: 14/2017 Data Emissão: [REDACTED] Tempo de Emissão: 15 dias	MÉDICO REQUISITANTE Nome: [REDACTED] Hospital/Serviço: [REDACTED]
---	--	--

TESTE REQUISITADO	ESTATÍSTICAS DE SEQUENCIACÃO												
4413. NGS Panorama Mutacional (PM), Biópsia Líquida	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>PM</th> <th>BRCA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Profundidade média de sequenciação por base</td> <td>618X</td> <td>5.652X</td> </tr> <tr> <td>Número de reads mapeadas</td> <td>152.955</td> <td>2.801.728</td> </tr> <tr> <td>Número de bases lidas</td> <td>22.405.912</td> <td>320.837.423</td> </tr> </tbody> </table>		PM	BRCA	Profundidade média de sequenciação por base	618X	5.652X	Número de reads mapeadas	152.955	2.801.728	Número de bases lidas	22.405.912	320.837.423
	PM	BRCA											
Profundidade média de sequenciação por base	618X	5.652X											
Número de reads mapeadas	152.955	2.801.728											
Número de bases lidas	22.405.912	320.837.423											
4425. NGS Painel BRCAness (BRCA), Biópsia Líquida													

DETALHES DA(S) AMOSTRA(S)
 Tumor Primário: Neoplasia maligna do endométrio, metastizado.
 Tipo histológico: Neoplasia maligna pouco diferenciada sem imuno-fenótipo característico. Hipóteses: carcinoma indiferenciado, ou sarcoma indiferenciado. Perfil imuno-histoquímico não permite excluir carcinoma indiferenciado do endométrio.
 Classificação: não disponibilizada
 Marcadores Tumorais: Vimentina+; TP53+; p16+; p63+; AE1-AE3-; 34betaE12-, EMA-; CK8/18-; ER-, PR-, POLE-, MMR-, anti-PD-L1-, HER2-neu-.

Amostra	1
Tipo	Plasma (Sangue periférico total)
Bloco/Tubo N.	GS23948_cfDNA
Data da Recepção/Colheita	16-06-2017
%Tumor	n.a.


SUMÁRIO

O ADN livre circulante (cfDNA, do inglês, *circulating free DNA*) isolado a partir de plasma da utente identificada no presente estudo como **GS23948** e em tratamento para uma neoplasia maligna do endométrio metastizada, foi analisado com um painel específico de 50 genes frequentemente envolvidos em cancro e com um painel específico de genes envolvidos nas vias de reparação homóloga. A análise com o **Painel Panorama Mutacional** revelou a existência de mutações de natureza provavelmente somática em **PIK3CA** (p.Gly1049Arg) e **PTEN** (p.Arg130Ter), ambas classificadas como **patogénicas**. A frequência de ambas as variantes no cfDNA, 28% e 12%, respectivamente, é sugestiva de que as mutações serão provenientes das células tumorais e que as populações celulares que as contêm serão provavelmente dominantes no tumor. Dada a sua frequência e patogénicidade, as duas mutações são potencialmente elegíveis para terapêutica dirigida com inibidores da via PI3K/AKT/mTOR (Everolimus ou Temsirolimus) e ainda, no caso da mutação em PIK3CA, com inibidores específicos (XL147) preferencialmente em combinação. Existem vários ensaios clínicos abertos para terapêutica dirigida (ver texto detalhado).

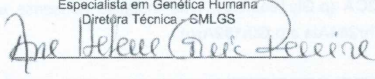
A análise com o **Painel BRCAness** detectou a existência uma **mutação patogénica de natureza germinativa** em heterozigotia em **BRCA2** (p.Lys3326Ter), a qual foi confirmada no ADN germinativo. Este resultado, em conjunto com a história familiar da utente, sugere que esta será de origem familiar. Justifica-se uma avaliação clínica da família complementada pelo estudo genético dos familiares mais próximos para determinar a possível co-ocorrência desta variante com fenótipo clinicamente relevante.

Dado que a hipótese diagnóstica anatomo-patológica considera estar-se frente a um carcinoma indiferenciado ou a um sarcoma indiferenciado, e considerando também que em todos os subtipos de sarcomas as mutações em BRCA2 são muito frequentes e que o perfil de mutações detectado se enquadra no diagnóstico anatomo-patológico sugere-se que, no contexto clínico vertente se considere fortemente a **mutação germinativa em BRCA2**, a qual torna a via de reparação de ADN por recombinação homóloga defeituosa, como uma possível elegibilidade para tratamento com derivados da platina, aos quais a neoplasia é aparentemente sensível, bem como aos inibidores da PARP (ex: Olaparib). Por fim, a co-existência desta mutação germinativa em BRCA2 e da mutação somática em PTEN tem potencial para aumentar a sensibilidade das células tumorais para derivados da platina e inibidores da PARP. A combinação inibidores da PARP e de PI3K/AKT/mTOR poderá ser outra opção (NCT02208375).

Doutora Joana Cardoso Vaz
Doutorada em Genética Humana
Diretora Científica - OPHIOMICS



Dra. Ana Pereira
Especialista em Genética Humana
Diretora Técnica - CMLGS

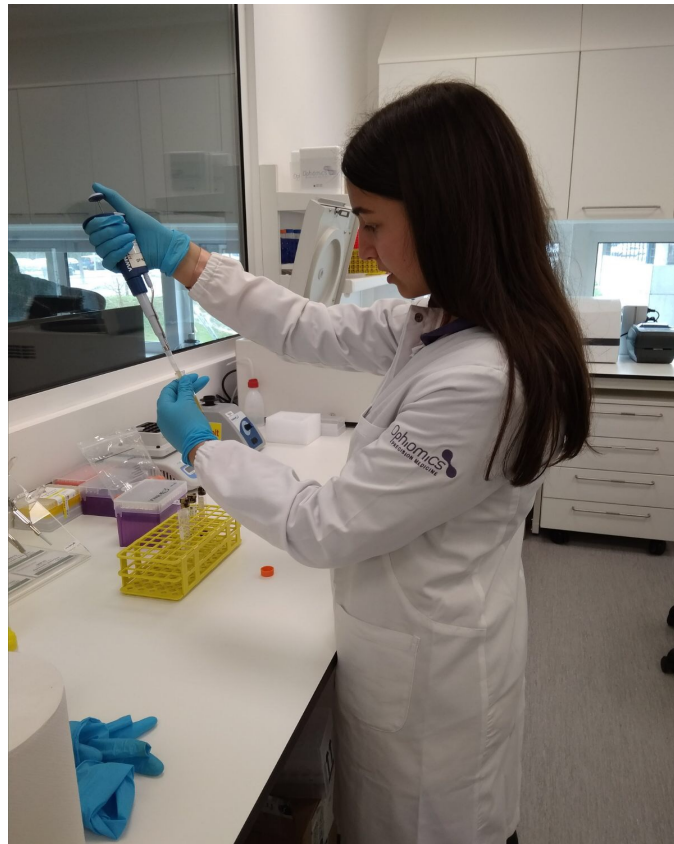


Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa
Pólo Tecnológico de Lisboa
Rua Cupertino de Miranda n.º 9, Lote 8, 1600-513 Lisboa
NIPC: 508 720 311
www.germanodesousa.com
Email: secretaria@germanodesousa.com
Telefone: 800 209 498

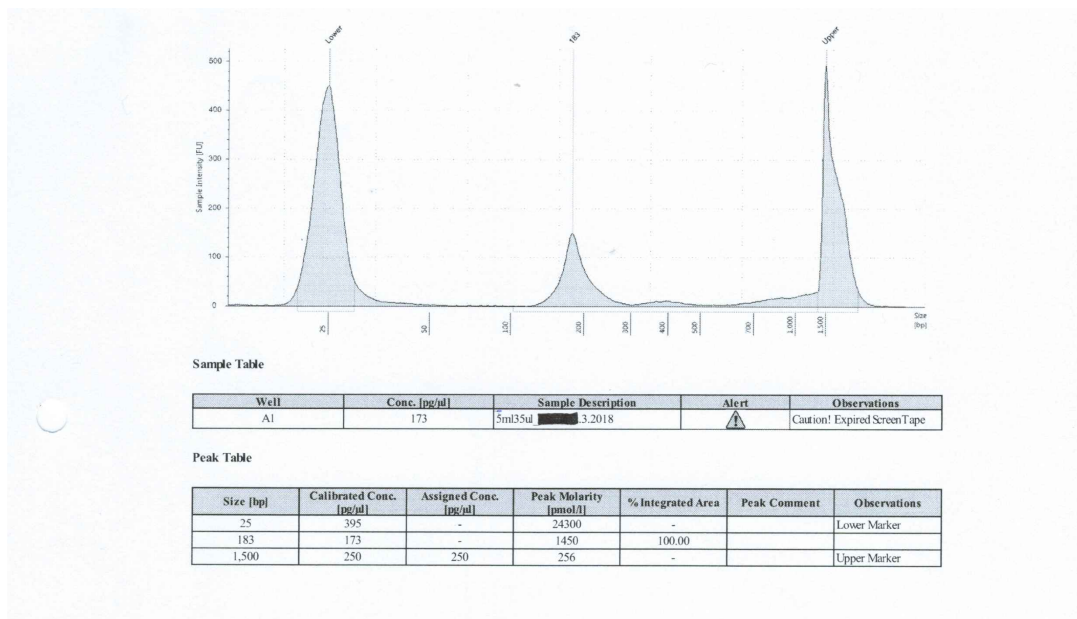
Ophiomics
www.ophiomics.com
Email: info@ophiomics.com
Telefone: +351 210 416 538

página: 1/14

Anexo II. Trabalho laboratorial de extração de cfDNA



Anexo III. Relatório referente à quantificação de cfDNA numa amostra de sangue



PARTE II.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA ISABEL FOLHAS

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	23
Introdução	24
I. Pontos Fortes	25
Localização e Horário de Funcionamento	25
Instalações	25
Automatização e inovação na farmácia.....	27
Manipulados e Dispensa de Estupefacientes.....	29
Formações internas	30
Projectos implementados.....	30
Equipa	31
Programa SEP na Farmácia Isabel Folhas	31
II. Pontos Fracos	32
Curto período de estágio	32
III. Oportunidades.....	32
Desconhecimento do conceito de medicamentos genéricos.....	32
Seguimento Farmacoterapêutico.....	33
Caso I.....	33
Caso II.....	34
Caso III	35
IV. Ameaças.....	35
Parafármacias e Farmácias Concorrentes	35
Utentes que pretendem adquirir MSRM sem prescrição	36
Sifarma 2000® – Informações Científicas MNRM	37
Medicamentos Esgotados.....	37
Conclusão	37

Lista de Abreviaturas

AMI: Assistência Médica Internacional

ANF: Associação Nacional de Farmácias

APIFARMA: Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica

CC: Cartão do Cidadão

FIF: Farmácia Isabel Folhas

GROQUIFAR: Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos

HDL: *High Density Lipoprotein*

IPSF: *International Pharmaceutical Students' Federation*

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC: *Over-The-Counter*

SEP: *Student Exchange Program*

SNS: Sistema Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths Weaknesses Opportunities Threats*

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

O conceito de farmacêutico comunitário tem vindo a moldar-se consoante as necessidades do seu tempo. Em 1449, como boticário, as suas funções consistiam unicamente na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas, sendo que, com o passar dos anos, este passou a focar também a sua atenção na população, dando lugar àquilo a que hoje chamamos de farmácias comunitárias¹.

O aumento contínuo das taxas moderadoras do SNS, a conjuntura socioeconómica, o envelhecimento da população e o seu isolamento são alguns dos factores que fazem com que a farmácia seja cada vez mais um local de prestação de cuidados primários, como também de promoção da saúde pública.

Portugal é conhecido internacionalmente pelo elevado número de serviços farmacêuticos cedidos nas suas farmácias, sendo também necessário salientar o sucesso destas intervenções. O estudo 'Valor social e económico das intervenções em saúde pública dos farmacêuticos nas farmácias portuguesas', solicitado pela Ordem dos Farmacêuticos, concluiu que os serviços oferecidos actualmente pelas farmácias portuguesas, geram um ganho de qualidade de vida na ordem dos 8.2%, bem como, que a implementação de novos serviços no futuro poderão levar a um ganho adicional de 6.9%².

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra contempla no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas a execução de um estágio na farmácia comunitária, com o objectivo de consolidar os conhecimentos teóricos numa dinâmica real, em que a resposta imediata é o factor chave para o sucesso.

Durante o processo de escolha, os factores que se mostraram preponderantes para a eleição da Farmácia Isabel Folhas foram a sua localização privilegiada, a excelente reputação da mesma assim como a amabilidade da equipa aquando do contacto com o público.

Através do presente relatório irei dar a conhecer a minha experiência na Farmácia Isabel Folhas, entre o dia 9 de Abril e o dia 26 de Julho de 2018, sob a orientação da Dr.^a Isabel Maria Fresco Costa Folhas.

Análise SWOT

I. Pontos Fortes

Localização e Horário de Funcionamento

A Farmácia Isabel Folhas, antiga Farmácia Solum, abriu portas pela primeira vez na Rua Carolina Michaelis em 1969³.

Este estabelecimento encontra-se numa zona de exceção, tendo como vizinhança duas escolas primárias, duas escolas secundárias, o centro comercial Alma Shopping, uma vasta zona habitacional mas também uma grande quantidade de serviços. Por conseguinte, uma enorme quantidade e diversidade de pessoas visitam a FIF diariamente. A maioria dos clientes fidelizados são idosos que habitam nas imediações da farmácia. Estes acompanharam a sua evolução, levando agora os seus descendentes a frequentá-la.

O horário de atendimento da FIF é de segunda a sexta-feira entre as 9:00 e as 20:00 horas e aos sábados entre as 9:00 e as 13:00 horas, estando encerrada aos domingos. Este horário possibilita, na maioria das vezes, que um produto que não esteja em *stock* seja encomendado e recebido no mesmo dia. Isto apenas é possível pois a farmácia recebe três remessas de encomendas por dia do seu distribuidor principal (manhã, hora de almoço e final da tarde), o que contribui para a gestão eficiente do *stock* e representa uma mais valia para o utente.

Instalações

A FIF, agora com uma dimensão quatro vezes superior à construção inicial, distribui-se por dois pisos e contempla as seguintes divisões: sala de atendimento, sala do utente, zona de receção de encomendas, dois gabinetes, duas zonas de armazenamento, uma copa, duas casas de banho e um laboratório.

No piso inferior podemos encontrar a sala de atendimento, bastante ampla, que é iluminada não só por luz artificial como por luz natural, que provém dos vidros da montra. Ao entrar na farmácia é possível encontrar instantaneamente o sistema de atribuição de senhas, o que facilita de forma inquestionável o atendimento ordeiro em períodos de grande afluência de utentes. Neste dispositivo é possível seleccionar a opção de atendimento geral, atendimento prioritário (situações de gravidez, incapacidade motora entre outras) como também de aconselhamento dermocosmético, um dos factores diferenciadores da FIF. No centro da farmácia encontra-se uma gôndola com produtos sazonais, o que durante o meu

período de estágio correspondeu a proteção solar, sendo os produtos dispostos em alinhamento horizontal (onde diferentes referências se encontram numa mesma linha horizontal, sendo todas elas da mesma marca). Na sala de atendimento podemos encontrar dois ecrãs onde se pode visualizar o número da senha e o respectivo balcão a que se deve dirigir, tendo em linha de rodapé algumas notícias que na maioria das vezes captam a atenção dos utentes em espera. Em todos os balcões pode ser encontrado material de merchandising, expositores ou testers, fazendo uso destas zonas quentes por forma a tornar os períodos de espera menos fastidiosos. Na zona posterior aos balcões é possível encontrar uma área de exposição ampla, iluminada e inacessível ao público. Esta é composta por MNSRM, devidamente distribuídos por patologia, uma zona destinada a produtos veterinários, bem como um grande número de lineares destinados a produtos de dermocosmética e organizados por marca, sendo alguns exemplos: Uriage[®], La Roche-Posay[®], Avène[®], Vichy[®], A-DERMA[®], SkinsCeuticals[®] e Galénic[®]. Na parte inferior, e inalcançável à vista dos utentes, encontram-se outros MNSRM, em gavetas, ordenados por ordem alfabética e forma farmacêutica (comprimidos e cápsulas, ampolas, emplastos medicamentosos ou saquetas). Nessas gavetas poderão também encontrar-se produtos de dermocosmética, que por não caberem nos lineares são aqui guardados, e dispositivos médicos. Uma vez que a entrada e saída da farmácia se dão por portas diferentes, esta medida faz com que o utente seja naturalmente levado a visitar toda a farmácia. Perto da saída é possível visualizar a mesa de carros infantis, onde grande parte das crianças se diverte enquanto os seus familiares estão a ser atendidos, e posteriormente ao balcão 5 a zona dedicada ao bebé. Durante o meu estágio na farmácia esta foi alvo de algumas alterações, devendo destacar a alteração da numeração dos balcões de atendimento. Anteriormente a numeração era feita de forma inversa ao percurso dos utentes na farmácia, sendo o balcão mais próximo da entrada o 5 e o mais próximo da saída o 1. A alteração foi a atribuição do número 1 ao balcão mais próximo da entrada e assim por diante até ao balcão 5, mais perto da saída. Ainda que por alguns imperceptível, penso que esta decisão torna todo o circuito do utente dentro da divisão mais intuitivo.

Contiguamente, podemos encontrar a sala do utente onde são feitas as determinações de parâmetros bioquímicos (colesterol total, glicémia, hemoglobina, triglicerídeos, ácido úrico e colesterol HDL), medição de tensão arterial e administração de injetáveis. É também nesta divisão que se fazem as trocas de seringas uma vez que zela a privacidade do utente e aqui se encontram os recipientes de recolha de agulhas e seringas contaminadas.

A zona de recepção de encomendas prima pela optimização do espaço, uma vez que com a instalação do *robot* se perdeu grande parte do mesmo. Também aqui se pode encontrar um dos quadros de comunicação interna, magnificamente colocado, pois o normal funcionamento da farmácia obriga a que os elementos da equipa passem frequentemente por este local. Um dos documentos que aqui podemos encontrar é a tabela de divisão de tarefas pelos membros da equipa da FIF. Estas tarefas são mensais e rotativas, obrigando todos os elementos a saber executar todas as funções. Neste piso encontra-se também a casa de banho destinada aos utentes.

No piso superior, encontramos no final das escadas uma primeira zona de armazenamento. Aqui podem ser encontrados alguns produtos que, pelas suas dimensões, não podem ser guardados nas gavetas da sala de atendimento. Além disso, podemos encontrar pensos, seringas, compressas como também algumas suspensões que pela procura reduzida foram direcionados para este local. Esta organização tende a tornar o processo de procura mais eficiente, uma mais valia para esta farmácia onde a os períodos de muito movimento são frequentes. Todas estas pequenas optimizações levam a uma melhor gestão do público.

Ao longo do corredor podemos encontrar os dois escritórios. O primeiro escritório é especialmente dedicado aos processos de gestão da farmácia e reuniões com delegados de informação médica. O seguinte é destinado especialmente ao aconselhamento nutricional, que ocorrem uma vez por semana com horário rotativo.

O laboratório encontra-se em frente ao segundo escritório e apresenta uma disposição favorável ao encontro de substâncias medicamentosas, tanto para uso da farmácia como para venda, Farmacopeia e Formulário Galénico e todo o material necessário à preparação dos manipulados.

No fundo do corredor, após atravessar a copa e a casa de banho dos funcionários, podemos encontrar o armazém, composto por armários com portas de vidro e estantes rotativas. A organização é feita por tipo de produto, por exemplo, medicamento genérico, suplementos alimentares, produtos de higiene oral entre outros. Os produtos são retirados do armazém tendo em conta o prazo de validade mais curto, tentando assim evitar quebras de *stock* desnecessárias.

Automatização e inovação na farmácia

Alguns dos elementos que distinguem a FIF das restantes farmácias é a automatização mas também a disponibilidade e desejo incessante de inovar através da implementação de

novos equipamentos. Começando pela CashGuard, o *robot* modular de farmácia CUBE+ mas também pelo PharmaShop24 estas são algumas das ferramentas usadas para tornar a experiência, não só dos utentes mas também dos trabalhadores da farmácia, mais eficiente.

As soluções de gestão CashGuard apresentam uma leque variado de vantagens sendo as mais significativas a nível da segurança, diminuindo o risco de roubo e eliminando os trocos errados, da produtividade, fazendo com que o foco seja no utente e na venda e não na contagem de dinheiro, como também na poupança de tempo, pois sendo o processo de pagamento mais rápido, também será o atendimento⁴. O único problema a apontar a esta tecnologia é o bloqueio de moedas que apesar de ser raro, acontece.

O *robot* modular CUBE+ é normalmente utilizado em farmácias de média ou pequena dimensão onde a optimização do espaço é um exercício diário. Esta solução é uma mais valia não só devido ao facto de fazer um uso eficiente do espaço da farmácia, como também devido à automatização de processos como entrada de encomendas, reposição e cedência de medicamentos. O equipamento existente na FIF tem capacidade para armazenar cerca de 14000 medicamentos, sendo este número dependente das dimensões das embalagens armazenadas. A maioria dos medicamentos que aqui se encontram são MSRM, cumprindo assim a exigência legal de que estes se encontrem fora do alcance do público. Esta tecnologia auxilia de sobremaneira a recepção de encomendas uma vez que através do prazo de validade e código do produto, os medicamentos são colocados nos setenta e seis espaços delimitados da janela do *robot* e, após o encerrar do compartimento, são imediatamente arrumados. Ainda assim, na minha opinião, outra das principais vantagens é a diminuição de erros de dispensa, bastante comuns nas farmácias armazenamento tradicional em gavetas deslizantes. Embora apresente todas estas vantagens, um ponto fraco que tenho a salientar é o bloqueio do *robot*. Aquando deste tipo de situações, todo o atendimento da farmácia fica condicionado, sendo necessário parar o sistema, entrar na área de armazenamento e encontrar qual a causa da obstrução, que na maioria das vezes são caixas bloqueadas. Estas caixas são então retiradas ficando grande parte das vezes danificadas, o que dificulta a sua comercialização.

Por último temos o PharmaShop24, uma tecnologia que causa ainda alguma discórdia entre a classe farmacêutica. Constituído por um expositor com várias entradas, dependentes da solução escolhida pela farmácia, este é destinado à dispensa de produtos não sujeitos a receita médica e não medicamentosos, também comercializados pela farmácia. Grande parte dos produtos aqui presentes são dispositivos médicos. Para a dispensa destes é necessário colocar o valor monetário correspondente ao produto e seguidamente pressionar as teclas

referentes ao número apresentado sob o produto desejado na prateleira, assemelhando-se ao funcionamento de uma *vending machine*. O principal entrave à implementação desta tecnologia nas farmácias são os próprios farmacêuticos, que dizem desvalorizar o propósito da profissão farmacêutica. A meu ver, este tipo de dispositivos tem como benefício o acesso a produtos de saúde fora do horário de funcionamento das farmácias, garantindo que, numa situação de emergência ou necessidade, o utente se possa socorrer destes por forma a resolver a sua condição. Outro ponto a focar é o facto os utentes sentirem vergonha em pedir certos produtos na farmácia, tendo tido a oportunidade de presenciar isso, por exemplo, com testes de gravidez. Esta solução dá a possibilidade ao indivíduo de adquirir o produto de forma independente, tendo isso um impacto favorável na sua saúde e bem-estar.

Manipulados e Dispensa de Estupefacientes

No primeiro dia de estágio tive a oportunidade de participar na preparação de um manipulado: solução alcoólica de ácido bórico à saturação. Para a preparação de 100ml desta solução foram necessários 4g de ácido bórico e álcool a 70% em quantidade suficiente para perfazer os 100ml. Esta é utilizada a nível auricular tendo ação bacteriostática proveniente do ácido bórico. A preparação foi feita segundo a Formulário Galénico Português de 2001, existente na FIF. Após terminar a preparação calculei o preço do medicamento manipulado tendo em conta a Portaria n.º 769/2004, que estabelece as normas a ser usadas para o cálculo do preço de venda ao público de um manipulado por parte das farmácias comunitárias portuguesas⁵.

Durante os últimos dois meses de estágio, foi possível presenciar, por várias vezes, a dispensa de medicamentos com substâncias ativas psicotrópicas ou também denominadas estupefacientes. Para que esta seja feita em conformidade com a norma, deverão ser registados os dados de identificação do doente e, se for o caso, do seu representante (nome, número de identificação e data do bilhete de identidade ou carta de condução ou número do CC), identificação do número da prescrição e da farmácia, qual o medicamento em causa e a data da dispensa⁶. Uma vez que as situações que presenciei diziam respeito a receitas em formato electrónico desmaterializado, não foi necessário proceder à assinatura do requerente no verso da mesma.

Formações internas

A FIF dá a oportunidade aos membros da equipa de adquirirem novos conhecimentos sobre os produtos comercializados na farmácia e esclarecerem as suas dúvidas através de formações internas. Estas realizam-se durante o período de funcionamento da farmácia, ao contrário das formações que tomam lugar nas instalações dos distribuidores em período pós-laboral, e onde o delegado vem normalmente acompanhado de todo o material didático necessário. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de participar em cerca de dez formações, sobre os mais diversos produtos, passando por escovas de dentes elétricas a suplementos alimentares. Considero que estas formações são essenciais pois, como os grupos de formação são rotativos e normalmente constituídos por três pessoas, existe uma maior disponibilidade do delegado para responder a perguntas de aconselhamento, o que fez com que aprendesse bastante.

Projectos implementados

Ao longo dos anos, as farmácias portuguesas têm vindo a implementar projectos de saúde pública por forma a oferecer uma experiência mais completa aos seus utentes. Alguns dos projectos a salientar na FIF são a ValorMed, o programa de troca de seringas e a reciclagem de radiografias.

A ValorMed, criada em 1999, tem como missão a recolha de embalagens e medicamentos fora do prazo e tratamento dos mesmos. Esta é constituída por três importantes órgãos do circuito do medicamento (ANF, APIFARMA e GROQUIFAR) e é tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente⁷. Na FIF existe sempre um contentor de cartão onde são colocados estes medicamentos e embalagens sendo feita, sempre que possível, essa referência no atendimento ao público. Durante o mês de Junho tive também oportunidade de presenciar uma ação feita pelo Cartão das Farmácias Portuguesas em que algumas pessoas tinham a possibilidade de ganhar 20 pontos no cartão aquando da entrega de medicamentos para a ValorMed, fomentado este hábito nos utentes.

O Programa de Troca de Seringas, iniciado em outubro de 1993, tem como objectivo prevenir o contágio de doenças infecciosas tais como VIH, Hepatites B e C tanto por via sexual, endovenosa ou parentérica em utilizadores de drogas injetáveis⁸. O *kit* é composto por duas seringas, dois toalhetes, um filtro, uma ampola de água bidestilada, caricas, ácido cítrico e um preservativo⁹. Além da cedência de *kits*, a FIF faz também recolha das seringas usadas, sendo por essa razão a troca de *kits* efectuada na sala do utente, onde se podem

encontrar os contentores de armazenamento deste tipo de material. No final deste processo, deverá ser registado no sistema operativo da farmácia o número de *kits* entregues.

Por fim, evidencio o Programa de Reciclagem de Radiografias, dinamizado pela AMI em colaboração com as farmácias portuguesas. A FIF aceita radiografias antigas ou já sem valor para o diagnóstico, são recolhidas e levadas para os armazéns da AMI, onde serão sujeitas a triagem e será feita a recuperação dos sais de prata neles contidos. O dinheiro resultante da venda desta matéria-prima reverte para as ações dinamizadas por esta organização em território português¹⁰. Ainda que não seja um programa por todos conhecido, um número considerável de utentes fez, durante o meu período de estágio, entrega de radiografias.

Equipa

Ao longo do meu estágio a equipa da FIF foi sofrendo algumas alterações, tendo contribuído para o sucesso do meu percurso a Dr.^a Isabel Folhas (Diretora Técnica), o Dr. António Pais Pereira (Farmacêutico, Diretor de Qualidade e Gerente), a Doutora Nélia Oliveira (Farmacêutica), a Dr.^a Susana Ganho (Farmacêutica), a Dr.^a Ana Raquel Monteiro (Farmacêutica), a Dr.^a Filipa Melo (Farmacêutica), a Dr.^a Inês Quinteiro (Farmacêutica), a Maria Carmo Rodrigues (Técnica de Farmácia) e a Zaida (Técnica de Farmácia).

Quero desta forma destacar o empenho com que todos membros me acolheram e ensinaram durante os quatro meses de estágio. À sua maneira, cada uma destas pessoas me fez ver, dia após dia, o verdadeiro valor do farmacêutico como prestador de cuidados de saúde, mas não só. Aprendi também que para o sucesso pleno não basta uma forte componente teórica, mas também o bom carácter, pro-atividade e humildade, primando sempre pela excelência em tudo aquilo que fazemos. Posso dizer, com certeza, que este estágio fez com que evoluísse muito a nível profissional mas também a nível pessoal e, por essa razão, estou eternamente grata.

Programa SEP

No dia 16 de Julho tive a oportunidade de conhecer a Dominika, uma aluna eslovaca que estuda Ciências Farmacêuticas na República Checa, e que escolheu a Farmácia Isabel Folhas para o seu programa SEP, programa esse organizado pela IPSF. Sendo que esta aluna não tinha qualquer conhecimento da língua portuguesa foi necessário explicar toda a dinâmica da farmácia, traduzir os atendimentos e explicar os medicamentos e produtos

cedidos em inglês. Deste modo penso que foi bastante benéfico para o meu percurso pois fez-me recapitular todos os conhecimentos adquiridos nos quatro meses de estágio e transmiti-los numa língua diferente, uma experiência muito desafiante.

II. Pontos Fracos

Curto período de estágio

Tendo em conta a minha experiência na FIF penso que o período de estágio poderia ser sujeito a alterações. Tendo em conta a minha experiência, posso concluir que apenas no final do estágio comecei a sentir um maior à vontade no atendimento. Sendo esta uma parte fundamental do percurso do estudante do MICF numa farmácia comunitária, penso que a expansão deste período em 1 mês poderia ser benéfico deixando a sugestão para anos futuros.

III. Oportunidades

Desconhecimento do conceito de medicamentos genéricos

Ainda que já tivesse noção desta situação, durante o meu estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de comprovar que uma parte considerável dos utentes não sabe em que consiste um medicamento genérico. Algumas das questões com que me deparei foram, por exemplo, uma utente que dizia tomar Livial® 2,5mg e que na última vez que foi à farmácia lhe tinham mudado a terapêutica para Tibolona dizendo, com certeza, que se tratava de um medicamento diferente. Também presenciei situações em que o utente recusava o medicamento genérico pois o facto de ser tão mais barato devia-se claramente à falta de qualidade. Ainda que na FIF seja feito um esforço diário por explicar aos utentes a diferença entre medicamentos originais e medicamentos genéricos, concluo que ainda há um longo caminho para percorrer nesta temática sendo portanto uma oportunidade para as farmácias apostarem na educação das populações e abrindo assim caminho para um aumento da comercialização de medicamentos genéricos.

Vendas Online

A FIF oferece a possibilidade dos seus utentes adquirirem produtos não sujeitos a prescrição médica através do seu *site*¹¹, oferecendo descontos exclusivos para a compra *online*. Ainda que este meio seja posto à disposição dos utentes penso que a população

portuguesa ainda não se mostra totalmente receptiva a *e-commerce* de produtos de saúde. Vejo assim as vendas *online* como um canal que pode vir a ser usado no futuro para aumentar substancialmente o volume de vendas da FIF, aumentando o raio de ação da farmácia pois a entrega pode ser feita em todo o território nacional.

Seguimento Farmacoterapêutico

Tendo já referido que grande parte dos utentes que frequentam a FIF vivem, trabalham ou estudam na periferia da mesma, este facto faz com que seja possível, na maioria das vezes, fazer um seguimento farmacoterapêutico consistente. Com o auxílio da ferramenta 'Histórico' presente na ficha de utente do Sifarma 2000[®] foi possível, em grande parte dos atendimentos, ter uma ideia geral de qual a medicação usada, mesmo quando esta informação não era referida pelo indivíduo. Considero assim uma oportunidade pois faz com que a experiência do utente na farmácia deixe de se cingir unicamente à recolha dos medicamentos ou produtos necessários, passando também por um aconselhamento fidedigno e informado. Assim, a criação do Farmacêutico de Família parece ser algo inevitável, que naturalmente tem vindo a ser feito, ainda que não previsto do ponto de vista legal.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de colocar os conhecimentos adquiridos na faculdade em prática, tendo escolhido três casos práticos por forma a mostrar a minha intervenção:

Caso I

A utente A, com idade próxima dos 30 anos, chegou à FIF e evidenciou um grande desconforto devido a uma afta na mucosa bucal. Este problema fazia com que tivesse dificuldade em comer e portanto precisava de algo que eliminasse rapidamente este problema. Depois de verificar que a utente em questão apresentava um ar cansado e olheiras pronunciadas perguntei se estava a ultrapassar uma fase de maior stress, ao que a resposta foi positiva. Assim sendo, aconselhei a utente a iniciar o tratamento com Elgydium[®] *Clinic Cicalium* Gel, um gel que protege a lesão da agressão constante da saliva fazendo com que seja mais fácil a cicatrização da mucosa. Aconselhei a utilização várias vezes ao dia, de preferência depois das refeições por forma a evitar que com a mastigação dos alimentos o gel acabasse por sair do local de aplicação e não exercesse a sua função. Em paralelo com o gel aconselhei também a utente a levar o colutório Bexident[®] Gengivas de uso diário por forma a fazer uma desinfeção da cavidade bucal e garantir que a lesão não infectava. A

escolha do colutório diário em detrimento do de tratamento deve-se ao facto de possibilitar a utente de continuar a usar o produto após terminar o tratamento. Por fim, disse que a utente deveria complementar o tratamento com um complexo vitamínico, especificamente Becozyme Forte® pois está aconselhado para situações de estomatites e o facto de estar particularmente em maior stress nessa altura pode ter feito com que um défice imunológico transitório ou vitamínico levasse ao aparecimento desta lesão.

Caso II

A utente B, que aparentava ter cerca de 65-70 anos, apareceu na FIF e, ao chegar ao balcão, informou-me que a sua neta apresentava uma grande comichão na cabeça. Aliado a isto, referiu que suspeitava de piolhos pois, nas últimas semanas, lembra-se que viu afixados alguns avisos na escola da neta acerca de um surto de piolhos. Perguntei-lhe, de seguida, se a sua neta tinha um cabelo comprido ou curto, ao que ela me respondeu curto. Assim sendo, aconselhei a utente B a comprar 2 produtos da marca Paranix®: o Paranix® champô de tratamento contra lêndeas e piolhos com pente e o Paranix® *Spray Repel*. Inicialmente deveria começar nesse mesmo dia por usar o pente que vem juntamente com o champô e, com o cabelo seco, fazer deslizar o pente desde o couro cabeludo até as pontas tentando passar em toda a área. Deveria, ainda assim, garantir que zonas como a nuca e atrás da orelhas, onde se tendem a aglomerar tanto piolhos como lêndeas, são zonas de passagem obrigatória do pente. No final deste passo deveria colocar o champô em toda a cabeça, cobrindo o cabelo desde a raiz até as pontas e aguardar 10 minutos. Depois do tempo de espera poderia enxaguar totalmente e repetir a passagem do pente por todo o cabelo, podendo proceder a uma divisão por partes por forma a garantir que nenhuma zona é esquecida. O tratamento deve ser repetido 7 dias depois por forma a garantir que, caso alguma lêndea tenha ficado esquecida após o primeiro tratamento não se reproduza e desencadeie um novo surto. A pergunta do comprimento do cabelo serviu para entender se seriam necessárias duas embalagens de champô ou apenas uma para completar as duas sessões de tratamento. O Paranix® *Spray Repel* serve para usar após terminar o tratamento como método preventivo. A nível de medidas não farmacológicas evidenciei a importância do rabo-de-cavalo para minimizar o contacto do seu cabelo com outro/a colega que pudesse ter piolhos mas também que passasse o pente pelo cabelo seco durante os 7 dias que distanciam as duas sessões de tratamento, aumentando assim a eficácia do mesmo.

Caso III

A utente C, com cerca de 18-20 anos de idade, entrou na farmácia e, ao aproximar-se do balcão foi possível notar um enorme inchaço e vermelhidão que percorria a zona das sobrancelhas até às pálpebras. A utente disse ter acordado com aquele inchaço intenso que era acompanhado por ardor e calor na zona afectada. Perguntei de imediato se tinha ingerido ou estado em contacto com algo fora do comum nas últimas horas ao que a utente me respondeu que, no dia anterior, tinha pela primeira vez feito a depilação na zona das sobrancelhas com cera depilatória, num estabelecimento de estética. Deste modo foi possível entender que se tratava de uma reacção alérgica local possivelmente a um dos ingredientes constituintes da cera usada pois a área afectada correspondia à zona de aplicação deste produto. Aconselhei-a então a fazer uma terapêutica anti-histamínica oral, cedendo-lhe um Telefast[®], por este ser um medicamento não sujeito a receita médica, associado a um produto de uso tópico, a Emulsão Suavizante de Contorno de Olhos da Avène[®]. A minha escolha incidiu sobre este produto pois além da sua ação hidratante e calmante devido à água terma d'Avène na sua constituição, este é dos poucos produtos que pode ser utilizado com segurança a nível das pálpebras, podendo assim ser aplicado sobre toda a área afectada, com segurança.

IV. Ameaças

Parafarmácias e Farmácias Concorrentes

Ainda que a localização da FIF seja excepcional, trás consigo outros problemas. Nas imediações da farmácia, dentro do centro comercial, é possível encontrar uma parafarmácia, pertencente ao supermercado. Aqui é possível encontrar quase todos os produtos dermocosméticos comercializados na farmácia a um preço que, por vezes, é bastante mais baixo. Uma das ameaças que a farmácia já começou a sentir e penso que se poderá agravar no futuro são os utentes que se dirigem à farmácia para obter o aconselhamento farmacêutico sobre o produto, mas acabam por concretizar a sua compra na parafarmácia. Ainda que para alguns esta questão possa parecer insignificante, não podemos desprezar que uma parte significativa da faturação das farmácias diz respeito a produtos de *consumer health* como produtos OTC, dermocosmética, higiene e nutrição.

Uma vez que o aconselhamento farmacêutico é um dos pontos chave de diferenciação entre farmácias comunitárias e parafarmácias, as farmácias estão a sair

prejudicadas em detrimento de locais que acabam por lucrar, de forma desleal, com o conhecimento dos farmacêuticos comunitários.

A faturação média de uma farmacia cresceu 2,9% face ao ano passado, e 30% da faturação é realizada em produtos de Consumer Health

A faturação média do mercado de medicamentos desce nas farmacias de médio potencial e sobe nas de baixo potencial, em comparação com o ano anterior

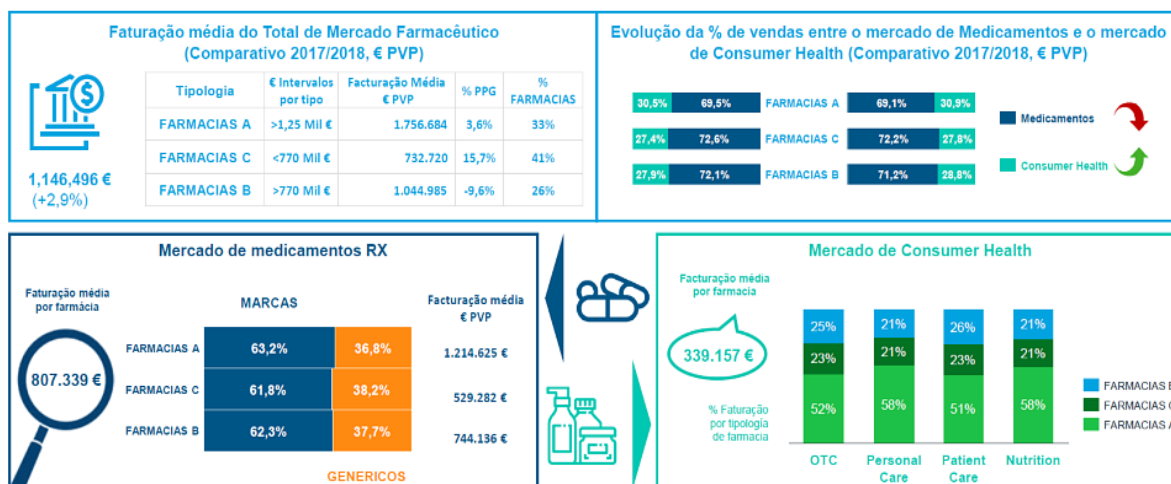


Figura I. A evolução do mercado farmacêutico no canal farmácia, em Portugal, entre Junho 2017 e Junho 2018 numa amostra de 1800 farmácias¹³.

Utentes que pretendem adquirir MSRM sem prescrição

É cada vez mais frequente os utentes dirigirem-se à farmácia com o intuito de comprar MSRM sem apresentação de uma prescrição. Uma das justificações comumente dadas é o facto de o pagamento de taxas moderadoras, para obter a receita, não justificarem a participação que irão receber pela apresentação da mesma na farmácia. Ainda que entenda este argumento, esta situação coloca o farmacêutico numa posição difícil pois frequentemente têm de explicar que não poderão ceder o medicamento em causa por necessitar de indicação médica para iniciar a terapêutica ou que é necessário manter um acompanhamento médico constante por forma a garantir que este medicamento está a ser usado em conformidade com as suas indicações e posologia e que está a sortir o efeito desejado. O que muitas vezes se sucede é o utente sair, bastante chateado, e dirigir-se a outra farmácia que não apresente este tipo de restrições. Isto faz com que a farmácia que cumpriu os requisitos legais acabe por sair prejudicada, tendo eu presenciado isso várias vezes durante o meu estágio.

Sifarma 2000® – Informações Científicas MNRM

Uma das coisas que tive oportunidade de constatar, ao longo dos atendimentos que fui fazendo, foi que o Sifarma 2000® não permite aceder à informação científica de medicamentos não sujeitos a receita médica. Considero isto uma lacuna do sistema uma vez que, em questões de posologias ou constituintes de um determinado produto, o farmacêutico por vezes é obrigado ou a avaliar a embalagem ou até mesmo a procurar no folheto informativo. Além disso, temos também o facto de estes produtos não serem considerados para efeitos de interações. Este tipo de situações pode fazer com que o utente duvide das capacidades do profissional farmacêutico, podendo isto ser evitado com uma alteração a nível do sistema. Sabendo que, no caso dos suplementos alimentares, estes são tutelados pelo Ministério da Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural, o que faz com que esta questão não dependa unicamente da ANF, penso ser ainda assim necessário considerar este problema.

Medicamentos Esgotados

Um dos fenómenos que tive oportunidade de presenciar foi a enorme quantidade de medicamentos esgotados. No início do estágio, quando apenas dava entrada das encomendas, tinha a percepção de que a lista de produtos esgotados era bastante extensa mas, apenas quando iniciei o atendimento ao público, entendi as repercussões deste problema. Sendo normalmente fomentado nos utentes o uso do mesmo medicamento durante toda a terapêutica torna-se por vezes difícil explicar que o produto em questão está esgotado e sem previsões de chegada. Um dos medicamentos que serve como exemplo é o Aerius® 5mg na forma de comprimidos orodispersíveis. Aconteceu, por várias vezes, os utentes chegarem à farmácia com uma prescrição deste medicamento e eu ou algum dos meus colegas ter que explicar que este se encontrava indisponível por tempo indeterminado, obrigando os utentes a levarem Aerius® 5mg comprimidos revestidos por película sem compartição ou em venda suspensa. Alguns ainda disseram preferir esperar que o produto voltasse a ser comercializado, o que neste caso leva a que a terapêutica anti-histamínica não fosse iniciada no momento previsto. Esta situação pode levar à falta de credibilidade na farmácia por motivos que lhe são totalmente alheios.

Conclusão

O estágio na FIF fez com que reavaliasse todas as ideias pré-concebidas que tinha do funcionamento de uma farmácia comunitária. Tendo iniciado o meu percurso com alguma relutância, ao longo do tempo tive a oportunidade de compreender que a função do farmacêutico transcende a cedência de medicamentos prescritos por indicação médica. Cada vez mais o indivíduo, ao dirigir-se à farmácia, procura uma segunda opinião visto depositar grande confiança no profissional que se encontra do outro lado do balcão, o farmacêutico. Numa altura em que se fala do aparecimento de Farmacêuticos de Referência na Bélgica¹², responsáveis por promover um estilo de vida saudável e a automedicação baseada em evidência e feita de forma moderada, penso que o papel deste profissional irá sofrer grandes alterações nos próximos anos. Estes novos desafios fazem com que o profissional farmacêutico tenha que se manter a par não só dos desenvolvimentos tecnológicos como também das potenciais alterações de produtos já comercializados, agora mais que nunca. Penso que esta é uma das suas maiores responsabilidades pois, só assim, será merecedor da confiança depositada em si pelos utentes.

A passagem pela FIF é sem dúvida uma parte do meu percurso que nunca irei esquecer e que me preparou para a excelência, independentemente da área onde irei iniciar a minha carreira. Olhando para trás, vejo com satisfação o percurso que fiz. Sinto que evoluí e que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra deve ser congratulada pela oportunidade que dá aos seus estudantes. Caso o meu futuro passe pela farmácia comunitária, sei que iniciarei a minha atividade laboral com grande à vontade, ainda que com muito para aprender, devido ao curto período de estágio.

Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Consultado a 21 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Estudo estima que serviços das farmácias portuguesas melhoram a qualidade de vida**. 2017. [Consultado a 21 de Agosto de 2018]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/estudo-estima-que-servicos-das-farmacias-portuguesas-melhoram-a-qualidade-de-vida/>
3. FARMÁCIA ISABEL FOLHAS - **Quem Somos**. [Consultado a 14 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://www.farmaciaisabelfolhas.pt/index.php/sobre-nos/>
4. CASHGUARD PORTUGAL - **Vantagens**. 2017. [Consultado a 20 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://www.cashguard.pt>
5. MINISTÉRIO DA ECONOMIA E DA SAÚDE - **Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho**. Diário da República, n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01. (2004). [Consultado a 7 de Agosto de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d
6. RÉPUBICA PORTUGUESA SAÚDE, SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE, ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE (ACSS), INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. 2014. [Consultado a 30 de Julho de 2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
7. VALORMED - **Quem Somos**. 2006. [Consultado a 23 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
8. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Programa de Troca de Seringas**. 2016. [Consultado a 30 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/2014/05/programa-troca-de-seringas-relatorio-anual-2013/>
9. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE, SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Relatório Anual do Programa Troca de Seringas 2013**. 2013. [Consultado a 30 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2014/05/Relatório-Anual-do-Programa-Troca-de-Seringas-20131.pdf>
10. FUNDAÇÃO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA INTERNACIONAL (AMI) - **Reciclagem de**

- Radiografias.** 2015. [Consultado a 30 de Julho]. Disponível em: <https://ami.org.pt/blog/21a-campanha-reciclagem-radiografias/>
11. FARMÁCIA ISABEL FOLHAS - **Farmácia Isabel Folhas - Produtos em Destaque.** [Consultado a 30 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://www.farmaciaisabelfolhas.pt>
 12. SANTOS, B. - **E porque não um farmacêutico de família?** 2017. [Consultado a 31 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/E-porque-nao-um-farmaceutico-de-familia.aspx>
 13. IQVIA PORTUGAL - **A evolução do mercado farmacêutico em Portugal (2017/2018).** 2018. [Consultado a 27 de Julho de 2018]. Disponível em: <https://www.linkedin.com/company/iqvia-portugal/?originalSubdomain=pt>

PARTE III.

“INFLUÊNCIA DA IDADE E DA POLIMEDICAÇÃO NA FREQUÊNCIA E GRAVIDADE DAS REACÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS”

ÍNDICE

Resumo	42
Abstract	44
Lista de Abreviaturas	46
Índice de Figuras	47
Índice de Tabelas	47
Introdução	48
Material e Métodos	50
Base de Dados	50
Avaliação das Reacções Adversas a Medicamentos	50
Medicamentos Suspeitos	50
Idade.....	51
Polimedicação	51
Gravidade das Reacções Adversas a Medicamentos	51
Análise dos dados	51
Resultados	52
Medicamento Suspeito.....	53
Reacções Adversas a Medicamentos.....	54
Género	55
Idade.....	56
Polimedicação	60
Discussão	63
Conclusão	66
Bibliografia	67

Resumo

Introdução

Ainda que a idade e a polimedicação sejam frequentemente indicadas como factores de risco para o desenvolvimento de reacções adversas a medicamentos (RAM), são escassos os estudos epidemiológicos que sustentam esta hipótese.

Objectivo

O objectivo do presente trabalho foi analisar a influência da idade e polimedicação na frequência e gravidade das RAM.

Material e Métodos

As notificações espontâneas (NE) recolhidas pela Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), entre 2008 e 2017, foram a base deste estudo transversal. Por forma a avaliar a influência da idade, os doentes foram distribuídos por 6 faixas etárias, tendo também sido feita uma análise segundo a classificação “≤64 anos”/“≥65 anos”. A influência da polimedicação foi avaliada inicialmente classificando os doentes como “polimedicados”/“não-polimedicados”, tendo também sido analisada através do número total de medicamentos usados (NTMU). O critério usado para considerar uma RAM grave foi o estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Resultados

Das 2523 NE recebidas, 2297 NE foram incluídas neste estudo. A idade média dos doentes foi $48 \pm 23,67$ anos, 64,13% das notificações referiam-se a doentes do género feminino e 48,98% foram reportadas por médicos. A maioria das NE descreviam RAM graves (n=1630; 70,96%). A faixa etária [18 a 64 anos] foi a que apresentou o maior número de NE (n=1251; 54,46%) e foi possível estabelecer uma relação entre a idade e a gravidade das RAM ($\chi^2=26,46$; g.l=5; $P < 0,01$). Não foram encontradas diferenças significativas entre o número de NE referentes a doentes polimedicados (n=1181; 51,41%) e não polimedicados (n=1116; 48,59%). A polimedicação não esteve associada a um aumento de gravidade das RAM, nem na análise entre doentes polimedicados/não-polimedicados ($\chi^2=1,04$; g.l=1; $P=0,31$) nem na análise em que os doentes foram classificados através do NTMU ($\chi^2=5,27$; g.l=4; $P=0,26$).

Conclusões

Concluimos que a idade influencia a gravidade das RAM, mas não a sua frequência enquanto que a polimedicação não influencia nenhum dos dois parâmetros. Estes dados contrariam a premissa de que a idade e a polimedicação levam ao aumento da frequência de RAM, e da proporção de RAM graves.

Palavras-Chave

Reacções adversas a medicamentos; idade; polimedicação; farmacovigilância; gravidade

Abstract

Introduction

Even though advanced age and polymedication are commonly stated as risk factors for the development of adverse drug reactions (ADR) there is a shortage of epidemiological data to support this hypothesis.

Objectives

The aim of the present study was to analyze the influence of age and polymedication on the frequency and seriousness of adverse drug reactions.

Methods

The spontaneous reports (SR) collected by the Central Portugal Regional Pharmacovigilance Unit, between 2008 and 2017, were used in this cross-sectional analysis. In order to evaluate the influence of age, the patients were initially arranged into six age groups and, on a second analysis, the classification “≤64 years old”/“≥65 years old” was used. The influence of polymedication was evaluated not only through the “polymedicated”/“non-polymedicated” classification but also through the total medicine intake of the patient. The criterion used to determine the seriousness of the ADR was the one defined by the World Health Organization (WHO).

Results

From the 2523 SR received, 2297 SR were included in this analysis. The mean age of the patients was 48 ± 23.67 years old, 64.13% of the reports were from female patients and 48,98% were reported by doctors. Most of the SR described serious ADR (n=1630; 70.96%). The age group [18 to 64 years old] was the one with the highest number of SRs (n=1251; 54.46%) and an association was found between age and seriousness of the ADRs ($\chi^2=26.46$; d.f= 5; $P < 0.01$). No significant differences were found between the number of SRs of polymedicated (n=1181; 51.41%) and non-polymedicated patients (n=1116; 48.59%). Polymedication was not associated to an increase in the seriousness of the ADR, not in the analysis using the classification “polymedicated”/“non-polymedicated” ($\chi^2=1,04$; g.l=1; $P =0.31$) nor in the analysis using the total medicine intake of the individuals in the SRs ($\chi^2=5.27$; g.l=4; $P=0.26$).

Conclusions

We have concluded that age influences the seriousness of the ADR, but not its frequency and that polymedication is not related to any of the two parameters. This conclusion contradicts the premise that age and polymedication lead to an increase in the frequency of ADR, and in the proportion of serious ADR.

Keywords

Adverse drug reaction; age; polymedication; pharmacovigilance; seriousness

Lista de Abreviaturas

ATC: *Anatomical Therapeutical Chemical*

DCI: Denominação Comum Internacional

DTTPH: Difteria, Tétano, Tosse Convulsa, Poliomielite e Haemophilus Influenza B

ICH: *International Conference on Harmonisation*

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

NE: Notificações Espontâneas

NTMU: Número Total de Medicamentos Usados

OMS: Organização Mundial de Saúde

PT: *Preferred Terms*

RAM: Reacções Adversas a Medicamentos

SOC: *System Organ Classes*

UFC: Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra

VASPR: Vacina contra o sarampo, a papeira e a rubéola

Índice de Figuras

Figura I. Diagrama do estudo.....	53
Figura II. Distribuição das RAM reportadas de acordo com a classificação SOC do dicionário ME dDRA.....	55
Figura III. Distribuição das NE de acordo com a faixa etária do doente	56
Figura IV. Número médio de medicamentos usados pelos doentes de cada faixa etária	58
Figura V. Género dos doentes tendo em conta a classificação “doentes polimedicado” e “doentes não-polimedicado”	60
Figura VI. Distribuição das NE segundo o número de medicamentos usados pelo doente.....	61

Índice de Tabelas

Tabela I. Denominação Comum Internacional (DCI) dos medicamentos mais frequentemente indicados como “Medicamentos Suspeitos”.....	54
Tabela II. Distribuição dos doentes por género nas diversas faixas etárias	56
Tabela III. Número de medicamentos usados (NTMU) pelos doentes das diversas faixas etárias	57
Tabela IV. Gravidade das RAM reportadas de acordo com a faixa etária do doente.....	58
Tabela V. Distribuição dos doentes nas faixas etárias “≤64 anos” e “≥65 anos” de acordo com o número total de medicamentos usados (NTMU).....	59
Tabela VI. Gravidade das RAM reportadas tendo em conta a faixa etária do doente (≤64 anos e ≥65 anos).....	59
Tabela VII. Gravidade das RAM reportadas de acordo com a o tipo de doente (“polimedicado” e “não-polimedicado”)	61
Tabela VIII. Género dos doentes para os diferentes valores de número total de medicamentos usados (NTMU) pelo doente.....	62
Tabela IX. Gravidade das RAM de acordo com o número total de medicamentos usados (NTMU) pelo doente.....	62

Introdução

Segundo a Comissão Europeia, reacção adversa define-se como uma “reacção nociva e não intencional a um medicamento”¹. Por forma a assegurar que os riscos associados a um certo medicamento não são superiores aos seus benefícios, a Farmacovigilância dedica-se ao estudo deste tipo de reacções, tanto de um ponto de vista clínico como farmacológico^{2,3}. Em Portugal, a descentralização do Sistema Nacional de Farmacovigilância, em 2000, resultou na criação de unidades regionais, actualmente 8⁴, que estão encarregues da recolha, classificação e validação das notificações espontâneas (NE) provenientes das respectivas áreas geográficas⁵.

O sistema de NE é um método útil e vastamente utilizado^{6,7} dada a amplitude dos dados que recolhe, nomeadamente informação relativa a todos os medicamentos comercializados no país, aos diversos tipos de doentes e às múltiplas reacções adversas a medicamentos (RAM) que ocorrem durante a fase de pós-comercialização. A percentagem considerável de admissões hospitalares (5%) e mortes (0,3-5%) que se suspeita serem causadas por RAM, bem como a constante entrada de medicamentos para o mercado, fazem com que a farmacovigilância seja fundamental para garantir a segurança da população^{3,8}.

A idade e a polimedicação são frequentemente enunciadas como factores de risco para o desenvolvimento de RAM. No entanto, os dados epidemiológicos que sustentam esta hipótese são limitados. Além do número de estudos sobre este tema ser escasso, outras das limitações apresentadas são o uso de classificações binárias para os doentes polimedicados⁹ ou a análise focada num único grupo etário^{10,11}. Por fim, a causalidade¹²⁻¹⁴ e a possível prevenção da RAM em questão¹³ são alguns dos parâmetros frequentemente avaliados nestes trabalhos, contudo, a frequência e gravidade dessas reacções são descuradas.

Diversos estudos^{11,15,16} referem que os doentes com idade mais avançada têm uma maior probabilidade de desenvolver RAM, ainda que não considerem a idade um factor de risco independente para o seu desenvolvimento. Alternativamente, os autores sugerem o número de medicamentos usados pelo doente como um factor de risco consistente para o desenvolvimento de RAM^{15,16}. Todavia, uma investigação conduzida por VAN DEN BEMT *et al.*¹⁷ conclui que a idade está inversamente relacionada com a ocorrência deste tipo de reacções.

Relativamente à influência da polimedicação na frequência de RAM, vários estudos¹⁷⁻²¹ mencionam que o número de medicamentos usados pelo doente é um factor de risco para o desenvolvimento de RAM. Em particular, um estudo de 2015²² concluiu que o risco

aumentava 13% para doentes que usavam 2 medicamentos, 58% para doentes a tomar 5 e 82% para doentes que tomavam 7 ou mais medicamentos de forma concomitante.

No que diz respeito à influência da idade na gravidade das RAM, alguns trabalhos²³⁻²⁵, baseados em admissões hospitalares causadas por estas reacções, alegam que os doentes mais velhos apresentam um maior número de RAM graves comparativamente aos doentes mais novos. CIORCIARO²⁶, ao analisar o sistema Suíço de NE, concluiu que o desenvolvimento de RAM graves era 8,7% superior em doentes idosos em comparação aos doentes mais jovens. Por outro lado, um estudo português⁶ mostrou que não existia uma relação estatisticamente significativa entre a frequência de RAM graves e a idade avançada.

Sobre a influência da polimedicação na gravidade das RAM, um estudo de ANA FILIPA MACEDO⁶ concluiu que, após ajustar a análise em função do género, foi possível definir uma relação entre o uso de 3 ou mais medicamentos e um aumento no risco de desenvolvimento de RAM graves.

Por todas as razões enumeradas anteriormente, o presente estudo foi realizado com o intuito de avaliar a influência da idade e da polimedicação, enquanto factores potencialmente relacionados com a frequência e a gravidade das RAM. Para cumprir este objectivo, analisaram-se as NE recolhidas, entre 2008 e 2017, pela Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), para se proceder à avaliação da possível relação entre as diversas variáveis e as reacções adversas reportadas.

Material e Métodos

Base de Dados

O presente trabalho consiste num estudo observacional, transversal e descritivo. Toda a informação apresentada tem por base as NE recebidas pela UFC, entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2017. Os casos reportados advêm da área geográfica atribuída a este centro, que sofreu algumas alterações durante o período avaliado. Entre 2008 e 2016, os distritos portugueses abrangidos por esta unidade eram Aveiro, Coimbra, Leiria, Castelo Branco, Guarda e Viseu. Porém, no início de 2017, uma redução na área de ação desta unidade fez com apenas os distritos de Aveiro, Coimbra e Leiria ficassem sob a sua alçada.

O critério de inclusão deste estudo foi baseado em 2 pontos de validação. O primeiro diz respeito aos 4 critérios indispensáveis à validação de uma NE: informação sobre a RAM, medicamento suspeito, doente e repórter, mas também à classificação da NE como finalizada. O segundo ponto de validação considera a informação sobre a idade e género do doente retratado na NE.

Avaliação das Reacções Adversas a Medicamentos

As RAM reportadas nas NE foram classificadas com recurso ao dicionário MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Este dicionário, desenvolvido pela *International Conference on Harmonisation (ICH)*, compila terminologia médica padronizada, com o principal objectivo de facilitar a partilha de informação entre os diversos organismos que trabalham com productos medicinais²⁸. Ainda que composta por 5 níveis de hierarquia, neste estudo apenas os níveis *Preferred Terms (PT)* e *System Organ Classes (SOC)* foram usados para descrever as RAM reportadas.

Medicamentos Suspeitos

Os medicamentos mais frequentemente indicados como suspeitos de terem conduzido ao desenvolvimento de RAM foram categorizados segundo a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Este sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta 5 níveis hierárquicos sendo que, para este estudo, foi unicamente utilizado o primeiro nível, denominado grupo anatómico principal²⁷.

Idade

Para realizar a avaliação da influência da idade nas RAM, foi feita uma estratificação da população em 6 grupos etários, sendo eles: “[0 a 1 mês]”, “[2 meses a 2 anos]”, “[3 a 11 anos]”, “[12 a 17 anos]”, “[18 a 64 anos]” e “[65 anos ou mais]”. Além desta, foi também realizada uma análise tendo por base uma categorização dos doentes nos grupos “≤64 anos” e “≥65 anos”. O conceito de pessoa idosa incluiu os doentes com 65 anos ou mais, uma classificação frequentemente usada pelos países desenvolvidos²⁹.

Polimedicação

No caso da polimedicação, inicialmente foram considerados 2 tipos de doentes: polimedicados e não-polimedicados. A polimedicação foi definida como o uso de mais do que 1 medicamento por parte do doente, considerando a soma entre medicamentos suspeitos e concomitantes, no momento em que ocorreu a RAM notificada. Quando o número total de medicamentos usados (NTMU) correspondeu a 1, isto significou não só que o doente estava a usar somente o medicamento suspeito, como também que este era não-polimedicado.

Tendo em vista o aumento da complexidade do estudo, foi igualmente feita uma avaliação da influência do NTMU na gravidade das RAM reportadas. Nesta análise foram usadas 5 categorias para tipificar os doentes em estudo, considerando-se, respectivamente, o uso simultâneo de 1, 2, 3, 4 e 5 ou mais medicamentos (5+).

Gravidade das Reacções Adversas a Medicamentos

A gravidade das RAM foi determinada tendo em conta os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta organização define RAM graves como aquelas em que, independentemente da dose administrada, resultam na morte do doente, colocam em risco a vida do indivíduo, motivam ou prolongam a hospitalização, resultam em incapacidade persistente ou temporária, levam a anomalias congénitas ou malformações ou representam eventos médicos relevantes³⁰.

Análise dos dados

Os dados foram inicialmente analisados através de estatística descritiva. Seguidamente, recorreu-se ao teste chi-quadrado para esclarecer a possível relação entre as

variáveis em estudo e a gravidade das RAM reportadas, e, simultaneamente, comparar as diferenças entre os grupos etários, os tipos de doente (polimedicado e não-polimedicado) e o NTMU dos doentes (1, 2, 3, 4 e +5 medicamentos usados simultaneamente). O valor de significância estatística considerado para estabelecer uma relação entre as variáveis em estudo foi de $P=0,05$ (5%). O software usado para realizar as análises estatísticas foi o STATA (versão 12).

Resultados

Das 2523 NE recebidas pela UFC durante os 10 anos de atividade avaliados (**Figura I**), no primeiro ponto de validação, 24 NE foram consideradas anuladas, 46 representavam casos duplicados e 2453 foram consideradas finalizadas. No segundo ponto de validação, 1 NE não tinha informação sobre o género e 155 não apresentavam informação sobre a idade do doente. Deste modo, 2297 NE foram incluídas no presente estudo.

O número de NE recolhidas por esta unidade regional aumentou cerca de 4 vezes entre 2008 (n=99) e 2017 (n=329), correspondendo isto a um aumento de 232%.

Ao nível dos notificadores, o número de casos reportados por profissionais de saúde (n= 2194; 95,52%) foi superior ao número de casos reportados por não-profissionais de saúde e doentes (n=102; 4,44 %), tendo sido 1 caso reportado por um profissional de saúde juntamente com um não profissional de saúde ou doente (0,04%). Cerca de metade das NE foram reportadas por médicos (n=1125; 48,98%).

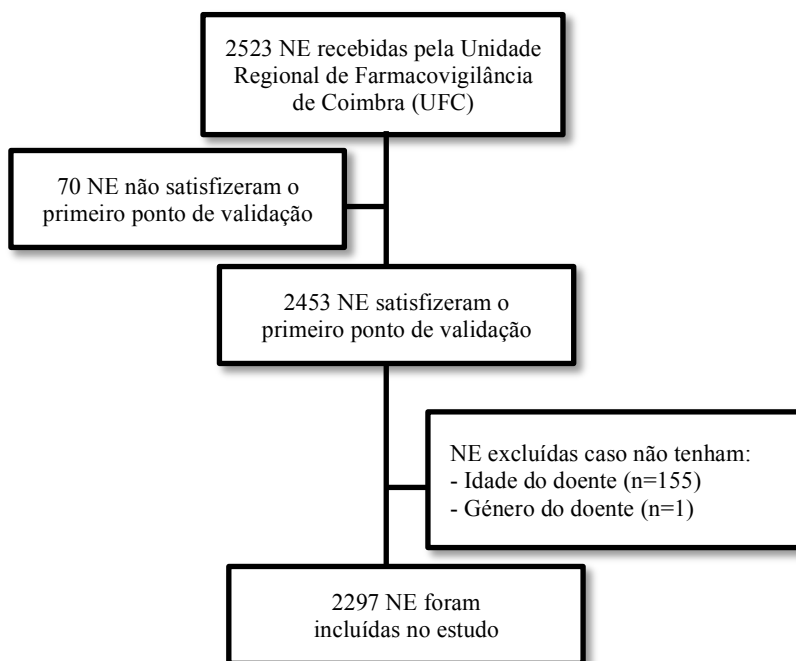


Figura I. Diagrama do estudo.

Medicamento Suspeito

Em 288 NE (12,54%) foram identificados mais do que um medicamento suspeito. Foram indicados 2449 medicamentos suspeitos que, por sua vez, correspondiam a 487 substâncias ativas diferentes. Os 10 medicamentos mais frequentemente identificados como

“Medicamentos Suspeitos” estão representados na **Tabela I**. Metade destes diziam respeito a vacinas. Através do sistema de classificação ATC foi possível determinar que, dos 10 medicamentos mais frequentemente indicados como medicamentos suspeitos, 50% estavam incluídos no grupo J “Anti-Infeciosos de uso sistémico”, 30% no grupo L “Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores”, 10% ao grupo “Sistema Musculo-Esquelético” e o meio de contraste para exames de raio-x Iopromida ao grupo V “Vários”³¹.

Tabela I. Denominação Comum Internacional (DCI) dos medicamentos mais frequentemente indicados como “Medicamentos Suspeitos”.

Medicamentos Suspeitos	Frequência	Percentagem (%)
Vacina contra o Sarampo, Papeira e Rubéola	153	6,25
Docetaxel	135	5,51
Vacina contra o Tétano, a Difteria, a Tosse Convulsa e a Poliomielite	65	2,65
Alopurinol	60	2,45
Oxaliplatina	55	2,25
Paclitaxel	49	2
Vacina contra a pandemia da Gripe	49	2
Vacina contra a Difteria e Tétano	43	1,76
Vacina contra DTTPH	41	1,67
Iopromida	39	1,59

DTTPH: Difteria, Tétano, Tosse Convulsa, Poliomielite e Haemophilus Influenza B

Reacções Adversas a Medicamentos

Foram reportadas 5797 RAM sendo a média de 2,5 RAM por NE. Mais de 70% das NE analisadas (n=1630; 70,96%) diziam respeito a RAM graves. Destas 1630 NE, 973 (59,69%) descreviam RAM que figuraram eventos médicos importantes, 296 NE (18,16%) referiam RAM que levaram à hospitalização do doente, e 138 (8,47%) consideravam RAM que colocaram a vida do doente em risco. As RAM apresentadas em 23 NE (1,41%) levaram à morte dos doentes em questão.

De acordo com a classificação PT do dicionário MedDRA, as 5 RAM mais frequentemente reportadas foram eritema (n=211; 3,64%), pirexia (n=194; 3,35%), vacinação ineficaz (n=143; 2,47%), glândula paratiroideia aumentada (n=137; 2,36%) e vômito (n=125; 2,16%). Através da classificação SOC, as 5 reacções adversas mais recorrentes foram “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (n=1265), “Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (n=1132), “Doenças gastrointestinais” (n=782), “Doenças

do sistema nervoso” (n=435) e “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (n=369) (Figura II).

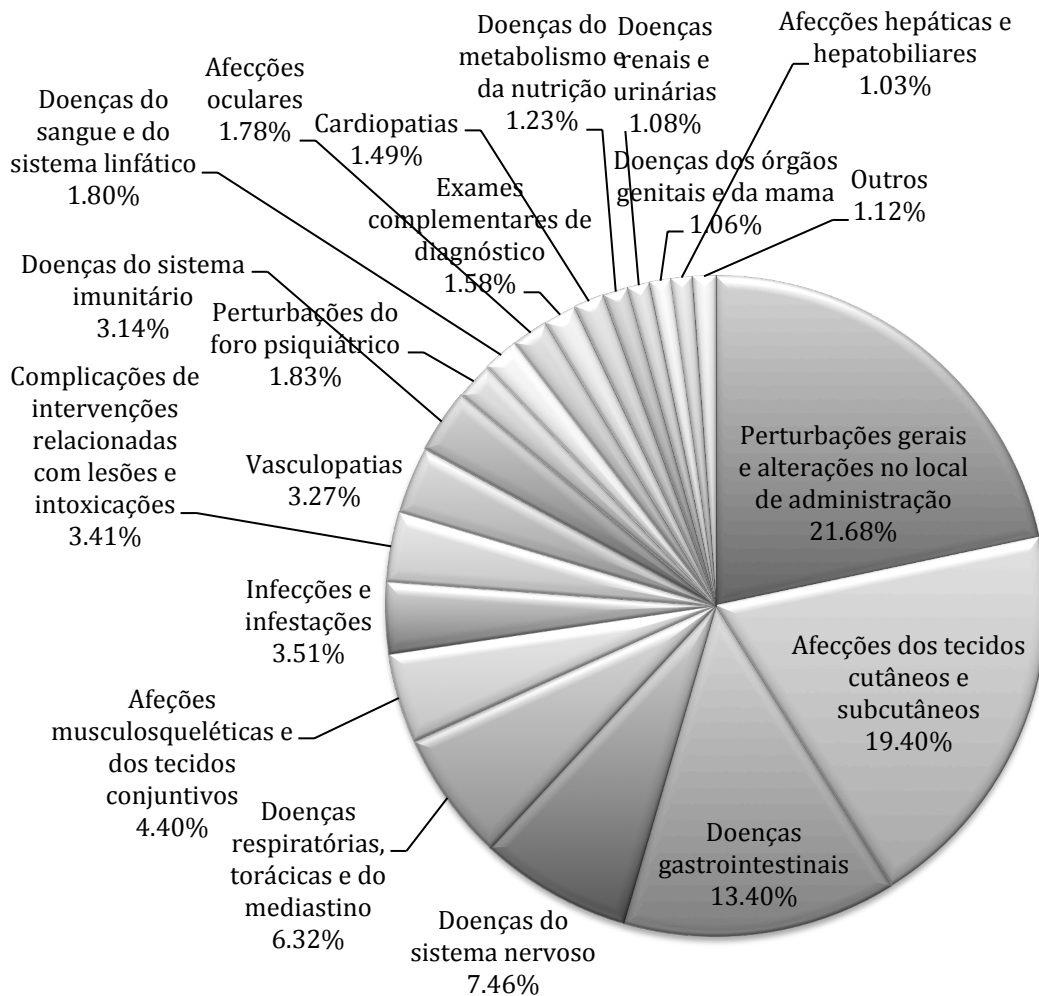


Figura II. Distribuição das RAM reportadas de acordo com a classificação SOC do dicionário MedDRA (Outros: Afecções do ouvido e do labirinto (0,34%); Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (0,27%); Problemas de Productos (0,21%); Doenças endócrinas (0,14%); Situações na gravidez, no puerpério e perinatais (0,09%); Afecções congénitas, familiares e genéticas (0,03%); Circunstâncias sociais (0,02%); Procedimentos cirúrgicos e médicos (0,02%)).

Género

A distribuição dos doentes em relação ao género foi desigual, tendo sido reportados 1473 casos referentes a doentes do género feminino (64,13%) e 824 ao género masculino (35,87%). Ainda assim, a percentagem de RAM graves foi comparável entre o género feminino (n=1041; 70,67%) e o masculino (n=589; 71,48%).

Idade

A idade dos doentes variou entre os 0 meses (mínimo) e 98 anos (máximo), tendo sido a média de idades $48,51 \pm 23,67$ anos.

A distribuição das NE de acordo com a faixa etária dos doentes retratados (**Figura III**) foi heterogénea, uma vez que mais de metade das NE recebidas por esta unidade (n=1251; 54,46%) diziam respeito a doentes na faixa etária “[18 a 64 anos]” e 84,37% das NE (n=1938) correspondia a doentes com 18 anos ou mais.

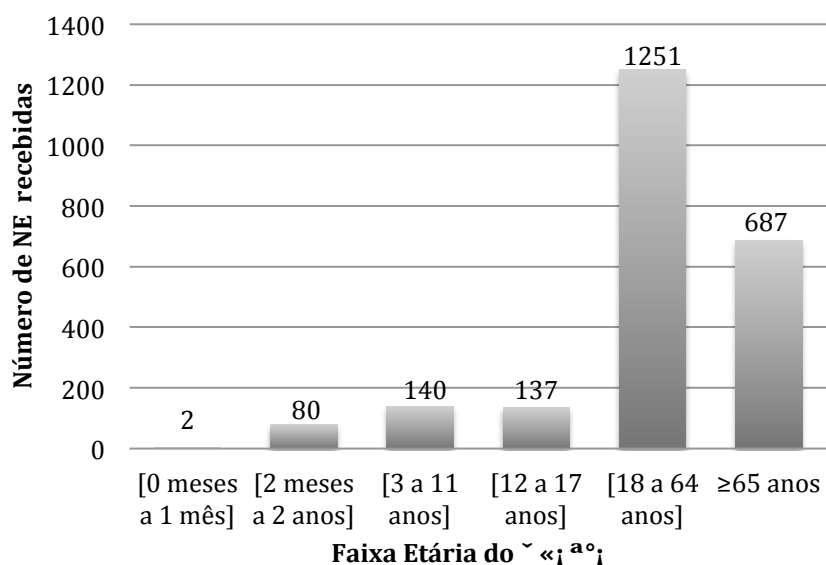


Figura III. Distribuição das NE de acordo com a faixa etária do doente.

Considerando o género dos doentes (**Tabela II**), a faixa etária “[18 a 64 anos]” apresentou uma proporção de doentes do género feminino bastante elevada (n=870; 69,54%), comparativamente às restantes faixas etárias.

Tabela II. Distribuição dos doentes por género nas diversas faixas etárias.

Faixa Etária	Género do Doente					
	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
[0 a 1 mês]	1	50,00%	1	50,00%	2	100,00%
[2 meses a 2 anos]	42	52,50%	38	47,50%	80	100,00%
[3 a 11 anos]	69	49,29%	71	50,71%	140	100,00%
[12 a 17 anos]	68	49,64%	69	50,36%	137	100,00%
[18 a 64 anos]	870	69,54%	381	30,46%	1251	100,00%
≥65 anos	423	61,57%	264	38,43%	687	100,00%
Total	1473	64,13%	824	35,87%	2297	100,00%

A nível do uso de medicamentos (**Tabela III**), foi possível determinar que a faixa etária “[12 a 17 anos]” apresentou a maior percentagem de doentes não-polimedicados (89,78%). Pelo contrário, a faixa etária “≥65 anos” foi a que evidenciou uma maior proporção de doentes polimedicados (64,19%), seguida pela classe “[18 a 64 anos]” (54,36%). Ao aplicar o teste chi-quadrado, foi possível encontrar uma associação entre estas variáveis ($\chi^2=359,38$; g.l=20; P < 0,01).

Tabela III. Número de medicamentos usados (NTMU) pelos doentes das diversas faixas etárias.

Faixa Etária	NTMU										Total	
	1		2		3		4		≥5		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
[0 a 1 mês]	1	50,00%	0	0,00%	1	50,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	100,00%
[2 meses a 2 anos]	63	78,75%	11	13,75%	2	2,50%	1	1,25%	3	3,75%	80	100,00%
[3 a 11 anos]	112	80,00%	25	17,86%	2	1,43%	1	0,71%	0	0,00%	140	100,00%
[12 a 17 anos]	123	89,78%	5	3,65%	4	2,92%	1	0,73%	4	2,92%	137	100,00%
[18 a 64 anos]	571	45,64%	210	16,79%	139	11,11%	107	8,55%	224	17,91%	1251	100,00%
≥65 anos	246	35,81%	54	7,86%	65	9,46%	70	10,19%	252	36,68%	687	100,00%
Total	1116	48,59%	305	13,28%	213	9,27%	180	7,84%	483	21,03%	2297	100,00%

O número médio de medicamentos usados em cada faixa etária está representado na **Figura IV**. Foi possível constatar que, em todos os grupos etário, a média foi superior a 1. Um decréscimo inicial deste valor, entre os grupos etários “[0 a 1 mês]” e “[3 a 11 anos]” foi seguido por um aumento entre os grupos etários “[3 a 11 anos]” a “[≥65 anos]”. Todavia, o aumento entre as categorias “[12 a 17 anos]” e “[18 a 64 anos]” foi bastante mais acentuado que os restantes.

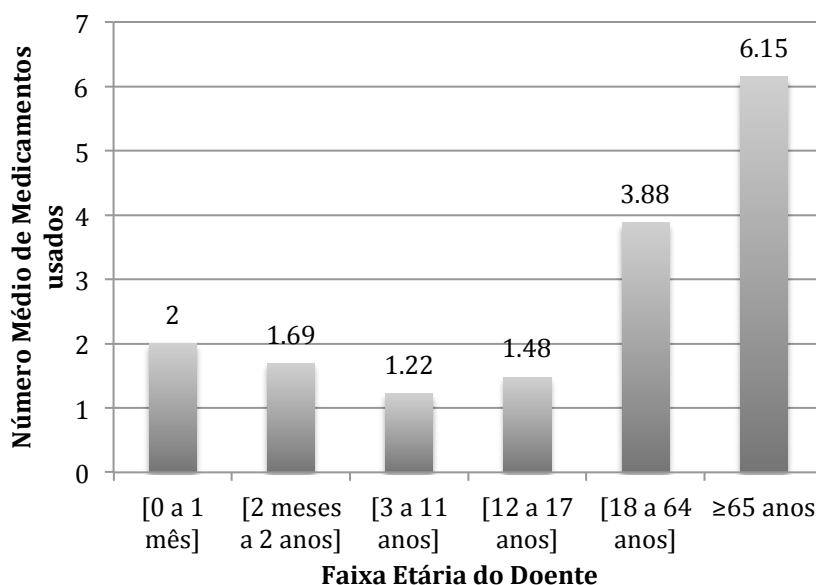


Figura IV. Número médio de medicamentos usados pelos doentes de cada faixa etária.

Em termos da gravidade das reacções reportadas (**Tabela IV**), ainda que a proporção de RAM graves tenha sido superior à de RAM não graves em todas as faixas etárias, a classe de doentes com idades compreendidas entre “[12 a 17 anos]” destacou-se das restantes pela sua elevada percentagem de reacções graves (n=121; 88,32%). O teste chi-quadrado revelou que os doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos de idade têm mais probabilidade de apresentar RAM graves comparativamente à outras faixas etárias ($\chi^2=26,46$; g.l=5; $P < 0,01$).

Tabela IV. Gravidade das RAM reportadas de acordo com a faixa etária do doente.

Faixa Etária	Gravidade das RAM				Total	
	Não-Graves		Graves		n	%
	n	%	n	%		
[0 a 1 mês]	0	0,00%	2	100,00%	2	100,00%
[2 meses a 2 anos]	29	36,25%	51	63,75%	80	100,00%
[3 a 11 anos]	49	35,00%	91	65,00%	140	100,00%
[12 a 17 anos]	16	11,68%	121	88,32%	137	100,00%
[18 a 64 anos]	379	30,30%	872	69,70%	1251	100,00%
≥65 anos	194	28,24%	493	71,76%	687	100,00%
Total	667	29,04%	1630	70,96%	2297	100,00%

Ao agrupar os doentes segundo a classificação “≤64 anos” e “≥65 anos” (**Tabela V**) foi possível concluir que o número de NE recolhidas foi superior na faixa etária “≤64 anos” (n=1610; 70,09%). A percentagem de doentes polimedicados foi maior no grupo “≥65 anos” (64,19%) bem como a proporção de doentes a usarem 3, 4 e 5 ou mais medicamentos foi superior na faixa etária “≥65 anos” comparativamente às respectivas percentagens apresentadas na faixa etária “≤64 anos”. Através do teste chi-quadrado foi possível concluir que os doentes com 65 anos ou mais têm mais probabilidade de usarem um elevado número de medicamentos que os doentes com 64 anos ou menos ($\chi^2=175,78$; g.l=4; P < 0,01).

Tabela V. Distribuição dos doentes nas faixas etárias “≤64 anos” e “≥65 anos” de acordo com o número total de medicamentos usados (NTMU).

Faixa Etária	NTMU											
	1		2		3		4		5+		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤64 anos	870	54,04%	251	15,59%	148	9,19%	110	6,83%	231	14,35%	1610	100,00%
≥65 anos	246	35,81%	54	7,86%	65	9,46%	70	10,19%	252	36,68%	687	100,00%
Total	1116	48,59%	305	13,28%	213	9,27%	180	7,84%	483	21,03%	2297	100,00%

No que diz respeito à gravidade das RAM descritas (**Tabela VI**), a percentagem de RAM graves na faixa etária “≥65 anos” diferiu apenas 1,14% da apresentada pela faixa etária “≤64 anos”. A par disso, não foi possível estabelecer uma associação entre estas variáveis ($\chi^2=0,30$; g.l=1; P=0,582).

Tabela VI. Gravidade das RAM reportadas tendo em conta a faixa etária do doente (≤64 anos e ≥65 anos).

Faixa Etária	Gravidade das RAM					
	Não-Graves		Graves		Total	
	n	%	n	%	n	%
≤64 anos	473	29,38%	1137	70,62%	1610	100,00%
≥65 anos	194	28,24%	493	71,76%	687	100,00%
Total	667	29,04%	1630	70,96%	2297	100,00%

Polimedicação

Numa primeira análise, ao usar a classificação “doentes polimedicado” e “doentes não-polimedicado”, foi possível concluir que o número de NE referentes a doentes polimedicados (n=1181; 51,41%) foi semelhante ao número de NE provenientes de doentes não-polimedicados (n=1116; 48,59%) (**Figura V**). Quanto ao género dos doentes, o género feminino esteve em maioria nos 2 grupos, correspondendo a uma percentagem de 61,56% (n=687) no grupo dos doentes não-polimedicados e 66,55% (n=786) dos doentes polimedicados.

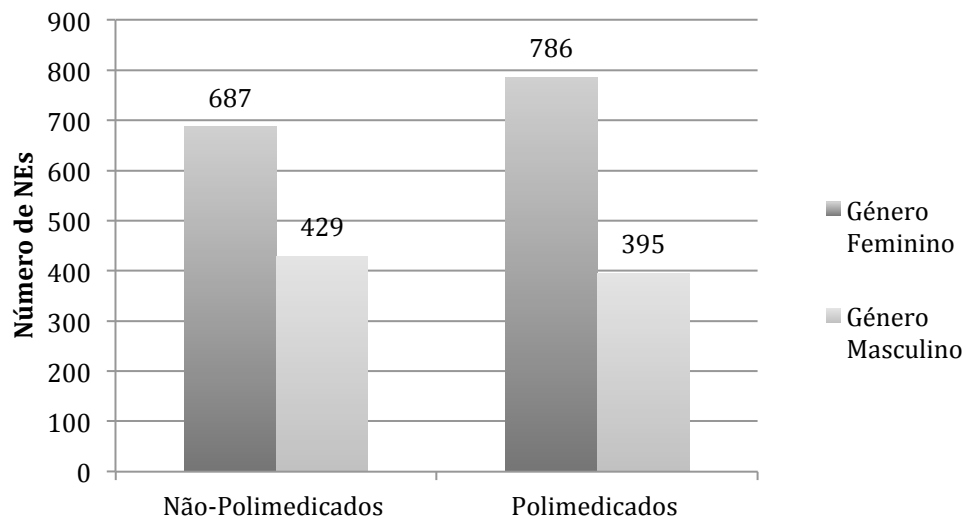


Figura V. Género dos doentes tendo em conta a classificação “doentes polimedicado” e “doentes não-polimedicado”.

Na **Tabela VII** encontra-se representada a gravidade das RAM no grupo de doentes polimedicados e não-polimedicados. Ao nível da proporção de RAM graves registaram-se valores semelhantes entre os dois grupos, tendo os doentes não-polimedicados apresentado uma percentagem de 71,95% de RAM graves (n=803) e os doentes polimedicados 70,03% (n=827). Ao usar o teste chi-quadrado, foi possível constatar que estas diferenças não eram estatisticamente significativas ($\chi^2 = 1,04$; g.l=1; P=0,31);

Tabela VII. Gravidade das RAM reportadas de acordo com a o tipo de doente (“polimedicado” e “não-polimedicado”).

Tipo de Doente	Gravidade das RAM					
	Não-Graves		Graves		Total	
	n	%	n	%	n	%
Não-Polimedicados	313	28,05%	803	71,95%	1116	100,00%
Polimedicados	354	29,97%	827	70,03%	1181	100,00%
Total	667	29,04%	1630	70,96%	2297	100,00%

A distribuição das NE pelo número total de medicamentos usados pelo doente encontra-se representada na **Figura VI**. Os doentes em questão tomavam entre 1 e 22 medicamentos no momento em que foi percebida a RAM. A moda foi 1, significando isso que, no momento da reacção, a maioria dos doentes usava apenas o medicamento suspeito. No que diz respeito aos doentes polimedicados, cerca de 90% (89,16%) usavam entre 2 a 6 medicamentos em simultâneo e os restantes (10,84%) mais de 6. O número médio de medicamentos consumido foi de 2,70 medicamentos por doente.

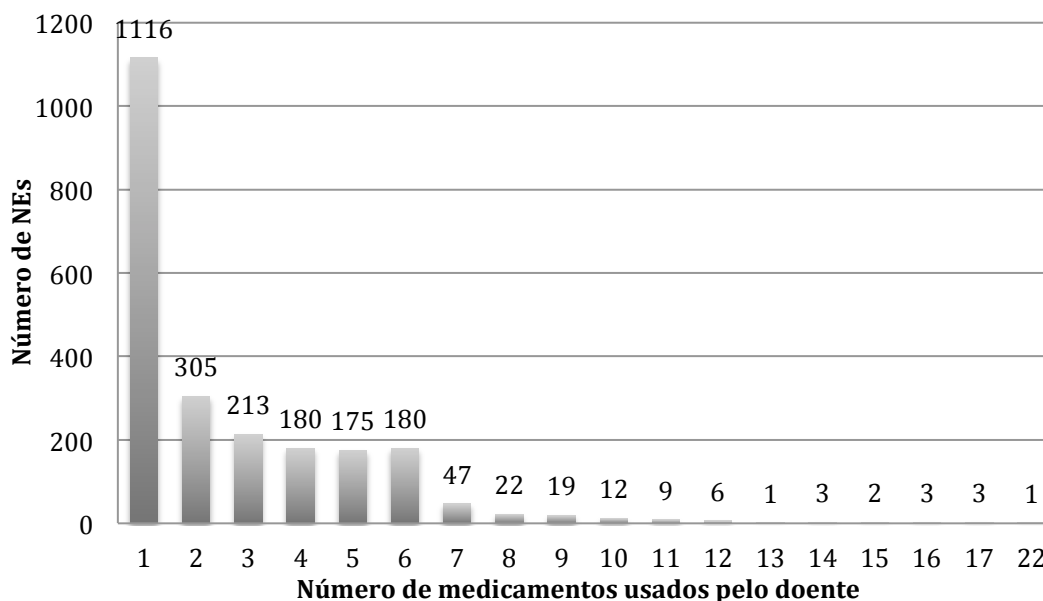


Figura VI. Distribuição das NE segundo o número de medicamentos usados pelo doente

Ao classificar os doentes de acordo com o seu género, foi possível definir que a percentagem de mulheres foi superior à dos homens em todos os grupos. Contudo, a percentagem de doentes do género feminino foi semelhante entre os 5 grupos (1, 2, 3, 4, 5+

medicamentos).

Tabela VIII. Género dos doentes para os diferentes valores de número total de medicamentos usados (NTMU) pelo doente.

NTMU	Género do doente					
	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
1	687	61,56%	429	38,44%	1116	100,00%
2	203	66,56%	102	33,44%	305	100,00%
3	148	69,48%	65	30,52%	213	100,00%
4	118	65,56%	62	34,44%	180	100,00%
5+	317	65,63%	166	34,37%	483	100,00%
Total	1473	64,13%	824	35,87%	2297	100,00%

Em relação à gravidade das RAM reportadas, atendendo ao número total de medicamentos usados pelo doente (**Tabela IX**), não foi possível estabelecer uma relação entre o número total de medicamentos usados pelos doente e a gravidade das RAM analisadas ($\chi^2=5,27$; g.l=4; P=0,26);

Tabela IX. Gravidade das RAM de acordo com o número total de medicamentos usados (NTMU) pelo doente

NTMU	Gravidade da RAM					
	Não Grave		Grave		Total	
	n	%	n	%	n	%
1	313	28,05%	803	71,95%	1116	100,00%
2	101	33,11%	204	66,89%	305	100,00%
3	70	32,86%	143	67,14%	213	100,00%
4	48	26,67%	132	73,33%	180	100,00%
5+	135	27,95%	348	72,05%	483	100,00%
Total	667	29,04%	1630	70,96%	2297	100,00%

Discussão

Ao longo do período avaliado, a UFC aumentou o número de NE recebidas anualmente. A classe médica foi a que mais notificou reacções adversas, o que se encontra descrito também noutros estudos^{3,32,33}. Porém, é importante salientar que, segundo o Anuário Estatístico da Região Centro³⁴, existia um total de 7491 médicos na zona centro no ano de 2008, sendo que, durante os 10 anos de atividade da UFC analisados, 1223 casos foram reportados por médicos. Ainda que não tenhamos informação sobre o número exato de médicos envolvidos, podendo o mesmo médico ter reportado mais do que uma NE e portanto o número total de médicos envolvidos ser inferior a 1223, perante estes dados podemos constatar que a percentagem de médicos notificadores é bastante baixa. No que diz respeito à maioria das NE analisadas serem referente a doentes do género feminino, este resultado encontra-se também descrito noutros trabalhos^{33,35,36}.

O número de medicamentos suspeitos foi superior ao número de NE uma vez que o notificador tinha a possibilidade de descrever mais do que um medicamento suspeito por cada notificação. Em relação à DCI dos 10 medicamentos mais recorrentemente indicados como medicamentos suspeitos, os resultados apresentados diferem parcialmente dos apresentados a nível nacional, sendo comum a vacina contra a gripe, vacina contra o tétano e difteria e o docetaxel³⁵. Isto deve-se a um surto de papeira que foi comunicado à UFC pela ARS-Centro, o que levou a que o medicamento mais frequentemente indicado como suspeito a nível da UFC, no período avaliado, tenha sido a vacina contra o sarampo, a papeira e a rubéola (VASPR), diferindo assim dos dados nacionais.

Uma vez que na mesma NE poderiam ser descritas múltiplas reacções adversas, o número de RAM diferiu também do número de NE. Das 2297 NE analisadas, 1502 NE (65,39%) apresentaram mais do que uma RAM descritas. As RAM que mais vezes foram indicadas, segundo a classificação SOC, encontram-se em conformidade com os dados nacionais³⁵. No que concerne à gravidade das RAM reportadas, os nossos resultados mostraram que 70,96% das NE correspondiam a RAM graves. Este resultado encontra-se de acordo com os 74,3% descritos na análise do Sistema Português de Farmacovigilância entre 2009 e 2011³⁵, bem como com os resultados de outros países europeus, como é o caso da República Checa (73,6%)³⁷. Ainda assim, este valor é significativamente diferente dos 55% descritos na análise feita às NE recebidas pela UFC entre 2001 e 2013³. Este facto poderá ser resultado do aumento da proporção de RAM graves reportadas nos últimos anos, face ao passado. Ainda que não haja evidência que o comprove, estes resultados sugerem que,

embora todas as RAM devam ser reportadas às entidades competentes, possivelmente existe uma maior sensibilidade por parte dos profissionais de saúde para reportar as RAM graves em detrimento das RAM não graves³.

Acerca da influência da polimedicação na frequência de RAM, o número de NE apresentados pelo grupo de doentes polimedicado não apresentou diferenças significativas quando comparado com o número de NE dos doentes não-polimedicados. Este resultado opõe-se a estudos anteriores¹⁷⁻²¹ que referem um aumento acentuado do risco de desenvolvimento de RAM associado ao uso de vários medicamentos.

Tendo em conta a relação entre a polimedicação e a gravidade de RAM, não foi possível encontrar uma associação entre estas variáveis (tanto classificando os doentes em “polimedicados”/“não-polimedicados” como através da categorização por NTMU). Ainda que esta relação já tenha sido descrita⁶, a classificação dos doentes usada no trabalho em questão contemplava o uso de 1, ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 medicamentos enquanto que, no presente estudo a categorização foi feita considerando o uso de 1, 2, 3, 4, 5+ medicamentos. Esta diferença poderá ter levado à desigualdade nos resultados.

Ainda que a idade avançada seja repetidamente considerada um factor de risco para o desenvolvimento de RAM^{11,15,16}, no presente estudo não foi possível encontrar uma relação entre a frequência de RAM e a idade do doente. Numa primeira análise, foi a faixa etária “[18 a 64 anos]” que apresentou a maior frequência de RAM, e não a faixa etária dos doentes idosos. Note-se que, a faixa etária “[18 a 64 anos]” apresentou também uma percentagem de doentes do género feminino (69,54%) bastante superior à apresentada pelas restantes e, sendo o género feminino considerado um factor de risco para o desenvolvimento de RAM^{6,11,38}, esta discrepância poderá ter influenciado os resultados obtidos. No caso da análise com a classificação dos doentes em “ ≤ 64 anos” e “ ≥ 65 anos”, foi a classe “ ≤ 64 anos” que deteve a maior frequência de NE (n=1610; 70,09%). Este resultado foi bastante semelhante ao evidenciado por um estudo anterior, em que a percentagem de NE referente ao grupo “ ≤ 64 anos” foi de 68,9%⁶. No entanto, dado que apenas 21% da população portuguesa tem mais de 65 anos de idade³⁹, é de certa forma expectável que exista um menor número de NE nesta faixa etária.

No que diz respeito à influência da idade na gravidade das RAM, classificando os doentes em 6 faixas etárias, foi possível encontrar uma relação entre estas 2 variáveis (P < 0,01). Importa salientar que a faixa etária [12 a 17 anos] teve uma percentagem de RAM graves (88,32%) bastante mais elevada que as restantes faixas etárias. Ao avaliar os medicamentos suspeitos que, neste grupo, levaram à ocorrência de RAM graves, foi possível

identificar que 66,11% dos casos apresentavam a VASPR como medicamento suspeito. Além disso, constatámos que 52,29% dos casos em que a vacina VASPR foi descrita nos medicamentos suspeitos eram referentes a doentes na faixa etária dos [12 aos 17 anos], diferindo bastante dos 20,26% das categorias [18 a 64 anos] e [3 a 11 anos] e dos 7,1% da classe [2 meses a 2 anos]. Acrescente-se que, como evidenciado anteriormente, foi identificado um surto de papeira na região centro de Portugal, entre Outubro de 2012 e Março de 2013, que afetou especialmente crianças e adolescentes vacinados⁴⁰. De acordo com o presente estudo, 62,03% das NE referentes à faixa etária [12 a 17 anos] que indicavam a VASPR como medicamento suspeito ocorreram entre Outubro de 2012 e Março de 2013, sugerindo assim que estejam possivelmente relacionadas com o surto em questão. Assim, a possível falência vacinal da VASPR, nesta faixa etária em específico, poderá ter influenciado os resultados obtidos.

Foi também possível concluir, que o NTMU é tanto maior quanto mais avançada é a idade do doente ($P < 0,01$), tendo sido isso evidenciado tanto na análise usando as 6 faixas etárias como na análise em que os doentes foram classificados em “ ≤ 64 anos” e “ ≥ 65 anos”, estando este resultado em concordância com outros trabalhos⁴¹. Para além disso, tivemos também a oportunidade de avaliar o número médio de medicamentos usados em cada faixa etária. O aumento do valor médio deve-se possivelmente ao facto de a multimorbilidade aumentar gradualmente ao longo dos diferentes grupos de idade. No relatório SIMPATHY, 30% das pessoas entre os 45 e 64 anos desenvolvem patologias cardíacas e pulmonares, dos 65 aos 84 anos, 65% desenvolvem problemas ósseos, além dos evidenciados anteriormente, e 82% das pessoas com 85 anos ou mais acrescentam a todas as anteriores as patologias renais⁴¹. Com o intuito de tratar todas estas condições, torna-se necessário usar diversos medicamentos em simultâneo, o que resulta numa situação de polimedicação. Isto pode assim explicar o aumento no número médio de medicamentos usados nas faixas etárias “[18 a 64 anos]” e “ ≥ 65 anos”.

Uma das limitações deste estudo foi o facto de os espaços em branco na categoria “Medicamentos Concomitantes” terem sido assumidos como a inexistência de outros medicamentos para além do/s medicamento suspeito/s. Uma vez que esta categoria não tem carácter obrigatório no formulário a preencher pelo notificador, não foi possível averiguar se a falta de medicamentos concomitantes significava esquecimento ou omissão por parte do notificador, ou que realmente nenhum outro medicamento estava a ser usado em simultâneo. A esta, acresce o facto de esta análise ter sido feita com recurso a NE e portanto, estar associada a uma estimativa por defeito da verdadeira incidência de RAM⁴².

Um estudo de C. C. SMITH *et al.*⁴³ sugere que, nos sistemas baseados em notificações espontânea, os casos reportados correspondem a menos de 10% do total de RAM que ocorreram. Além disso, neste estudo apenas 4,44% das NE foram reportadas por doentes, um valor bastante baixo, ainda que estes só tenham começado a notificar RAM em 2012⁴⁴. Por último, tanto na análise da influência da polimedicação como da idade, foi considerado que todos os medicamentos estão associados a uma mesma probabilidade de desenvolvimento de RAM, não tendo este factor sido contemplado na análise das diferenças entre os grupos. A falta de dados relativos à exposição populacional aos diferentes medicamentos leva a que não seja possível realizar o cálculo da incidência das RAM. Este facto dificulta a análise dos resultados obtidos ao nível dos medicamentos mais frequentemente indicados como medicamentos suspeitos.

No que diz respeito a investigação futura, as causas do aumento acentuado do número médio de medicamentos usados entre a faixa etária “[12 aos 17 anos]” e “[18 as 64 anos]” sugere uma temática a ser explorada.

Conclusão

A idade avançada e a polimedicação são uma realidade nos dias que correm, sendo portanto imperativo averiguar o seu impacto na saúde dos indivíduos. Segundo a análise das NE, pudemos concluir que a idade influencia a gravidade das RAM mas não a sua frequência. No que diz respeito à polimedicação, esta não influencia nem a frequência nem a gravidade das RAM. Estes resultados contrariam a premissa de que a idade avançada e a polimedicação contribuem tanto para uma maior frequência de RAM como para uma maior proporção de RAM graves. Ainda que estas conclusões não possam ser extrapoladas para a população em geral, visto tratar-se de uma análise baseadas em NE em que não conseguimos estabelecer um paralelismo entre a nossa amostra e a população, não deixam de ser importantes, especialmente pela escassa quantidade de dados epidemiológicos sobre a influência destes factores.

Bibliografia

1. UNIÃO EUROPEIA - Directiva nº 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano. Jornal Oficial da União Europeia L 348/74, 31 de Dezembro.
2. FAILLIE, J. L., MONTASTRUC, F., MONTASTRUC, J. L., PARIENTE, A. - **L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance**. Therapie. 71, 2 (2016), 203–209.
3. BATEL MARQUES, F., MENDES, D., ALVES, C., PENEDONES, A., MARTINS, A., SANTIAGO, L. M., FONTES-RIBEIRO, C., CARAMONA, M., MACEDO, T. - **Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro**. Acta Medica Portuguesa. 28, 2 (2015), 222 -232.
4. INFARMED - **Ficha de notificação para profissionais de saúde**. [Consultado a: 4 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2367458/Ficha+de+notificação+para+profissionais+de+saúde/9b1d80a5-b3d0-41f8-a905-58538bad0ea0>
5. HERDEIRO, M. T., FERREIRA, M., RIBEIRO-VAZ, I., JUNQUEIRA POLÓNIA, J., COSTA-PEREIRA, A. - **O Sistema Português de Farmacovigilância**. Acta Medica Portuguesa. 25, 4 (2012), 241–249.
6. MACEDO, A. F., ALVES, C., CRAVEIRO, N., MARQUES, F. B. - **Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions**. Journal of Nursing Management. 19, 3 (2011), 395–399.
7. HILL, G. - **Pharmacovigilance Methods: The Spectrum of PV**. Uppsala: The Uppsala Monitoring Center, 2009. [Consultado a 16 de Agosto de 2018]. Disponível em: <https://media.medfarm.uu.se/play/attachmentfile/video/3533/Handouts.pdf>
8. PIRMOHAMED, M. - **Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients**. British Medical Journal (Clinical Research Edition). 329, 7456 (2004), 15–19.
9. NGUYEN, J. K., FOUTS, M., KOTABE, S., LO, E. - **Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents**. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. 4, 1 (2006), 36–41.
10. GEER, M. I., KOUL, P. A., TANKI, S. A., SHAH, M. Y. - **Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care**

- hospital.** *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.* 81, (2016), 323–334.
11. BOWMAN, L., CARLSTEDT, B. C., HANCOCK, E. F., BLACK, C. D. - **Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 5, 1 (1996), 9–18.
 12. CHÁVES, M. - **Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero - diciembre de 2012.** *Biomédica* 35, 1 (2014), 20–25.
 13. CHOPRA, D., SHARMA, V., KAPOOR, R., DWIVEDI, S. - **An observational study of cutaneous adverse drug reactions in a teaching hospital.** *International Journal of Clinical Pharmacy.* 37, 6 (2015), 996–999.
 14. MCLACHLAN, C. Y. L., YI, M., LING, A., JARDINE, D. L. - **Adverse drug events are a major cause of acute medical admission.** *Internal Medicine Journal.* 44, 7 (2014), 633–638.
 15. CARBONIN, P., PAHOR, M., BERNABEI, R., SGADARI, A. - **Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients?** *Journal of the American Geriatrics Society.* 39, 11 (1991) 1093–1099.
 16. BÉGAUD, B., MARTIN, K., FOURRIER, A., HARAMBURU, F. - **Does age increase the risk of adverse drug reactions?** *British Journal of Clinical Pharmacology.* 54, 5 (2002), 550–552.
 17. VAN DEN BEMT, P. M. L. ., EGBERTS, A. C. G., LENDERINK, A. W. - **Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients.** *Pharm. World Sci.* 22, 2 (2000), 62–66.
 18. FIELD, T., GURWITZ, J. - **Risk factors for adverse drug events among nursing home residents.** *Archives of Internal Medicine.* 161, 13 (2001), 1629–1634.
 19. ZOPF, Y., RABE, C., NEUBERT, A., HAHN, E. G., DORMANN, H. - **Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals.** *Drug Safety.* 31, 9 (2008), 789–798.
 20. CADIEUX, R. J. - **Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially.** *Postgraduate Medicine.* 86, 8 (1989), 179–186.
 21. LAMY, P. - **Adverse drug effects.** *Clinics in Geriatric Medicine.* 6, 2 (1990), 293–307.
 22. DAVIES, E. A., O'MAHONY, M. S. - **Adverse drug reactions in special populations - The elderly.** *British Journal of Clinical Pharmacology.* 80, 4 (2015), 796–807.

23. CARRASCO-GARRIDO, P., DE ANDRÉS, L. A., BARRERA, V. H., DE MIGUEL, G. Á. & JIMÉNEZ-GARCÍA, R. - **Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006)**. *BioMed Central Health Services Research*. 10, (2010) 287.
24. SCHNEEWEISS, S., HASFORD, J., GÖTTLER, M., HOFFMANN, A., RIETHLING, A. K., AVORN, J. - **Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: A longitudinal population-based study**. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 58, 4 (2002), 285–291.
25. PEDRÓS, C., QUINTANA, B., REBOLLEDO, M., PORTA, N., VALLANO, A., ARNAU, J. M. - **Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission**. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 70, 3 (2014), 361–367.
26. CIORCIARO, C., HARTMANN, K., KUHN, M. - **[Differences in the relative incidence of adverse drug reactions in relation to age? An evaluation of the spontaneous reporting system of SANZ (Swiss Drug Monitoring Center)]**. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 128, 7 (1998), 254–8.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY - **ATC: Structure and principles**. 2018. [Consultado a 4 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1975998/Comunicado++Novo+portal+RAM+permite+notificar+reações+adversas++em+cinco+minutos+e+por+telemóvel/dccf1e89-118b-4901-8f12-ded61111d3d3>
28. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **MedDRA**. 2017. [Consultado a: 30 de Julho de 2018]. Disponível em: <http://www.ich.org/products/meddra.html>
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Proposed Working Definition of an Older Person in Africa for the MDS Project**. 2002. [Consultado a: 16 de Junho de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Safety Monitoring of Medical Products: Reporting system for the general public**. Geneva: WHO Publications, 2012. ISBN 9789241503198.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTER FOR DRUGS STATISTICS METHODOLOGY - **ATC/DDD Index 2018**. 2018. [Consultado a: 3 de Agosto de 2018]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

32. MENDES, D., ALVES, C., MARQUES, F. B. - **Iatrogenia grave desconhecida, notificações e notificadores: resultados da actividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro**. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 28, 1 (2012), 34–40.
33. GIOFRÈ, C., SCICCHITANO, F., PALLERIA, C., MAZZITELLO, C., CIRIACO, M., GALLELLI, L., PALETTA, L., MARRAZZO, G., LEPORINI, C., VENTRICE, P., CARBONE, C., SAULLO, F., RENDE, P., MENNITI, M., MUMOLI, L., CHIMIRRI, S., PATANÈ, M., ESPOSITO, S., CILURZO, F., STALTARI, O., RUSSO, E., DE SARRO, G., **THE UNIVIGIL CZ GROUP - Pharmacovigilance and drug safety in Calabria (Italy): 2012 adverse events analysis**. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics. 4, 5 (2013), 55-60.
34. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Anuário Estatístico da Região Centro 2008**. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P., 2009. ISBN 978-989-25-0002-7.
35. SILVA, J. C. DA, SOARES, M. & MARTINS, S. - **Reações Adversas a Medicamentos - Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG)**. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2012. 97 p. Relatório Final.
36. LEONE, S. - **5-Year Trend of Reporting Adverse Drug Reaction: an Italian General Practice Experience**. 5, 1 (2017), 29–37.
37. KOPECNA, E., DESCIKOVA, V., VLCEK, J., MLADA, J. - **Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005-2009**. International Journal of Clinical Pharmacy. 33, 4 (2011), 683–689.
38. TRAN, C., KNOWLES, S. R., LIU, B. A., SHEAR, N. H. - **Gender Differences in Adverse Drug Reactions**. The Journal of Clinical Pharmacology. 38, 11 (1998), 1003–1009.
39. PORDATA - **População residente: total e por grandes grupos etários (%)**. 2018. [Consultado a 4 de Setembro de 2018]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/Portugal/População+residente+total+e+por+grandes+grupos+etários+\(percentage+m\)-3018](https://www.pordata.pt/Portugal/População+residente+total+e+por+grandes+grupos+etários+(percentage+m)-3018)
40. CORDEIRO, E., FERREIRA, M., RODRIGUES, F., PALMINHA, P., VINAGRE, E., PIMENTEL, J. P. - **Mumps Outbreak among Highly Vaccinated Teenagers and Children in the Central Region of Portugal, 2012-2013**. Acta Med. Port. 28, 4 (2015) 435–441.
41. MAIR, A., FERNANDEZ-LLIMOS, F., ALONSO, A., HARRISON, C., HURDING, S.,

- KEMPEN, T., KINNEAR, M., MICHAEL, N., MCINTOSH, J., WILSON, M., THE SIMPATHY CONSORTIUM - **Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge**. Coimbra: SIMPATHY Consortium, 2017. ISBN: 978-989-207482.
42. MENDES, D., ALVES, C., BATEL MARQUES, F. - **Nurses' spontaneous reporting of adverse drug reactions: Expert review of routine reports**. Journal of Nursing Management, 22, 3 (2014), 322–330.
43. SMITH, C. C., BENNETT, P. M., PEARCE, H. M., HARRISON, P. I., REYNOLDS, D. J. M., ARONSON, J. K., GRAHAME-SMITH, D. G. - **Adverse drug reaction in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines**. British Journal of Clinical Pharmacology 42, (1996), 423–429.
44. ACESSORIA DE IMPRENSA DO INFARMED, I.P - **Comunicado de Imprensa: Novo portal RAM permite notificar reações adversas em cinco minutos e por telemóvel**. 2017. [Consultado a 3 de Setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1975998/Comunicado+-+Novo+portal+RAM+permite+notificar+reações+adversas++em+cinco+minutos+e+por+telemóvel/dccf1e89-118b-4901-8f12-ded6111d3d3>

Este trabalho foi escrito segundo o antigo acordo ortográfico.