



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Elsa Filipa Pereira Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação das notificações espontâneas submetidas por farmacêuticos quanto à gravidade, causalidade e conhecimento prévio” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Tiago Balula e do Professor Doutor Francisco Batel apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Elsa Filipa Pereira Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação das notificações espontâneas submetidas por farmacêuticos quanto à gravidade, causalidade e conhecimento prévio” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. Tiago Balula e do Professor Doutor Francisco Batel apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

## Declaração de Autoria

Eu, Elsa Filipa Pereira Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2006010840, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação das notificações espontâneas submetidas por farmacêuticos quanto à gravidade, causalidade e conhecimento prévio” 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, 01 de outubro de 2021.



---

(Elsa Martins)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, que apesar de todas as dificuldades e sacrifícios sempre me apoiaram na concretização deste meu sonho.

Às minhas irmãs, em especial à Ângela pelo companheirismo inigualável e tornar os momentos impossíveis em possíveis.

Aos meus avós maternos, que apesar de não festejarem comigo esta etapa, sempre me fizeram sentir especial e acreditaram em mim.

À Dra. Joana Carvalho, por todo o conhecimento, ajuda, orientação, amizade e me ensinar o que é ser farmacêutica.

À Dra. Ana Patrícia David, por todos os ensinamentos, companheirismo, apoio e amizade.

A toda a equipa da Farmácia Nery, em especial ao Dr. Tiago Balula, pela receção tão excepcional, ensinamentos, compreensão e oportunidade.

À Gisela Santos pela amizade, disponibilidade, ajuda e paciência. Sem ti não teria conseguido!

Ao Professor Doutor Francisco Batel pela orientação e disponibilidade.

# Índice

## PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. Análise SWOT .....	11
2.1. Pontos Fortes .....	11
2.1.1. Experiência profissional.....	11
2.1.2. Equipa técnica.....	11
2.1.3. Dermocosmética.....	12
2.2. Pontos Fracos .....	12
2.2.1. Programa de atendimento.....	12
2.2.2. Lacuna de conhecimento .....	13
2.2.3. Medicamentos manipulados .....	13
2.3. Oportunidades .....	13
2.3.1. Consultas de nutrição .....	13
2.3.2. Consultas de psicologia.....	14
2.3.3. Serviço de feridas .....	14
2.3.4. Serviço de individualização de medicação .....	15
2.3.5. Farmácia inserida no grupo Feliz .....	17
2.4. Ameaças.....	17
2.4.1. Farmácia com horário 24h e serviço <i>Drive</i> .....	17
2.4.2. Proximidade da “Wells” .....	17
3. Casos Clínicos .....	18
4. Conclusão .....	19
5. Bibliografia .....	21

## PARTE II – MONOGRAFIA: “Avaliação das notificações espontâneas submetidas por Farmacêuticos quanto à causalidade, gravidade e conhecimento prévio”

Lista de Abreviaturas .....	23
Resumo .....	24
Abstract .....	25
1. Introdução.....	26
1.1. Farmacovigilância.....	26
1.2. Enquadramento Histórico.....	27

1.3.	Evolução da Farmacovigilância em Portugal.....	30
1.3.1.	Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	31
1.3.1.1.	INFARMED .....	31
1.3.1.2.	SNF .....	31
1.3.1.3.	URF.....	32
2.	Reações adversas medicamentosas – RAM.....	33
2.1.	Definição .....	33
2.2.	Classificação .....	33
2.2.1.	Mecanismo .....	34
2.2.2.	Frequência segundo a OMS.....	35
2.2.3.	Gravidade .....	35
2.2.4.	Expectativa/conhecimento prévio.....	35
2.3.	Consequências das RAM.....	36
3.	Notificação espontânea.....	37
3.1.	Definição .....	37
3.2.	Caracterização.....	37
3.3.	Notificação – Validação primária.....	38
3.3.1.	O que notificar .....	38
3.3.2.	Critérios para notificar.....	38
3.3.3.	Onde notificar .....	38
3.3.4.	Processo de gestão de uma NE.....	38
3.4.	Notificação – Validação secundária.....	39
3.4.1.	Imputação da causalidade.....	39
4.	O papel dos farmacêuticos .....	40
5.	Objetivo.....	40
6.	Métodos .....	40
7.	Notificações por farmacêuticos: Resultados da Atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra .....	41
7.1.	Características da Notificações Espontâneas .....	41
8.	Considerações Finais .....	43
9.	Bibliografia.....	44

Anexos

## Índice de Figuras

Figura 1: Oferta Dia da Mãe .....	12
Figura 2: Comemoração do Dia do Pai com oferta de amostras aos utentes.....	12
Figura 3: Produtos EasySlim® .....	14
Figura 4: Exemplo de tratamento e acompanhamento de uma ferida.....	14
Figura 5: Serviço de individualização de medicação .....	16

## **Índice de Tabelas**

Tabela I – Classificação de RAM em função do mecanismo .....	34
Tabela II – Categorização das NE de acordo com a causalidade.....	36
Tabela III – Número de NE submetidas por farmacêuticos à UFC.....	42
Tabela IV – Gravidade das NE submetidas por farmacêuticos à UFC.....	42
Tabela V – Conhecimento prévio das NE submetidas por farmacêuticos à UFC .....	43
Tabela VI – Imputação da causalidade das NE submetidas por farmacêuticos à UFC.....	43



**PARTE I**

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA  
COMUNITÁRIA**

Farmácia Nery – Viseu



## **Lista de Abreviaturas**

CNP – Código nacional do produto

FN – Farmácia Nery

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## I. Introdução

Em Portugal existem farmacêuticos desde 1449, época em que estes profissionais eram conhecidos como boticários. As suas funções centravam-se na preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas. Por esta razão, até há cerca de uma década, as farmácias eram denominadas farmácias de oficina.

Progressivamente, a atividade do farmacêutico começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, vindo a desenvolver-se serviços de apoio essencialmente à comunidade servida pela farmácia, passando assim a usar-se mais frequentemente a designação de farmácia comunitária.

Em muitas zonas do território nacional, as farmácias são a única estrutura de saúde disponível com capacidade para prestar cuidados de proximidade, sendo nestes locais o farmacêutico o único profissional capaz de evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos de venda exclusiva em farmácia. Tem também um papel determinante na promoção da literacia em saúde e na promoção da correta navegação do cidadão dentro do sistema de saúde, favorecendo o bom uso dos escassos recursos disponíveis.

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas. O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis (1).

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, abrange a unidade curricular “Estágio Curricular” e optei por realizar esta componente na Farmácia Nery, em Viseu, sob orientação do Dr. Tiago Balula, o Diretor Técnico.

Assim sendo, este relatório encontra-se realizado de acordo com uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) servindo de base para discussão crítica do meu estágio na Farmácia Nery.

## **2. Análise SWOT**

A análise SWOT é uma ferramenta que permite fazer um diagnóstico estratégico em diversas áreas de intervenção. É um método que se baseia na identificação de fatores intrínsecos e extrínsecos designados por meio interno e meio externo, respetivamente. No meio interno consideram-se fatores de ordem pessoal e individual, nomeadamente, os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*). O meio externo encontra-se ligado a aspetos institucionais e organizacionais, focando-se nas oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Experiência profissional**

A experiência e conhecimento que adquiri com a realização de estágios de verão na Farmácia da Misericórdia (São Pedro do Sul) e Farmácia Rocha (Coimbra), trabalhar na Farmácia Vilaça (Coimbra), Farmácia Rodrigues da Silva (Coimbra) e Farmácia Nazareth (Coimbra) contribuíram para que iniciasse o meu estágio com mais confiança, autonomia e uma enorme vontade em conhecer vários suplementos e medicamentos não sujeitos a receita médica que não eram comercializados nas farmácias referidas.

#### **2.1.2. Equipa técnica**

A Farmácia Nery (FN) é constituída por uma equipa de excelência. É uma equipa jovem, competente, dinâmica e dotada de uma simpatia e cuidados exímios com os utentes.

Desde o primeiro dia fui recebida como se fosse um membro da equipa e inúmeras foram as vezes em que toda a equipa se demonstrou disponível para a ajuda e auxílio que necessitasse, para que me sentisse integrada na realização das variadas tarefas e até no esclarecimento de dúvidas que naturalmente foram surgindo.

Relativamente à organização interna, cada membro da equipa é responsável por uma ou várias funções específicas garantindo o bom funcionamento da farmácia, embora, qualquer funcionário realize outra função se assim se justificar. Durante o meu estágio fui acompanhando cada uma dessas funções, como por exemplo, a receção de encomendas, realização de campanhas, atendimento ao utente, reposição de *stocks* e conferência de receituário.

### 2.1.3. Dermocosmética

A FN apresenta uma ampla gama em dermocosmética, o que me permitiu contactar com marcas, linhas e produtos de cosmética que ainda não conhecia como, por exemplo, a sensilis® e sesderma®. Neste sentido, os conhecimentos transmitidos pelos colegas bem como a leitura de folhetos cedidos pelos delegados das marcas, foram bastante enriquecedores para a minha formação contínua nesta área.

Além da vasta gama em dermocosmética, são realizados vários Giveaway aos utentes em dias comemorativos, como o dia do pai e dia da mãe (Figura 1 e 2), que permitem dinamizar imenso esta área da farmácia, dando a conhecer os produtos à população através da oferta de amostras. Estas atividades ligadas à dermocosmética possibilitaram, também, o fortalecimento da relação com os utentes.



*Figura I: Oferta Dia da Mãe.*



*Figura II: Comemoração do Dia do Pai com oferta de amostras aos utentes.*

## 2.2. Pontos Fracos

### 2.2.1. Programa de atendimento

O programa informático utilizado pela Farmácia é o SoftReis®. A adaptação ao programa demorou algum tempo e considero que, algumas vezes, posso ter prolongado o atendimento ao utente em consequência de algumas restrições intrínsecas ao programa. A título de exemplo, refiro não ser possível acrescentar outro medicamento por solicitação do utente caso a receita já esteja inserida no programa e um medicamento selecionado. Desta forma, é necessário eliminar o medicamento já solicitado, abrir novamente a receita e proceder à seleção dos medicamentos pretendidos pelo utente.

### **2.2.2. Lacuna de conhecimento**

Apesar do MICF ser extremamente abrangente nos conteúdos e programas, ao longo do meu estágio deparei-me com várias solicitações de medicamentos de uso veterinário para situações que eu desconhecia, especificamente para coelhos e aves, sentindo algum défice de formação nesta área. Estes atendimentos suscitaram algumas dúvidas e dificuldades que foram ultrapassadas com sucesso com a ajuda da equipa técnica da FN.

### **2.2.3. Medicamentos manipulados**

A FN não possui, para já, laboratório de medicamentos manipulados tendo, por isso, ficado essa área por explorar.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Consultas de nutrição**

Na FN, existe um gabinete onde os utentes e não utentes da farmácia têm ao seu dispor consultas de nutrição à terça-feira à tarde. A nutrição é fundamental para a promoção da saúde uma vez que quando a alimentação não é equilibrada, completa e variada, quer por défice ou excesso, resulta em situações de má nutrição ou obesidade. Ambas as situações acarretam problemas de saúde que podem ser evitados com a ajuda de um nutricionista melhorando a qualidade de vida da população. A maior parte dos utentes recorreram a este serviço admitindo que a sua alimentação não é saudável e à procura de uma dieta pela proximidade ao verão e por terem aumentado de peso durante os confinamentos ou teletrabalho, consequências da pandemia que vivemos.

Na FN existe uma gama de produtos dedicados à nutrição, a linha EasySlim® (Figura 3), que a nutricionista poderá recomendar se considerar necessário e que se encontra ao dispor dos utentes.



**Figura III:** Produtos EasySlim®.

### 2.3.2. Consultas de psicologia

Além das consultas de nutrição, existem também consultas de psicologia em dia a definir dependendo do número de consultas marcadas. A saúde mental em Portugal ainda sofre algum estigma e pode constatar que sendo a farmácia um espaço de saúde, os utentes se sentem mais à vontade para recorrer a esta ajuda tão necessária. Várias foram as vezes em que os utentes me confidenciaram que se sentiam deprimidos e ansiosos, especialmente no período pandémico e que estas consultas eram uma ajuda de extrema importância. Estas consultas, tal como e as de nutrição, acabam também por atrair utentes à FN.

### 2.3.3. Serviço de feridas

Outro serviço prestado pela FN é o de tratamento e acompanhamento de feridas (Figura 4). Se já antes era um serviço ao qual a população recorria, durante a pandemia com o receio da ida aos centros de saúde e alguns serviços encerrados, este foi um serviço que fez toda a diferença na saúde e bem-estar dos utentes e que foi bastante valorizado pelos mesmos. Tive a oportunidade de acompanhar um caso tratado pela Dra. Cíntia Lopes, farmacêutica responsável por este serviço.

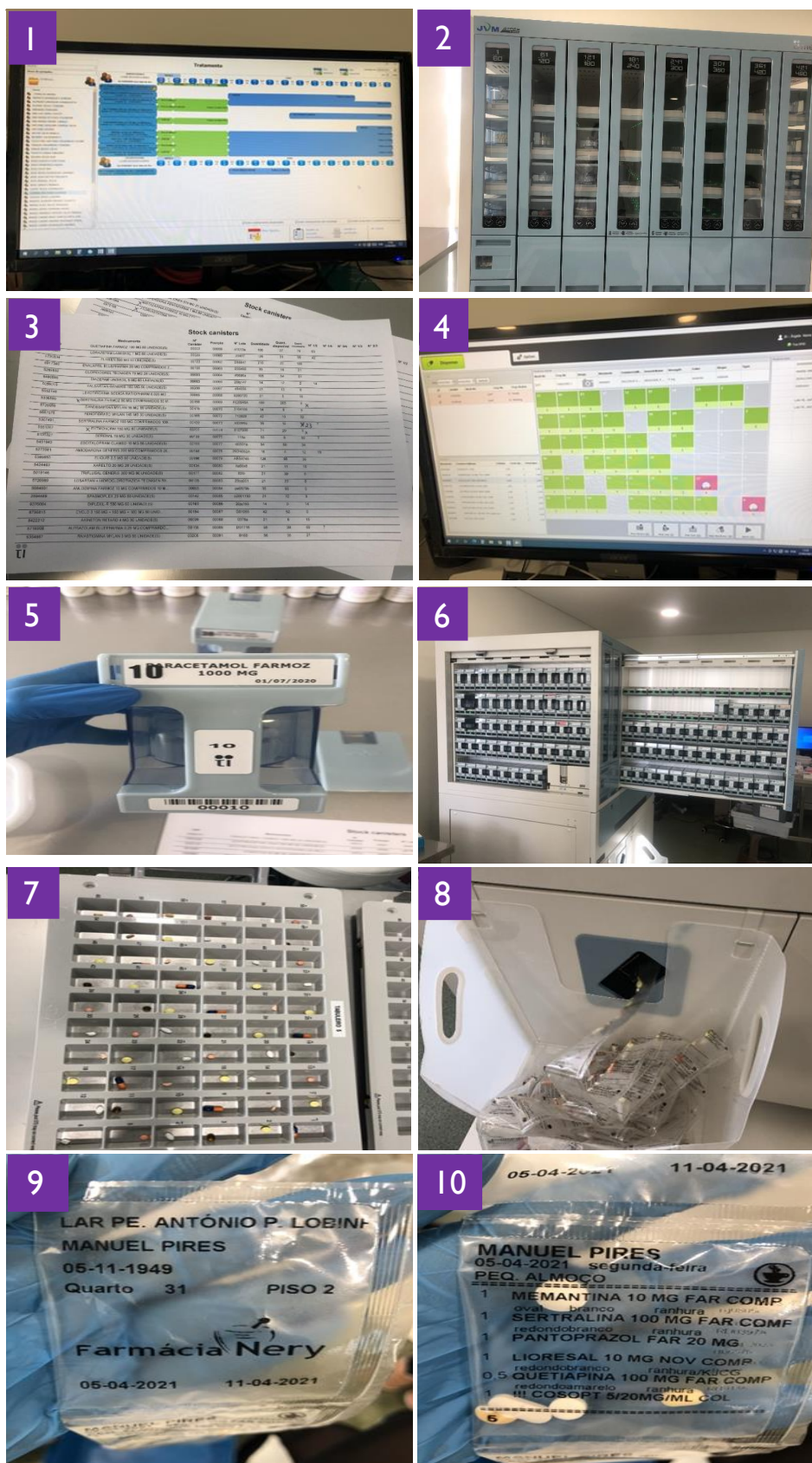


**Figura IV:** Exemplo de tratamento e acompanhamento de uma ferida.

#### 2.3.4. Serviço de individualização de medicação

A FN possui um robot, apelidado de Lucy pela equipa, que possibilita a realização da individualização da medicação (Figura 5) por utente de várias entidades públicas e privadas com as quais a farmácia estabeleceu protocolos. Este robot possibilita reduzir o trabalho da equipa responsável por fornecer a medicação aos lares em vários dias e impedir erros humanos que poderiam acontecer. Através de um programa informático, todas as segundas-feiras é validada a medicação de cada utente de cada lar/instituição e acrescentadas alterações, se assim for necessário. Após esta verificação é enviada a informação ao robot que deteta os medicamentos que necessitam de reposição e é gerada uma lista na qual estão devidamente indicados o número/posição de cada *canister*, número de comprimidos/cápsulas existentes, número a acrescentar e ainda o Código nacional do produto (CNP) e lote do medicamento que já se encontra no *canister*. Procede-se, então, à retirada dos comprimidos dos blisters ou frascos, tendo sempre em atenção que se use o mesmo lote que já se encontra no *canister* ou se registre a mudança. Nos *canisters* do robot é devidamente inserido o número de cada medicamento necessário de acordo com a lista e, os que pela forma farmacêutica (algumas cápsulas) ou divisão (de acordo com a posologia) não podem ser incluídos, são posteriormente inseridos em tabuleiros para que assim toda a medicação necessária fique no devido compartimento final. Quando a reposição se encontra realizada, inicia-se a produção dos compartimentos finais que serão entregues nos lares/instituições, habitualmente, na quinta-feira de cada semana. Os compartimentos finais correspondem à medicação da semana seguinte de cada lar/instituição e encontram-se devidamente identificados com o nome do lar/instituição, utente, dia da semana e refeição a que os medicamentos devem ser administrados. Na sexta-feira procede-se à limpeza e higienização do robot para depois se iniciar, novamente, a produção da semana seguinte.





**Figura V:** Serviço de individualização de medicação. 1 - Programa informático com medicação de um utente; 2 - Parte frontal e superior do robot; 3 - Lista de stocks dos canisters; 4 - Programa informático canisteres; 5 - Canister nº10; 6 - Colunas e filas de canisters; 7 - Tabuleiro com medicamentos; 8 - Início de produção; 9 - Compartimento final; 10 - Compartimento final continuação.

### **2.3.5. Farmácia inserida no grupo Feliz**

A FN faz parte de um grupo de 6 farmácias localizadas no conselho de Viseu. Apesar da gestão dos *stocks* ser realizada de forma a existirem na farmácia uma panóplia dos mais variados laboratórios de medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e suplementos, algumas vezes os utentes solicitam produtos que não fazem parte do *stock* ou que estão no momento esgotados. Quando os armazenistas e empresas de distribuição não são uma opção para o próprio dia, através da consulta do *stock* das outras farmácias do grupo, é possível saber em tempo real se o produto/medicamento existe noutra farmácia e assim asseguramos o mesmo ao utente no próprio dia. Esta capacidade de resposta é fundamental para responder às necessidades imediatas do consumidor uma vez que, entre outros, este é um importante fator de fidelização à farmácia.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Farmácia com horário 24h e serviço *Drive***

Apesar da FN ter um horário alargado, a existência de uma farmácia nas proximidades com horário 24h e serviço de *Drive* atrai a população. Esta preferência foi especialmente notória em pandemia uma vez que os utentes não precisam sair do carro e ter contacto físico com o profissional da farmácia ou outros utentes.

### **2.4.2. Proximidade da “Wells”**

A “Wells” encontra-se inserida no hipermercado Continente® o qual atrai muita população diariamente. Neste espaço de saúde encontram-se produtos de dermocosmética, higiene, nutrição e MNSRM com promoções e campanhas constantes. Desta forma, alguns utentes poderão aproveitar e realizar as suas compras num só local desviando a passagem pela FN. Apostando no profissionalismo e qualidade do aconselhamento, a FN realça cada vez mais o valor do farmacêutico diferenciando-se assim dos espaços de saúde.

### 3. Casos Clínicos

**Caso 1** – Utente do sexo masculino, entre os 25 e 30 anos de idade, dirige-se à FN para solicitar “qualquer coisa” que lhe tire as alergias. Refere que já há alguns anos teve alergias na primavera, mas já não tem nada em casa que o ajude.

Quando questionado sobre os sintomas presentes e se possui algum problema de saúde refere como sintomas espirros, comichão e pingo no nariz, às vezes, olhos “a chorar” e, que excetuando a alergia que o atormenta, é saudável. Perante a sintomatologia descrita aconselhei a toma de Telfast 120<sup>®</sup>, um anti-histamínico de 2<sup>a</sup> geração. O Telfast 120<sup>®</sup> possui como princípio ativo o cloridrato de fexofenamida, um antagonista específico do receptor H1, que por não atravessar a barreira hematoencefálica não possui ação sedativa. Apesar de não apresentar efeito sedativo, aconselhei a toma de 1 comprimido por dia preferencialmente à noite. Aconselhei ainda a utilização de Vibrocil Anti-Alergias<sup>®</sup> por possuir na sua composição um corticosteróide, o propionato de fluticasona, que iria auxiliar na queixa do corrimento nasal. Referi que deveria assoar o nariz antes da aplicação, agitar o frasco e realizar duas aplicações em cada narina, uma vez por dia, preferencialmente de manhã.

**Caso 2** – Utente do sexo feminino, com 43 anos de idade, dirige-se à farmácia e solicita Monuril<sup>®</sup> para uma infeção urinária. Refiro que se trata de um antibiótico sujeito a receita médica e questiono acerca dos sintomas e frequência das infeções urinárias. A utente, um pouco reticente, relata que é a primeira vez que sente aquele desconforto e ardor ao urinar, mas que como a irmã tem várias infeções urinárias conseguiu reconhecer os sintomas.

Questiono há quantos dias se sente assim e refere que desde o início da tarde do dia anterior. Explico à utente que não lhe posso ceder o antibiótico pretendido sem receita médica, mas que se tratando de uma situação não complicada e ainda no início, é indicado o Advancis Uritabs<sup>®</sup>. O suplemento contém na sua composição uva-ursina que possui propriedades diuréticas, antissépticas e anti-inflamatória, arando vermelho que impede que as bactérias adiram à parede da bexiga e frutooligosacáridos (FOS) que ajudam a equilibrar a flora normal das vias urinárias. Aconselhei, então, a toma de 2 comprimidos após o pequeno-almoço e 2 comprimidos após o jantar e ainda uma maior ingestão de líquidos, evitar o uso de roupa justas e higienizar/urinar após a prática de relações sexuais.

**Caso 3** – Utente do sexo feminino com um bebé, dirige-se à Farmácia para comprar chupetas e um suplemento para a lactação indicado pelo seu médico. Em conversa, refere que aproveita a ocasião para mostrar o lábio inferior uma vez que desde o dia anterior sente um inchaço, comichão e picadas. Após visualização do lábio concluí que se tratava de herpes labial e já com o início de algumas vesículas. A utente referiu que não se recorda de ter tido herpes labial anteriormente e informei que em qualquer idade podemos contactar com vírus muito embora, regra geral, o primeiro contacto seja em criança. Expliquei que o vírus pode ficar latente sem apresentar sintomatologia ou reativar em consequência de estímulos como stress, exposição solar, quadro febril ou situações em que o sistema imunitário se encontre enfraquecido. Aconselhei a utente a aplicar a pomada Zovirax Duo<sup>®</sup>, 5 vezes ao dia, que por conter aciclovir e hidrocortisona na sua composição seria o mais adequado. O aciclovir tem atividade inibitória contra o *Herpes Simplex* e a hidrocortisona vai atuar na inflamação diminuindo o inchaço. Aconselhei também o suplemento com geleia real da Arkoreal<sup>®</sup>, uma ampola por dia, para estimular o sistema imunitário e por ser adequado a grávidas em lactação. Tendo em consideração que o *Herpes Simplex* é bastante contagioso referi a importância de evitar beijos especialmente com o bebé que pode contrair a infeção de forma grave, tentar não tocar nos lábios e lesões, não partilhar copos talheres e objetos e lavar sempre muito bem as mãos.

#### **4. Conclusão**

Em farmácia comunitária, o farmacêutico está cada vez mais na linha da frente dos cuidados de saúde e é uma peça fundamental na saúde da população. Indubitavelmente sendo o especialista do medicamento, assume um lugar primordial no aconselhamento ao utente, avaliação dos parâmetros bioquímicos, acompanhamento farmacoterapêutico, advertência para interações medicamentosas, contra-indicações, possíveis reações adversas, deteção precoce de patologias a serem seguidas pelo médico e até mesmo um confidente e amigo. Assim, o farmacêutico tem de ser multifacetado, com um conhecimento científico extremamente alargado que necessita de constante atualização, de uma forte componente humana e empática, mas também de algum conhecimento em gestão e organização, não descuidando o espírito inovador. Ser farmacêutico revela-se uma profissão desafiante, assim como o estágio em farmácia comunitária essencial para aplicar na prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos 5 anos de MICE e também alcançar os inerentes à experiência do dia-a-dia na farmácia. Desta forma, durante o meu estágio tive a

oportunidade de aumentar os meus conhecimentos e apaixonar-me ainda mais pela profissão. Experienciei uma realidade diferente da que conhecia ao estagiar numa farmácia com consultas de nutrição, consultas de psicologia, serviço de feridas, robot de individualização de medicação e alguns MNSRM, suplementos e dispositivos médicos que ainda não conhecia. Todos estes serviços, o contacto com os utentes e a própria equipa tornaram o meu estágio bastante enriquecedor não só como aluna, mas como pessoa e profissional.

## **5. Bibliografia**

1 – <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> - Consultado a 01/10/2021

## **PARTE II**

### **MONOGRAFIA**

**“Avaliação das notificações espontâneas submetidas por  
Farmacêuticos quanto à causalidade, gravidade e  
conhecimento prévio”.**

## **Lista de Abreviaturas**

AIM – Autorização de introdução no mercado

CNF – Centro Nacional de Farmacovigilância

EM – Estado-membro

EMA – *European Medicines Agency*

EMA – *European Agency for Evaluation of Medicinal Products*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

NE – Notificação espontânea

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM – Reação adversa ao medicamento

RCM – Resumo das características do medicamento

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

TAIM – Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UFC – Unidade de Farmacovigilância de Coimbra

URF – Unidade Regional de Farmacovigilância



## Resumo

Os medicamentos estão presentes no nosso dia-a-dia promovendo a qualidade de vida e a saúde, sendo absolutamente necessários no tratamento das mais diversas patologias. Contudo, não possuem apenas benefícios existindo sempre um risco associado à sua utilização. A segurança é avaliada antes da autorização de introdução no mercado (AIM) através de ensaios clínicos, mas devido a algumas limitações inerentes aos mesmos é fundamental que a monitorização da segurança continue após a comercialização dos medicamentos.

A farmacovigilância tem um papel crucial na segurança dos medicamentos através da deteção, registo, avaliação e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAM). Inicialmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu as RAM como “qualquer efeito nocivo e involuntário resultante da utilização autorizada de um medicamento em doses normais utilizadas no ser humano em profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou recuperação e ainda correção ou modificação de funções fisiológicas”. Com a diretiva 2010/83/CE a definição de RAM alterou para “reação nociva e não intencional a um medicamento”, incluído assim situações não abrangidas anteriormente como o uso *off-label*, sobredosagem, abuso, exposição ocupacional, mau uso, erros de medicação e ineficácia terapêutica. As RAM constituem um problema de saúde pública. São uma causa de morbidade e mortalidade e, por este motivo, a sua notificação é de extrema importância. A notificação espontânea (NE) é o principal método de conhecimento de RAM após a comercialização dos medicamentos e pode ser submetida por doentes ou profissionais de saúde.

O farmacêutico, como especialista do medicamento, é um profissional de saúde diretamente relacionado com a farmacovigilância e o uso seguro dos medicamentos. Tem acesso à prescrição, dispensa e algumas vezes até à evolução do tratamento pela proximidade com o doente facilitando-lhe a deteção de RAM. Desta forma, assume um papel importantíssimo na NE de RAM às autoridades competentes.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância, reação adversa a medicamentos, notificação espontânea, farmacêutico.

## **Abstract**

Medicines are present in our daily lives, promoting quality of life and health, and being crucial in the treatment of the most diverse pathologies. However, there is always a risk associated with their use. Therefore, their safety must be assessed. Medicines safety is evaluated before the market introduction authorization (MIA) through clinical trials, but due to some inherent limitations, it is essential that safety monitoring continues after the medicines enter the market.

Pharmacovigilance plays a crucial role in medication safety through the detection, recording, evaluation and prevention of adverse drug reactions (ADRs). Initially, the World Health Organization (WHO) defined ADR as "any harmful and involuntary effect resulting from the authorized use of a drug in normal doses used in humans for prophylaxis, diagnosis, treatment of diseases or recovery, as well as correction or modification of physiological functions". However, the definition of ADR was changed to "harmful and unintentional reaction to a drug", thus including situations not previously covered such as off-label use, overdose, abuse, occupational exposure, misuse, medication errors and ineffectiveness therapy. ADRs are a public health problem. They are a cause of morbidity and mortality and, therefore, their notification of extreme importance. Spontaneous notification (SN) is the main method to inform ADRs after the drugs enter the market and can come from a patient or health professional.

The pharmacist, as a medicine specialist, is a healthcare professional directly involved in pharmacovigilance and the safe use of medicines. They have access to prescriptions, dispensing and sometimes even the evolution of the treatment due to the proximity to the patient, facilitating the detection of ADR. In this way, it plays a very important role in SN of ADRs to the competent authorities.

**Keywords:** Pharmacovigilance, adverse drug reaction, spontaneous notification, pharmaceutical.

# I. Introdução

## I.1. Farmacovigilância

“Nenhum medicamento que seja farmacologicamente eficaz é totalmente isento de risco. O risco pode ser insignificante ou aceitável comparado com o benefício do medicamento. Além disso, nem todos os riscos podem ser conhecidos antes que o medicamento seja introduzido no mercado; nem testes em animais ou estudos clínicos com doentes revelarão todos os possíveis efeitos secundários do medicamento. Só poderão ser conhecidos quando o medicamento tiver sido administrado a um largo número de doentes durante um considerável período de tempo” (1).

O desenvolvimento de novos medicamentos requer ensaios clínicos para que seja avaliada a sua segurança e eficácia antes de estes obterem uma autorização de introdução no mercado (AIM). Os ensaios clínicos realizados na pré-comercialização apresentam algumas limitações como: a sua duração, número limitado de doentes e a exclusão de doentes de risco, polimedicados, crianças e grávidas. Estas limitações tornam difícil a deteção da maior parte das reações adversas a medicamentos (RAM), principalmente, as raras e que só se manifestam a longo prazo. Assim, após a AIM de um medicamento ser concedida e este ser introduzido no mercado poderão surgir RAM não sinalizadas anteriormente nos ensaios clínicos. Por isso, é fundamental que a monitorização da segurança do medicamento seja contínua, sendo o papel de farmacovigilância imprescindível para a recolha de RAM desconhecidas e conhecidas, assegurando a segurança do medicamento.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a farmacovigilância como o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, registo, avaliação, compreensão e prevenção das RAM, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexo de causalidade, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos (2).

Os objetivos da farmacovigilância, segundo a OMS (3), são:

- melhorar os cuidados do doente e a sua segurança em relação ao uso de medicamentos e todas as intervenções médicas e paramédicas;
- melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- detetar problemas relacionados com o uso de medicamentos e a sua comunicação em tempo útil;
- contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, levando à prevenção de danos e maximização do benefício;

- incentivar o uso seguro, racional e mais eficaz (incluindo o custo-benefício) dos medicamentos;
- promover a compreensão, educação e capacitação clínica em relação à farmacovigilância e a sua comunicação de forma eficaz para o público.

Atualmente, é aceite que as RAM são um problema de saúde pública importante podendo ser uma causa de mortalidade e de internamento hospitalar, gerando o aumento do recurso aos serviços de saúde (4).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) com o auxílio dos Centros Nacionais de Farmacovigilância (CNF) recolhe, analisa e avalia as notificações espontâneas (NE) de RAM.

## **1.2. Enquadramento Histórico**

Desde a Pré-história que o Homem, de forma instintiva e intuitiva, foi utilizando as substâncias naturais ao seu alcance na luta contra a doença e a morte, sofrendo os seus efeitos sendo estes benéficos ou maléficos. Assim, as RAM existem desde a antiguidade.

Em 2200 A.C., o código de Hammurabi impunha que “o médico que causar a morte a um doente deve perder as suas mãos”. Homero (950 A.C.) abordou a preocupação com os “remédios” descrevendo-os na Odisseia IV como “muitos excelentes quando misturados, mas muito fatais”. Hipócrates (460-370 A.C.) já dizia “*Primum non nocere*”: primeiramente não causar danos. Galeno (131-201 D.C.) advertia para o perigo das prescrições mal escritas (5).

Em 1224 foi publicado por Frederico II o decreto de inspeção de fármacos e misturas preparadas pelos boticários para a comercialização de venenos, elixires mágicos, poções do amor e etc. Paracelso (1538 D.C.) deixou uma frase célebre alertando para o uso correto dos medicamentos que veio a tornar-se um alerta para o uso racional dos medicamentos: “*A dose certa diferencia um veneno de um remédio*”.

James VI da Escócia encarregou em 1599 o *Royal College of Physicians and Surgeons* de Glasgow de supervisionar as vendas de drogas e venenos.

A primeira vez que um medicamento foi formalmente proscrito da prática médica aconteceu no século XVII quando a Faculdade de Medicina de Paris proibiu o uso de antimónio. No entanto, este viria a ser novamente considerado como eficaz na cura do rei Luís XIV, acometido em 1657 de febre tifóide. Nesta época, os medicamentos eram fabricados e entregues ao doente pelo médico. Só depois é que os medicamentos passaram a

ser fabricados na Oficina (botica, farmácia) segundo as instruções do médico denominadas “receitas magistrais” ou segundo manuais que viriam a dar origem às Farmacopeias.

Devido à “explosão” científica, cultural e económica no final deste século, assistiu-se a um abuso na produção, promoção e consumo dos medicamentos. Este abuso deu origem à primeira legislação mundial sobre “controlo de qualidade” abrangendo medicamentos e alimentos, a *Pure Food and Drug Act*, em 1906.

Em 1937, nos Estados Unidos da América (EUA), morreram 107 pessoas por insuficiência renal devido à utilização de elixir da sulfanilamida cujo solvente era o dietilenoglicol e, como consequência, publicou-se em 1938 a primeira legislação dos EUA, o *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, que obrigava o produtor a provar a segurança da substância antes de obter autorização de comercialização. Foi o início da obrigatoriedade de estudos sobre toxicidade pré-clínica, embora só se tenha começado a dar importância às reações adversas nos inícios dos anos 50, com a descoberta que o cloranfenicol poderia causar anemia aplástica (6).

A partir de 1960, a *Food and Drug Administration (FDA)* iniciou o registo sistemático das RAM nos EUA, tornando-se o primeiro país com regulamentação específica para garantir a segurança e eficácia dos medicamentos. No entanto, os esforços a nível mundial para a consciencialização da importância das RAM e o início da recolha sistemática de reações adversas só surgiram após a tragédia da talidomida, em 1962. A talidomida, um hipnótico e antiemético, foi prescrita a grávidas para diminuir os enjoos matinais e a sua utilização provocou o aparecimento de milhares de casos de malformações congénitas, mortes neonatais e abortos espontâneos. Assim, em 1963, na XVI Assembleia Mundial da saúde, instituiu-se a necessidade de criar um sistema de monitorização mundial para RAM e foi dirigido um convite aos estados-membros para comunicar à OMS todas as decisões sobre proibições ou limitações em consequência de efeitos nocivos graves devidos ao uso de uma preparação farmacêutica. Os primeiros 10 países a integrar este sistema foram: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia. Nasceu assim oficialmente a farmacovigilância (6, 7).

Em 1965, na Europa publicou-se a Diretiva 65/65 da CEE, que requeria a comprovação do baixo risco iatrogénico dos medicamentos antes da sua comercialização.

Em 1968, a OMS coordenou um projeto piloto designado *WHO Collaborating Centre of International Drug Monitoring*, o primeiro Centro de Monitorização de Medicamentos, designado agora *Uppsala Monitoring Centre* (6). E em 1969 adotou-se o conceito de RAM,

definido como “reação a um medicamento, nociva e inesperada que ocorreu com a dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica”, e o de farmacovigilância (5, 6).

Nos anos seguintes criaram-se os SNF de Itália (1970), França (1976), Bélgica (1976), Espanha (1983), Grécia (1985) e Portugal (1992) (7, 8).

Em 1995 foi criada a EMA (*European Medicines Agency*), anteriormente designada por EMEA (*European Agency for Evaluation of Medicinal Products*), tendo como função a promoção e proteção da saúde, definição dos procedimentos necessários para a autorização e a vigilância dos medicamentos de uso humano e veterinário. Com a EMA, estabeleceu-se a obrigatoriedade da elaboração de relatórios periódicos de segurança pelo titular da AIM, indicação das RAM ocorridas e avaliação da relação benefício/risco. Ainda neste contexto foi criada uma rede de farmacovigilância envolvendo os SNF de cada estado-membro (EM) (6, 7, 8).

Em 2001, de forma a gerir, processar e avaliar a informação relativa às RAM que possam ocorrer durante o desenvolvimento da AIM e após a comercialização dos medicamentos, a EMA desenvolveu um sistema de recolha de notificações, a base de dados *Eudravigilance* (7).

Em 2002, a definição de farmacovigilância tornou-se mais abrangente pela inclusão de “detecção, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (5).

Através da Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu aprovou-se uma nova legislação em farmacovigilância chamada “nova Legislação de Farmacovigilância” e, que após a sua implementação em 2012, introduziu várias e importantes alterações:

- Veio definir regras e responsabilidades de certas atividades da farmacovigilância para os Titulares de Autorização no Mercado (TAIM), Autoridades Nacionais Competentes e a EMA.
- Consolidar a EMA no seu papel centralizador e coordenador das atividades de farmacovigilância, suporte técnico, regulamentar e científico dos estados-membros e da indústria farmacêutica.
- Incluir o doente como notificador de RAM.
- Tornar o processo de notificação mais simples, tendo os utentes e os profissionais de saúde ao ser dispor um portal *on-line*.
- Incluir nas notificações todas as RAM independentemente de serem graves, não graves, esperadas e não esperadas.

- Tornar a definição de RAM mais abrangente.
- Permitir que as autoridades regulamentares exijam estudos de pós-comercialização de qualquer medicamento autorizado bem como solicitar monitorização adicional para medicamentos específicos.
- Instituir a criação de um novo comité científico, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) responsável pela avaliação de todos os aspetos da gestão do risco de medicamentos de uso humano.
- Criar o *website* ([www.adrreports.eu/pt/index](http://www.adrreports.eu/pt/index)) para tornar público o acesso aos relatórios de suspeitas de RAM e a consulta das notificações de RAM (7, 9).

### **1.3. Evolução da Farmacovigilância em Portugal**

Só nos finais de 1986 se conseguiu implementar a farmacovigilância através do Núcleo de Farmacovigilância Dermatológica do Hospital da Universidade de Coimbra. No entanto, o primeiro diploma oficial referente à farmacovigilância foi o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 72/91), publicado a 8 de Fevereiro de 1991, que refere no seu artigo 94.º que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde, devem comunicar à Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamento, criando um Sistema Nacional de Farmacovigilância...”. No ano seguinte, surgiu o SNF com o despacho normativo n.º 107/92 de 27.06.92, que prevê a criação de um CNF (6).

Em 1993, pelo Decreto-Lei n.º 10/93, é criada a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., designada por INFARMED, e ainda o CNF (6).

Em 1995 e 1999, os farmacêuticos e enfermeiros, respetivamente, assumem a notificação de forma autónoma que até então era exclusiva do médico (10).

Em junho de 2000, foram criadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte, a Unidade de Farmacovigilância do Sul, a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro. O SNF torna-se, assim, um sistema descentralizado com o objetivo de aproximar os profissionais de saúde ao SNF, envolver os centros universitários, divulgar o sistema, promover e melhorar as NE (4,7).

Em 2004, ocorreu uma reorganização ao nível das URF e a Unidade de Farmacovigilância do Sul passou a denominar-se Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (10).

Em 2017, as URF passaram a sete, nomeadamente, a Unidade de Farmacovigilância do Porto (Faculdade de Medicina da Universidade de Porto), a Unidade de Farmacovigilância de Coimbra [(UFC) – Associação para Investigação Biomédica em Luz e Imagem (AIBILI)], a Unidade de Farmacovigilância de Lisboa (Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa), a Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém (Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa), a Unidade de Guimarães (Hospital de Guimarães), Unidade da Beira Interior (Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior) e a Unidade do Algarve e Alentejo (Universidade do Algarve – Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina)(6,13).

Em específico, a UFC encontra-se sediada no campus universitário da saúde da Universidade de Coimbra e integra um perímetro geográfico correspondente aos distritos de Aveiro, Coimbra e Leiria (14).

### **1.3.1. Sistema Nacional de Farmacovigilância**

#### **1.3.1.1. INFARMED**

O INFARMED é a entidade nacional responsável pelo SNF, coordenação das URF e apresenta as seguintes funções:

- a) Receber, avaliar e emitir informação sobre suspeitas de RAM;
- b) Definir, delinear e desenvolver sistemas de informação e as bases de dados do SNF;
- c) Validar a informação contida nas bases de dados de reações adversas;
- d) Superintender e coordenar as atividades das unidades e delegados de farmacovigilância;
- e) Colaborar com os centros nacionais de farmacovigilância de outros países, em particular com os dos EM, a EMA e a OMS nas atribuições referentes a esta área;
- f) Realizar e coordenar estudos sobre a segurança de medicamentos;
- g) Proceder à troca de informação com organismos internacionais na área da farmacovigilância e representar o SNF perante aqueles organismos;
- h) Informar os TAIM de medicamentos sobre notificações de suspeitas de reações adversas que envolvam os seus medicamentos;
- i) Promover a formação na área da farmacovigilância; (7, 8, 11, 12).

#### **1.3.1.2. SNF**

O SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, de carácter descentralizado, notificação obrigatória, devendo os TAIM e os



profissionais de saúde comunicar, tão rápido quanto possível, as RAM ou as suspeitas de RAM. Tem como funções:

- a) Recolher, avaliar e divulgar toda a informação útil sobre as suspeitas de reações adversas dos medicamentos;
- b) Recolher e avaliar a informação transmitida;
- c) Identificar, o mais precocemente possível, as reações adversas que ocorram em consequência da utilização dos medicamentos;
- d) Examinar e analisar, mediante o processamento da informação e dos dados recolhidos, a possível existência de uma relação de causalidade entre a utilização de medicamentos e a ocorrência de reações adversas;
- e) Estabelecer os métodos mais adequados de obtenção de dados sobre as reações adversas;
- f) Avaliar sistematicamente o perfil de segurança dos medicamentos comercializados, nomeadamente através da análise da relação entre o risco e o benefício dos fármacos e de outros aspetos relevantes, tendo em vista a necessidade de adoção de medidas de segurança;
- g) Participar na elaboração das normas técnico-científicas de utilização de medicamentos e desencadear ações para reduzir os seus riscos (3, 7, 8, 11, 12).

### **1.3.1.3. URF**

São entidades com autonomia técnica e administrativa e estão, geralmente, sediadas em Instituições Universitárias de Ensino e/ou Investigação em Saúde. Têm como função:

- a) A receção, classificação, processamento e validação das NE de suspeitas de reações adversas, garantindo a estrita confidencialidade dos dados;
- b) Divulgar e promover a notificação de suspeitas de reações adversas na área geográfica que lhes for adstrita;
- c) Propor a realização de estudos de farmacoepidemiologia no âmbito do SNF;
- d) Apresentar ao INFARMED o resultado das atividades referidas nas alíneas anteriores e colaborar com o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED na preparação de informação relevante para distribuir a outras unidades regionais ou às autoridades internacionais;
- e) Comunicar ao serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED as notificações de suspeitas de reações adversas de que tenham conhecimento ou que tenham recebido nos termos da alínea a);

f) Colaborar com o serviço responsável pela farmacovigilância do INFARMED na realização de ações de formação no âmbito da farmacovigilância (12).

## **2. Reações adversas medicamentosas – RAM**

### **2.1. Definição**

Como referido anteriormente, a OMS definiu as RAM como “qualquer efeito nocivo e involuntário resultante da utilização autorizada de um medicamento em doses normais utilizadas no ser humano em profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou recuperação e ainda correção ou modificação de funções fisiológicas”. Com a diretiva 2010/83/CE a definição de RAM alterou para “reação nociva e não intencional a um medicamento”, incluído assim situações não abrangidas anteriormente:

- ❖ *Uso off-label* – Situações em que o medicamento é usado fora dos termos da AIM de forma intencional para um propósito médico;
- ❖ Sobredosagem – Administração de uma quantidade de medicamento acima da dose máxima recomendada de acordo com a AIM;
- ❖ Mau uso – Situações em que o medicamento é usado fora dos termos de AIM de forma intencional e inapropriada;
- ❖ Abuso – Utilização intencional, excessiva, persistente ou casual de um medicamento com efeitos físicos ou fisiológicos que se revelam prejudiciais;
- ❖ Erros de medicação – Erro não intencional na prescrição, dispensa ou administração de um medicamento;
- ❖ Exposição ocupacional – Refere-se à exposição a um medicamento como resultado da sua atividade profissional ou não profissional;
- ❖ Ineficácia terapêutica – O medicamento não apresenta eficácia na terapêutica (15, 16, 17).

### **2.2. Classificação**

As RAM podem ser classificadas quando ao mecanismo, frequência, gravidade, expectativa (conhecimento prévio) e causalidade.

## 2.2.1. Mecanismo

A classificação de Rawlins e Thompson agrupava as reações adversas em duas categorias: tipo A e tipo B. Mais tarde foram adicionadas outras categorias a esta classificação, nomeadamente tipo C, D, E e F (Tabela I)(9, 28).

**Tabela VI** – Classificação de RAM em função do mecanismo.

<b>Tipo</b>	<b>Características</b>	<b>Exemplos</b>
<b>A</b> <i>(Augmented)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Comuns</li><li>– Relacionadas com a ação farmacológica do medicamento aumentado</li><li>– Dependentes da dose</li><li>– Previsíveis</li><li>– Baixa mortalidade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Toxicidade da digoxina</li><li>– Síndrome serotoninérgico aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina – ISRS</li><li>– Efeito anticolinérgico dos antidepressivos tricíclicos</li><li>– Hipoglicémia dos antidiabéticos orais (ADO)</li></ul>
<b>B</b> <i>(Bizarre)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Incomuns</li><li>– Não relacionadas com a ação farmacológica do medicamento</li><li>– Relacionadas com efeitos idiossincráticos, hipersensibilidade e intolerância</li><li>– Imprevisíveis</li><li>– Elevada mortalidade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Indução de anafilaxia pela penicilina</li><li>– Necrose hepática aguda pelo halotano</li><li>– Supressão da medula óssea pelo cloranfenicol</li></ul>
<b>C</b> <i>(Chronic)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Relacionadas com a dose e tempo de utilização do medicamento (prolongada)</li><li>– Incomuns</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Síndrome de Cushing induzido por corticosteroides</li><li>– Alteração do trânsito intestinal pelo uso de laxantes</li></ul>
<b>D</b> <i>(Delayed)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Incomuns</li><li>– Relacionadas com efeitos de longa latência (surgindo ou tornando-se evidentes algum tempo após o período de exposição) e também com dose do medicamento.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Neoplasias secundárias à utilização de agentes alquilantes</li><li>– Teratogenicidade</li><li>– Carcinogénese</li></ul>
<b>E</b> <i>(End of use)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Incomuns</li><li>– Ocorrem após a suspensão do medicamento/ efeito de supressão</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Insuficiência renal após interrupção de corticosteroides</li><li>– Crises epiléticas pela interrupção de anticonvulsivantes</li><li>– Síndrome de abstinência dos opiáceos</li></ul>
<b>F</b> <i>(Failure)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Comuns</li><li>– Relacionadas com a dose</li><li>– Frequentemente causadas pela interrupção do medicamento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Dose inadequada de contraceptivos orais particularmente quando usados com indutores enzimáticos</li><li>– Antibióticos</li></ul>

### **2.2.2. Frequência segundo a OMS**

As reações aos medicamentos não acontecem todas com a mesma frequência. Por isso, existe também a necessidade de classificar as RAM de acordo como número de vezes que estas ocorrem. A OMS classifica as RAM em função da frequência, em (5, 9):

- ❖ Muito frequentes: a frequência é superior ou igual a 10%;
- ❖ Frequentes: a frequência encontra-se entre 1% a 10%;
- ❖ Pouco frequentes: a frequência encontra-se entre 0,1% a 1%;
- ❖ Raras: a frequência encontra-se entre 0,01% e 0,1%;
- ❖ Muito raras: a frequência é inferior a 0,01%.

### **2.2.3. Gravidade**

Considera-se grave toda a ocorrência médica que "provoca a morte, põe a vida em risco, requer hospitalização ou o seu prolongamento, resulta em incapacidade permanente ou significativa ou constitui uma anomalia congénita" (12).

### **2.2.4. Expectativa/conhecimento prévio**

As RAM cuja natureza, gravidade ou consequências se encontram nos dados descritos no resumo das características do medicamento (RCM), são consideradas como descritas (esperada, conhecida). Contudo, existem também RAM cuja natureza, gravidade ou consequências não se encontram descritas no RCM, sendo estas identificadas como não descritas (inesperada, desconhecida)(12, 18).

### **2.2.5. Causalidade**

Após a NE da RAM é necessário avaliar se o medicamento é responsável pelas reações adversas. Portanto, todas as notificações recebidas suspeitas de RAM são avaliadas sendo-lhes atribuído um grau de probabilidade segundo as diretrizes da OMS (Tabela II)(19, 28).

**Tabela II** – Categorização das NE de acordo com a causalidade.

<b>Categoria de causalidade</b>	<b>Crítérios de avaliação</b>
Definitiva (Certa)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível.</li><li>- A resposta à suspensão do fármaco deve ser plausível clínica e farmacologicamente.</li><li>- Não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos.</li><li>- O acontecimento deve ser plausível do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico.</li><li>- Reexposição satisfatória, se for necessário.</li></ul>
Provável	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável.</li><li>- Nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável.</li><li>- Resposta a suspensão do fármaco clinicamente aceitável.</li><li>- Reexposição não necessária para atribuir este grau de causalidade.</li></ul>
Possível	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável.</li><li>- Pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos.</li><li>- Dados de reexposição indisponíveis ou inconclusivos.</li></ul>
Improvável	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna o nexo de causalidade improvável (mas não impossível).</li><li>- A associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.</li></ul>
Condicional / Não classificada	<ul style="list-style-type: none"><li>- Acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reação adversa em que é necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou em que o processo de avaliação ainda está em curso.</li></ul>
Não Classificável	<ul style="list-style-type: none"><li>- Notificação que sugere uma reação adversa em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.</li></ul>

### **2.3. Consequências das RAM**

Nas últimas décadas vários estudos têm demonstrado que as RAM constituem uma das maiores causas de morbidade e mortalidade. Admite-se que estejam entre a 4ª e 6ª causa de morte nos EUA e que só no ano de 1994 ocorreram RAM graves em 2216000 doentes hospitalizados, sendo que em 106000 foram fatais (20, 21).

Na Europa, estima-se que morram cerca 197000 pessoas por ano em consequência de RAM e a nível hospital são a 5ª causa de admissão, ultrapassando em alguns países como a Noruega (11,5%), França (13%) e Reino Unido (16%) os 10%. Considera-se que 3,6% dos hospitalizados têm RAM durante o internamento e os hospitais gastem entre 15 a 20% do seu orçamento como consequência (21, 22, 23).

Em Portugal, um estudo realizado no Hospital de São João no Porto entre os anos de 2001 e 2005 revelou a ocorrência de RAM em 0,4% dos doentes internados, resultando na morte de 9% (22).

Nos últimos 40 anos foram retirados do mercado 130 medicamentos devido a RAM, essencialmente hepáticas, cardiovasculares e neurológicas. Durante os primeiros 5 anos de comercialização foram retirados cerca de 50% e nos primeiros 2 anos 30% (10).

### **3. Notificação espontânea**

#### **3.1. Definição**

A NE é o principal método de conhecimento das RAM pós AIM e pode ser definida como “uma comunicação não solicitada, proveniente de um profissional de saúde ou de um utente a uma autoridade competente, titular de autorização de introdução no mercado ou outra organização como os centros regionais de farmacovigilância, que descreve uma ou mais reações adversas suspeitas, sofridas por um doente a quem foi administrado um ou mais medicamentos, e que não deriva da realização de um estudo ou de um sistema de recolha organizada de dados” (17).

#### **3.2. Caracterização**

A notificação espontânea tem como objetivo a geração de sinais que levem à identificação de possíveis problemas resultantes da utilização do medicamento como as RAM, permitindo a caracterização do perfil de segurança do mesmo. Este método tem algumas vantagens uma vez que abrange toda a população (idosos, grávidas e crianças), todos os medicamentos e é aplicável durante todo o ciclo de vida do medicamento. É, também, um método simples, económico, não interfere com a prescrição médica, permite identificar fatores de risco e detetar RAM novas, raras e graves.

No entanto, também apresenta algumas limitações devido a atrasos na notificação, dificuldades na deteção de reações com quadros clínicos de patologias muito frequentes, reações de latência prolongada, limitações no cálculo da população exposta (taxas de incidência), ter como base o critério subjetivo do notificador e, sobretudo, à subnotificação (7, 24).

### **3.3. Notificação – Validação primária**

#### **3.3.1. O que notificar**

O estatuto do medicamento refere que todas as reações adversas e suspeitas de RAM graves ou de RAM inesperadas devem ser documentadas às URF ou ao INFARMED por parte dos profissionais de saúde. Ao abrigo da legislação nacional e da comunidade europeia, também a indústria farmacêutica tem como responsabilidade a notificação de RAM (4).

#### **3.3.2. Critérios para notificar**

A NE tem de obedecer a 4 critérios mínimos de validação primária. Os dados que têm que ser descritos na notificação são a reação adversa, o medicamento suspeito, a identificação do doente, e a identificação do notificador (7, 25).

#### **3.3.3. Onde notificar**

Em Portugal, existem várias formas de notificar uma reação adversa. (i) Pode ser efetuada por contacto telefónico para o INFARMED ou uma Unidade de Farmacovigilância. (ii) As NE podem ser submetidas por correio, fax, *e-mail* ou de forma presencial através do preenchimento de uma ficha de notificação para profissionais de saúde (Anexo 1) e para utente (Anexo 2). (iii) A notificação pode ainda ser feita através do Portal RAM do INFARMED (Anexo 3) ou no *site* das Unidades de Farmacovigilância (Anexo 4)(24).

#### **3.3.4. Processo de gestão de uma NE**

O tratamento da notificação pressupõe as seguintes etapas:

- 1) Validação – Verificação da existência dos 4 critérios;
- 2) Verificação de Duplicados – Verificação da existência de casos que se referem à mesma reação sofrida pelo mesmo doente, com a utilização do mesmo medicamento, no mesmo momento, previamente reportados por outros notificadores, de forma a agregar a informação;
- 3) Processamento – Introdução, ajuste e análise da informação;
- 4) Contacto – Com o notificador no sentido de esclarecer ou completar aspetos do caso;
- 5) Conclusão e envio – Completar a informação reunida na plataforma nacional e enviar para o *Eudravigilance* (EMA);

- 6) Análise – Pesquisa e análise das variáveis do caso (características do doente, medicamento suspeito, mecanismo de ação, suspensão e reintrodução, medicação concomitante e interações, caracterização da RAM, gravidade, conhecimento prévio, frequência, tratamento, implicações e evolução);
- 7) Avaliação – Imputação de causalidade (verificação da possibilidade de existência de uma relação de causa-efeito entre o medicamento suspeito e a RAM descrita);
- 8) Partilha – O resultado é partilhado com o INFARMED e com o notificador (24).

### **3.4. Notificação – Validação secundária**

A validação secundária requer o cumprimento de 3 critérios essenciais: a imputação da causalidade, a avaliação da gravidade, e a avaliação do conhecimento prévio da RAM.

#### **3.4.1. Imputação da causalidade**

A imputação de causalidade avalia a possibilidade de um medicamento ter causado a reação adversa. É geralmente efetuada por introspeção global ou diagnóstico clínico diferencial, mas também pode haver recurso a outros métodos como a algoritmos decisionais (os de Jones ou de Naranjo), ou ainda a modelos baysianos. São utilizados os critérios de Bradford Hill que são os seguintes:

- ❖ Temporalidade – A reação tem de decorrer durante ou após a exposição ao medicamento;
- ❖ Força de Associação – Risco relativo de reação ocorrer quando há exposição ao medicamento;
- ❖ Consistência – A reação ao medicamento deve ocorrer de forma similar noutras circunstâncias;
- ❖ Gradiente biológico – Efeito dose-resposta;
- ❖ Plausibilidade – Explicação plausível para a associação;
- ❖ Especificidade – Determinada exposição causa uma reação específica;
- ❖ Coerência – A associação deve ser compatível com o paradigma de conhecimento atual;
- ❖ Evidência experimental – A relação causal é suportada por dados obtidos em estudos, laboratorialmente, ou na prática clínica;
- ❖ Analogia – A associação entre o medicamento e a reação é comparável a uma associação causal já conhecida (19).



## **4. O papel dos farmacêuticos**

A profissão farmacêutica sofreu uma evolução ao longo do tempo e o farmacêutico progrediu de “dispensador de medicamentos” para prestador de cuidados farmacêuticos. Atualmente, são o especialista do medicamento com formação específica e os profissionais de saúde mais acessíveis na Europa sendo, muitas vezes, os últimos profissionais com quem o doente contacta antes de tomar um medicamento e a quem recorre para esclarecimento de dúvidas ou pequenas queixas. São essenciais na gestão de doenças crónicas e deteção de problemas relacionados com medicamentos como dosagens incorretas, RAM, interações medicamentosas ou até mesmo ineficácia terapêutica. Assim, desempenham um papel fundamental na farmacovigilância através do seu papel notificador e na manutenção do uso racional e seguro dos medicamentos (26, 27).

## **5. Objetivo**

O objetivo desta monografia incidu na avaliação das NE de RAM submetidas por Farmacêuticos à UFC no período compreendido entre 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2020 e o seu tratamento quando à causalidade, gravidade e conhecimento prévio.

## **6. Métodos**

Realizou-se um estudo observacional, de orientação transversal, descritivo das NE de RAM enviadas por farmacêuticos à UFC entre 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2020. Os dados utilizados foram cedidos pela UFC em formato de ficheiro Excel e, com a devida autorização, alvo de análise e tratamento no programa IBM SPSS Statistics. No estudo consideraram-se todas as NE que cumpriram os critérios para validação primária e os de validação secundária e, assim, as NE anuladas e duplicadas foram excluídas. As RAM narradas foram classificadas quanto à causalidade, gravidade e conhecimento prévio e, dado que cada NE pode incluir mais de uma RAM, considerou-se a primeira RAM descrita para imputação de causalidade.

## 7. Notificações por farmacêuticos: Resultados da Atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra

### 7.1. Características das Notificações Espontâneas

Na UFC foram registadas por farmacêuticos 818 NE entre 01 de Janeiro de 2010 a 31 de Dezembro de 2020. Das 818 NE registadas, 11 foram anuladas por não cumprirem os requisitos de inclusão, e 9 por serem duplicadas. Portanto, o número de NE válidas correspondeu a 798. Verificou-se, assim, que das NE submetidas 97,6% são válidas (Tabela III).

**Tabela III** – Número de NE submetidas por farmacêuticos à UFC.

NE	Frequência	Percentagem %
<b>Submetidas</b>	818	100
<b>Anuladas</b>	11	1,3
<b>Duplicadas</b>	9	1,1
<b>Válidas</b>	798	97,6

### 7.2. Número de RAM das NE classificadas por gravidade

Quanto à gravidade das NE, verificou-se que a maior parte das NE notificadas corresponde a RAM graves, como se pode constatar na Tabela IV. Das 798 NE válidas, 425 foram classificadas como graves e, dentro destas, a maioria foi identificada como clinicamente importantes (302 NE, seguindo-se a incapacidade, hospitalização, risco de vida e morte. Relativamente às não graves, foram submetidas 373 NE.

**Tabela IIIIV** – Gravidade das NE submetidas por farmacêuticos à UFC.

<b>Graves</b>	<b>425</b>	Clinicamente importante	302
		Hospitalização	37
		Hospitalização; Clinicamente importante	1
		Hospitalização; Incapacidade	1
		Incapacidade	50
		Incapacidade; Clinicamente importante	1
		Morte	2
		Morte; Hospitalização	2
		Morte; Risco de vida	1
		Risco de vida	22
		Risco de vida; Clinicamente importante	1
		Risco de vida; Hospitalização	5
<b>Não graves</b>	<b>373</b>		
<b>Total</b>	<b>798</b>		

### 7.3. Número de RAM das NE classificadas quanto ao conhecimento prévio

Considerando o conhecimento prévio das RAM, a maioria foi classificada como já estando descrita (488 NE), correspondendo a 60,4% da totalidade das NE avaliadas (Tabela V). As RAM classificadas como não descritas (310 NE) representaram 38,4% do total das NE submetidas.

**Tabela IV** – Conhecimento prévio das NE submetidas por farmacêuticos à UFC.

Conhecimento prévio	Frequência	Porcentagem %
Descrita	488	60,4
Não descrita	310	38,4

### 7.5. Imputação de causalidade de RAM das NE

Das NE avaliadas, o nível de causalidade de RAM mais imputado foi definitiva, tendo sido assinaladas 286 situações (Tabela VI). Nas restantes NE notificadas, encontraram-se ainda situações classificadas como possível (n=202), provável (n=174), não classificável (n=50), improvável (n=16), condicional (n= 8), não aplicável (n=1) e desconhecida (n=1).

**Tabela VI** – Imputação da causalidade das NE submetidas por farmacêuticos à UFC.

Nível de Imputação de Causalidade	n
Definitiva	286
Provável	174
Possível	202
Improvável	16
Condicional	8
Não Classificável	50
Em Branco	60
Não Aplicável	1
Desconhecida	1
<b>Total</b>	<b>798</b>

## 8. Considerações Finais

A descoberta e desenvolvimento de medicamentos evoluiu ao longo do tempo possibilitando cada vez mais um arsenal terapêutico não só no tratamento de doenças, mas também auxiliando na manutenção da saúde. Sendo cada vez mais utilizados, é imperativo que a sua eficácia e segurança estejam devidamente estabelecidas através dos vários sistemas de farmacovigilância. Também estes sistemas evoluíram bastante em consequência do aumento dos medicamentos e da sua utilização, tornando-se mais exigentes na proteção dos doentes, da saúde pública e melhorando o perfil de segurança dos medicamentos. Uma das formas mais eficazes de o fazer foi através da criação de NE submetida por profissionais de saúde e utentes. Em Portugal, os farmacêuticos tornaram-se notificadores em 1995 desempenhando a partir daí um papel mais ativo na farmacovigilância.

Através do estudo efetuado verificou-se que no espaço de aproximadamente 11 anos foram enviadas 808 NE válidas por farmacêuticos à UFC. Avaliando as NE quanto ao conhecimento prévio verificou-se que foram submetidas 313 NE de RAM (38,3%) classificadas como “não descritas” o que possibilita aquisição de nova informação. Quanto à gravidade, verificou-se que a maior parte das NE notificadas correspondem a RAM graves e clinicamente importantes, sendo a sua documentação crucial uma vez que traduzem acontecimentos médicos importantes do ponto de vista clínico. A notificação de RAM graves e de RAM não descritas é particularmente importante tendo em consideração a sua contribuição para estabelecer a segurança do medicamento, mas é também relevante estimular a notificação de RAM não graves e já descritas para a monitorização do seu impacto na saúde pública. Na imputação da causalidade verificou-se que a maior parte das notificações apresentaram relação causal definitiva, possível e provável, confirmando assim as suspeitas dos farmacêuticos. Assim, conclui-se que os farmacêuticos desempenham um papel importante na farmacovigilância e são profissionais de saúde conscientes que nenhum medicamento é isento de risco e que uma forma de melhorar a monitorização e a sua segurança é a NE de RAM.

## 9. Bibliografia

1. Issues, controversies and science in the search for safer and more rational use of medicines - **UMC**. 2ª Edição ([s.d.]).
2. **Saiba mais sobre Farmacovigilância** - atual. 2008. [Consult. 8 out. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/Farmacovigil%25E2ncia.pdf/d09ac37a-e0a5-471c-bc06-ef4bdd096581?version=1.0>
3. The SAFETY of MEDICINES IN PUBLIC HEALTH PROGRAMMES: Pharmacovigilance an essential tool – (2006).
4. HERDEIRO, M. T.FERREIRA, M.; RIBEIRO-VAZ, I.; JUNQUEIRA POLÓNIA, J. AND COSTA-PEREIRA, A. - O Sistema Português de Farmacovigilância The Portuguese Pharmacovigilance System. Acta Med. Port. 25 ([s.d.]) 241–249.
5. VARALLO, FABIANA ROSSI; MASTROIANNI, Patrícia De Carvalho - **Farmacovigilância: da teoria à prática**. São Paulo : Editora Unesp, (2013). ISBN 9788539304158.
6. TEIXEIRA, F. - Aspetos Históricos da Farmacovigilância. Em **Farmacovigilância em Portugal: 25 Anos**. ISBN 978-989-8369-17-8. p. 17–31.
7. JORGE, Nuno; HENRIQUES, Mangorrinha; ROMÃO, Amorim - **FARMACOVIGILÂNCIA** Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. [s.d.]).
8. SILVA, J. C., SOARES, M. A., MARTINS, S. O. - **Reações Adversas a Medicamentos: Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG)**. [S.l.] : Universidade de Lisboa, (2009) [Consult. 15 out. 2021]. Disponível em: [https://www.ff.ulisboa.pt/wp-content/uploads/2018/08/Relatorio\\_analise\\_dados\\_SVIG\\_2009\\_2011.pdf](https://www.ff.ulisboa.pt/wp-content/uploads/2018/08/Relatorio_analise_dados_SVIG_2009_2011.pdf)
9. SCRIPCARU, Gianina - **EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CONTEXTO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR EM PORTUGAL CONTINENTAL** Descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e identificação de barreiras a notificação. [S.l.] : Universidade Nova de Lisboa, (2018) [Consult. 15 out. 2021]. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/54864/1/RUN - Tese de Doutoramento - Gianina Scripcaru.pdf>

10. NERES, A. T.; FERREIRA, P. B. S. - **Farmacovigilância e Notificação Espontânea**. Lisboa : [s.n.] [Consult. 14 out. 2021]. Disponível em: [https://www.ff.ulisboa.pt/wp-content/uploads/2018/08/FormacaoRegional\\_2015.pdf](https://www.ff.ulisboa.pt/wp-content/uploads/2018/08/FormacaoRegional_2015.pdf)
11. **Sistema Nacional de Farmacovigilância** - [Consult. 16 out. 2021]. Disponível em: <https://www.iasaude.pt/index.php/farmacias-e-medicamentos/medicamentos/farmacovigilancia-medicamentos/649-sistema-nacional-de-farmacovigilancia>
12. Decreto-Lei n.º 242/2002, 2002-11-05 - DRE. [Consult. 23 out. 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/424726/details/maximized>
13. **Sistema de farmacovigilância - INFARMED, I.P.** - [Consult. 24 out. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia>
14. MARQUES, Francisco - Unidade de Farmacovigilância de Coimbra. Em **Farmacovigilância em Portugal: 25 Anos**. [S.l.] : Infarmed, I.P., (2018). ISBN 978-989-8369-17-8. p. 117–123.
15. EUR-Lex - 32001L0083 - EN - EUR-Lex. (01- [Consult. 25 out. 2021]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>
16. DIRECTIVA 2010/84/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO.
17. MEDICINES AGENCY, European - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products** [Consult. 19 out. 2021]. Disponível em: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
18. EDWARDS, IR; BIRIPELL, C. - Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug safety**. . ISSN 0114-5916. 10:2 ([s.d.]) 93–102. doi: 10.2165/00002018-199410020-00001.
19. POMBAL, Rui - Imputação de Causalidade. Em **Farmacovigilância em Portugal: 25 Anos**. ISBN 978-989-8369-17-8. p. 179–202.
20. LAZAROU, J.; POMERANZ, BH.; COREY, PN. - Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**. . ISSN 0098-7484. 279:15 (1998) 1200–1205. doi: 10.1001/JAMA.279.15.1200.
21. WHO - Safety of Medicines. (2002).
22. PIMENTA, Adriana - DESTAQUES DAS «I JORNADAS SOBRE INTOXICAÇÕES- INTOXICAÇÕES, INTERACÇÕES E REACÇÕES ADVERSAS A

- MEDICAMENTOS». n.º4. Porto. [s.d.]. [Consult. 16 out. 2021]. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/462/1/358-372REVISTA\\_FCS\\_04-9.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/462/1/358-372REVISTA_FCS_04-9.pdf)
23. BOUVY, JC.; DE BRUIN, ML.; KOOPMANSCHAP, MA. - Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. **Drug safety**. . ISSN 1179-1942. 38:5 (2015) 437–453. doi: 10.1007/S40264-015-0281-0.
24. SOUSA-FERREIRA, Paula;; TORRE, Carla - Notificação Espontânea. Em **Farmacovigilância em Portugal: 25 Anos..** [S.l.] : Infarmed, I.P, (2018) [Consult. 25 out. 2021]. Disponível em: [http://app10.infarmed.pt/e\\_book\\_farmacovigilancia25/index.html](http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html) p. 165–178.
25. **Notificar reação - INFARMED, I.P.** - [Consult. 23 out. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
26. TOKLU, Hale Z.; MENSAH, Edward - Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? **Online Journal of Public Health Informatics**. 8:2 (2016) 193. doi: 10.5210/OJPHI.V8I2.6802.
27. Pharmaceutical Group of European Union Pharmacovigilance and Risk Minimisation - [s.d.].
28. EDWARDS, I. Ralph; ARONSON, Jeffrey K. - Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. **Lancet**. . ISSN 01406736. 356:9237 (2000). doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.

## Anexos

### Anexo I – Ficha de notificação de RAM para profissionais de saúde.

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde			infarmed Autoridade Nacional de Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				<b>CONFIDENCIAL</b>		
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>						
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)						
Tratamento da reação adversa:						
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>						
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>						
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						
<b>D. Doente</b>						
Iniciais do nome	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	Peso	Kg	Altura	cm	
Data de nascimento	__/__/__	Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____				
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?						
<input type="checkbox"/> Cura	<input type="checkbox"/> Em recuperação	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação	<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação			
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas	<input type="checkbox"/> Desconhecida	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação				
<b>E. Profissional de saúde</b>						
Nome _____						
Profissão _____ Especialidade _____						
Local de trabalho _____						
Contactos <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____ <input type="checkbox"/> e-mail _____						
Data __/__/__ Assinatura _____						



**F. Comentários** (Dados relevantes de história clínica e farmacológica, alergias, gravidez, exames auxiliares de diagnóstico ou outros)


**Obrigado pela sua colaboração**

Para sua maior comodidade, encontra-se disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) o link para a nova plataforma de recolha de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos: **PORTAL RAM.**

<sup>1</sup> Se for inferior a 1 dia o intervalo de tempo entre a 1.ª administração do medicamento e a RAM, especifique em F.  
<sup>2</sup> Se ocorreu mais do que uma RAM, considere a gravidade do caso i.e. o conjunto das reações adversas.  
<sup>3</sup> No conceito de gravidade, o item "Outra" é utilizado quando a RAM não colocar imediatamente a vida em risco ou resultar em morte, ou em internamento, mas requeira intervenção do profissional de saúde para prevenir que a reação evolua para qualquer um dos outros critérios de gravidade.  
<sup>4</sup> Se existir suspeita de interação, considere os respetivos medicamentos como suspeitos.  
<sup>5</sup> Mencione os melhores meios de contacto para ser possível a partilha de informação durante o processamento da notificação. Os dados do profissional de saúde notificador são confidenciais.

Para ser considerada válida, uma notificação de reação adversa deverá ter, no mínimo: a informação do profissional de saúde com o meio de contacto; a identificação do doente por iniciais, data de nascimento, idade, grupo etário ou sexo; pelo menos um fármaco/medicamento suspeito e pelo menos uma reação adversa suspeita.

Devem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas; todas as suspeitas de reações adversas não descritas (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves e todas as suspeitas de aumento da frequência de RAM (graves e não graves).

Entidade	Telefone	Fax	e-mail
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos / INFARMED, I.P.	217 987 140	217 987 397	farmacovigilancia@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância do Norte	220 426 952 / 943	225 513 682	ufn@med.up.pt
Unidade de Farmacovigilância do Centro	239 480 138	239 480 117	ufc@aibili.pt
Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo	217 802 120 / 7	217 802 129	uflvt@sapo.pt
Unidade de Farmacovigilância do Sul	217 971 340	217 971 340	ufs@ff.ulisboa.pt

**INVÓLUCRO MENSAGEM**

AUTORIZAÇÃO  
Nº 0003  
DE00332013GRC



**INFARMED, I.P.**  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
AV BRASIL 53  
1749-004 LISBOA

## Anexo 2 – Ficha de notificação de RAM para utentes.



### Sistema Nacional de Farmacovigilância Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Utentes

CONFIDENCIAL

Antes de preencher por favor consulte as instruções no verso deste formulário.

<b>*A. DOENTE</b>			
Nome (Iniciais): _____		Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Idade: _____
Data de nascimento: ___/___/_____		Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
<b>*B. REACÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO<sup>1</sup></b>			
I.Descrição	Data de início	Data de fim	Duração
<b>2.Gravidade<sup>2</sup></b>			
Esta situação causou:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algum desconforto, mas sem comprometer as atividades diárias habituais..... <input type="checkbox"/></li> <li>• Desconforto e/ou incapacidade (temporária ou definitiva) no desempenho das atividades diárias habituais..... <input type="checkbox"/></li> <li>• Desconforto suficiente para recorrer ao aconselhamento/consulta de um profissional de saúde..... <input type="checkbox"/></li> <li>• O recurso a hospitalização ou o prolongamento da mesma (se já se encontrava hospitalizado) ..... <input type="checkbox"/></li> <li>• Colocou a vida em perigo/risco (segundo opinião médica) ..... <input type="checkbox"/></li> <li>• Malformação à nascença..... <input type="checkbox"/></li> <li>• Morte..... <input type="checkbox"/></li> </ul>			
<b>3.Foi necessário efectuar algum tratamento da reacção adversa?</b>			
Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual? _____			
<b>4.Como evoluiu o estado de saúde do doente?</b>			
Cura..... <input type="checkbox"/>	Persiste sem recuperação..... <input type="checkbox"/>		
Cura, mas deixou consequências..... <input type="checkbox"/>	Morte..... <input type="checkbox"/>		
Em recuperação..... <input type="checkbox"/>	Desconhecido..... <input type="checkbox"/>		
<b>5.As reacções adversas foram comunicadas a um profissional de saúde?</b>			
Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Nome e Contacto: _____			

<b>*C. MEDICAMENTO SUSPEITO DE TER CAUSADO A REACÇÃO ADVERSA</b>			
Nome completo do medicamento _____			
Forma farmacêutica (ex.: comprimido, xarope, injetável) _____			
Dosagem <sup>3</sup> _____		N.º do Lote (ver embalagem): _____	
Via de administração (ex.: oral, injeção ...): _____		Data em que iniciou o medicamento: ___/___/_____	
Data em que parou de usar o medicamento: ___/___/_____		Foi a 1ª vez que utilizou este medicamento? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Quantas unidades (ex.: comprimidos, ampolas) do medicamento tomou/utilizou por dia? _____			
Para que situação/doença foi utilizado o medicamento? _____			
Parou de utilizar o medicamento? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Reduziu a dose? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Quando deixou de usar o medicamento ou quando reduziu a sua dose, Melhorou <input type="checkbox"/> Piorou <input type="checkbox"/> Sem diferenças <input type="checkbox"/>			

Para poder notificar uma reacção adversa, é necessário fornecer alguns dados pessoais para que possa ser possível contactar o Utente que submeteu a notificação, caso haja necessidade de esclarecimentos adicionais relativamente à mesma. As informações fornecidas serão mantidas seguras e confidenciais, e não serão partilhadas com entidades externas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Os dados pessoais poderão ser consultados pelo respetivo titular e podem ser objeto de pedido de alteração, no caso de estarem incorrectos ou desatualizados.

M-FV-060/7

<b>D. INFORMAÇÃO ADICIONAL</b>
Se tomou outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares (nos últimos 3 meses), indique quais:
Outros dados que considere relevantes (alergias, gravidez, resultados de análises ou outros):

<b>*E. NOTIFICADOR</b>
Nome: _____
Morada: _____
Código Postal _____ Concelho: _____
Telefone: _____ E-mail _____
Data: ___/___/___ Qual a sua relação com o doente? _____
Assinatura: _____

### Obrigado Pela Sua Colaboração

Para mais informação sobre notificação e sobre o Sistema Nacional de Farmacovigilância visite o *site* [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)

#### Instruções de preenchimento:

- Antes de notificar e sempre que possível fale com um Profissional de Saúde sobre os efeitos indesejáveis sentidos.
- Quando iniciar o preenchimento, tenha consigo a embalagem do medicamento e o Folheto Informativo.
- Para que a sua notificação possa ser analisada, é indispensável que indique o nome completo do medicamento (mencionado na embalagem ou no Folheto Informativo) e que preencha os quadros A, B, e E. Se possível preencha também com o máximo de informação os restantes campos da ficha.

#### Explicação das notas numeradas:

<sup>1</sup> Notifique qualquer reação nociva e involuntária, resultante da utilização do medicamento em doses normais, ou resultante de erros terapêuticos, utilização indevida ou abusiva, ou resultante de exposição ocupacional ao medicamento.

<sup>2</sup> Se ocorreu mais do que um efeito secundário, considere a gravidade do conjunto de efeitos secundários e não a gravidade de cada um deles isoladamente.

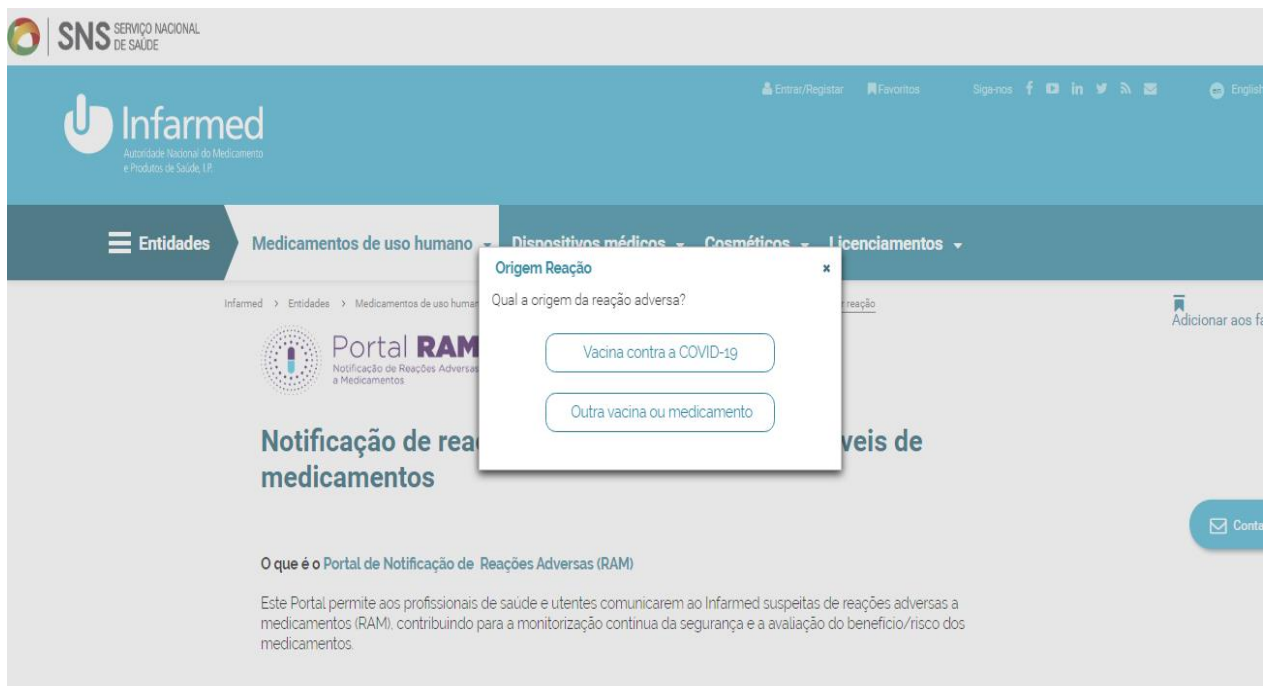
<sup>3</sup> Na embalagem, junto ao nome do medicamento, está indicada a dosagem do mesmo: (ex.: 10 mg; 5 ml).

#### CONTACTOS

Entidade	Telefone	Fax	e-mail
DGRM/INFARMED, I.P. Parque de Saúde de Lisboa - Avenida do Brasil, 53, 1749-004 Lisboa	217 985209	-	<a href="mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt">farmacovigilancia@infarmed.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância de Guimarães Hospital de Guimarães Rua dos Cutileiros, Creixomil, 4835-044 Guimarães	253 775 479	-	<a href="mailto:farmacovigilancia@hospitaldeguimaraes.min-saude.pt">farmacovigilancia@hospitaldeguimaraes.min-saude.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância do Porto Faculdade de Medicina da Universidade do Porto Rua Doutor Plácido da Costa, 4200-450 Porto Site: <a href="http://www.ufn.med.up.pt">www.ulfm.med.up.pt</a>	220 426 952/943	225 513 682	<a href="mailto:ufporto@med.up.pt">ufporto@med.up.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância de Coimbra - AIBILI Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra Site: <a href="http://www.ufc.aibili.pt">http://www.ufc.aibili.pt</a>	239 480 138 /111	239 480 117	<a href="mailto:ufc@aibili.pt">ufc@aibili.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã	275 329 070	275 329 099	<a href="mailto:ufamabi@fcsaude.ubi.pt">ufamabi@fcsaude.ubi.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, piso 3 Faculdade de Medicina de Lisboa, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa	217 802 127/0	-	<a href="mailto:ufivt@sapo.pt">ufivt@sapo.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa Av. Prof.º Gama Pinto, 1649-003 Lisboa Site: <a href="http://ufls.ff.ul.pt">http://ufls.ff.ul.pt</a>	217 971 340	217 971 340	<a href="mailto:ufs@ff.ulisboa.pt">ufs@ff.ulisboa.pt</a>
Unidade Regional de Farmacovigilância do Algarve e Alentejo Universidade do Algarve - Dep. Ciências Biomédicas e Medicina (DCBM) Campus de Gambelas, ala norte do edifício 2, sala 2.52 8005-139 Faro	289 800 065	-	<a href="mailto:ufalgarvealentejo@gmail.com">ufalgarvealentejo@gmail.com</a>
Unidade de Farmacovigilância dos Açores Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPER Av. D. Manuel I 9500-370 Ponta Delgada São Miguel - Açores	296 203 030	-	<a href="mailto:ufa@azores.gov.pt">ufa@azores.gov.pt</a>

M-FV-060/7

### Anexo 3 – Portal RAM.



### Anexo 4 – Notificação numa URF, em específico, a UFC.

The screenshot displays the "UFC // Pharmacovigilance Unit of Coimbra" notification form. The form is structured as follows:

- Notificador:** Fields for "Nome \*", "Especialidade", "Local de Trabalho", and "Email".
- Nº da ordem:** A text input field.
- Data:** A date field containing "26/10/2021".
- Medicamento:** Radio button options for "Comercializado" and "Estudo Clínico".
- Nº de Protocolo E. Clínico:** A text input field.
- Instructions (blue box):** "Assinale toda a medicação concomitante dos últimos 3 meses incluindo auto-medicação. Assinale todas as interações medicamentosas suspeitas. Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes."
- Outro Profissional de Saúde / Utente:** Radio button options.
- Contato preferencial:** Fields for "Telefone" and "Morada (Concelho) \*".