



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DUARTE SEIXAS CAMPANTE

***Protocolo para a notificação de reações adversas
medicamentosas em doentes hospitalizados***

PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. PATRÍCIA DANIELA PINHEIRO DE PAIVA

PROF. DOUTORA NATÁLIA SOFIA CLÁUDIO ANTÓNIO

ABRIL/2022

Protocolo para a notificação de reações adversas medicamentosas em doentes hospitalizados

D. Campante¹, P. Paiva², N. António³

¹**Autor** - Mestrado Integrado de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
duarte.s.campante@gmail.com

²**Orientadora** - Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
Unidade de Farmacologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
patriciadpp@gmail.com

³**Co-Orientadora** - Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
natalia.antonio@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561, Coimbra, Portugal

Índice

Índice de Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
Introdução	8
Diagnóstico e Causalidade	9
Sistema de Notificação Espontânea	10
Consulta de RAMs da Unidade de Farmacologia Clínica	12
Conclusão	13
Diagrama da consulta de RAMs	14
Bibliografia	15

Índice de Abreviaturas

AIM	Autorização de introdução no mercado
CE	Consulta externa
EU	European Union
EU	União Europeia
HMPS	Harvard Medical Study Practice
INFARMED I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
NE	Notificação espontânea
NEs	Notificações espontâneas
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação adversa medicamentosa
RAMs	Reações adversas medicamentosas
UF	Unidades de Farmacovigilância
UFC	Unidade de Farmacologia Clínica
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância

Resumo

A maioria dos fármacos empregues hoje em dia no tratamento das mais variadas doenças e comorbilidades são bastante seguros e eficazes. Não obstante, o surgimento de reações adversas medicamentosas (RAMs) está, cada vez mais, a tornar-se um desafio, quer seja por causa do envelhecimento generalizado da população, quer pelo aumento consequente de comorbilidades associadas ou pela crescente vulgarização da polimedicação.

As RAMs constituem uma importante fonte de morbimortalidade tanto na Europa como no resto do mundo e fazem parte das dez principais causas de morte. Esta entidade é responsável por despesas na ordem dos milhares de milhões de euros por ano e em simultâneo são promotoras de taxas substanciais de internamentos hospitalares, que se encontram associadas a custos elevados dos cuidados de saúde. Ainda assim, existem taxas consideráveis de RAMs que poderiam ser evitadas.

Na suspeita de uma RAM, e após exclusão de outras possíveis causas, o profissional de saúde tem o dever de proceder à sua notificação. Em Portugal, o sistema de farmacovigilância que predomina é a notificação espontânea (NE), cujo grande objetivo é detetar precocemente sinais de eventos adversos novos, raros ou graves. Apesar das muitas vantagens que apresenta, como a abrangência populacional e medicamentosa e ser um método custo-efetivo, a limitação *major* deste sistema reside na subnotificação, com taxas superiores a 90% em Portugal, incluindo as RAMs graves ou até letais.

Analisando a morbimortalidade e os custos associados às RAMs, verifica-se que estas são um obstáculo importante à saúde global, pelo que é uma mais-valia o combate à subnotificação de RAMs, a promoção da aposta nos sistemas de notificação, quer na quantidade, quer na qualidade dos registos.

No Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) foi recentemente criada uma consulta externa de RAMs pela Unidade de Farmacologia Clínica (UFC), com vista a dar resposta aos pedidos de consulta das diferentes especialidades que suspeitam de uma RAM. O presente protocolo tem como objetivo promover e facilitar a orientação dos doentes com suspeita de RAMs, e o diagrama apresentado pretende simplificar a conduta para referência para estas consultas.

Palavras-chave: Medicamentos; Reações adversas medicamentosas; Farmacovigilância; Notificação espontânea; Consulta externa; Protocolo

Abstract

Most of the drugs used today in the treatment of various diseases and comorbidities are safe to use and highly effective. Nonetheless, the emergence of adverse drug reactions (ADRs) posts an ever-growing challenge, either because of the continuous aging of the population or associated comorbidities, or the generalization of polymedication.

ADRs are established as an important cause of morbimortality in the world, including in Europe, embodying one of the ten most important causes of death. As for costs, ADRs are accountable for billions of euros every year, and endorsers of significant raises in hospitalization charges, thus rising healthcare-related costs. Still, a substantial percentage of ADRs could have been avoided in the first place.

When a physician suspects an adverse drug reaction (ADR), after excluding other possible causes, he must ensure its proper notification. The pharmacovigilance system that prevails in Portugal is the spontaneous reporting (SR) system, whose main target is the early identification of signals of new, rare, or serious ADRs. Although SR has several advantages, such as wide coverage of the population and drugs and being a highly cost-effective method, one of the major drawbacks with SR dwells on under-reporting, with rates over 90% in Portugal, including under-reporting of serious or lethal ADRs.

When examined, morbimortality and costs associated with ADRs comprise momentous barriers to global health. Thus, the action against under-reporting, the encouragement to wage on notification systems, and the improvement of quantity and quality of reports must gain more preponderance.

Recently, at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), it was developed by the Clinical Pharmacology Unit (CPU) a medical appointment regarding ADRs that offers a more systematized way to cooperate with physicians that suspect an ADR in a patient. The present protocol offers a simplified approach for physicians to reference patients with a suspected ADR.

Keywords: Drugs; Adverse drug reactions; Pharmacovigilance; Spontaneous reporting; Medical appointment; Protocol

Introdução

Os medicamentos são substâncias que apresentam propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, tendo por objetivo corrigir ou modificar as funções biológicas. A escolha do medicamento é efetuada mediante o cálculo do risco-benefício para cada caso em particular, por forma a combinar o máximo de eficácia com a menor possibilidade de efeitos adversos que dessa medicação possa resultar (1,2).

Apesar da terapêutica atual ser considerada relativamente segura, existe o risco de reações adversas a medicamentos, que em muitos casos representa a causa de hospitalização, de possíveis morbilidades ou mesmo de morte do doente. O envelhecimento das populações traz desafios a esta temática, assim como as diferentes características dos utentes (população não usada em ensaios clínicos), que apresentam um maior número de comorbilidades, para além de que a grande maioria também se encontra polimedicada de forma crónica, o que amplifica a probabilidade de instauração de reações adversas.

A definição de Reação Adversa Medicamentosa (RAM), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), manteve-se desde 1972 e traduzia-se como “uma resposta prejudicial e involuntária que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem, para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças, ou ainda para a modificação de uma função fisiológica” (1–4). No entanto, deve ter-se em conta que uma reação adversa, contrariamente a um evento adverso, é baseada na suspeita de existência de uma relação causal entre o medicamento e a reação descrita. Em 2012, após a entrada em vigor da Diretiva nº2010/84/EU (European Union) do Parlamento Europeu e do Conselho, foi alterada a definição da expressão reação adversa para: “uma resposta nociva e não intencional a um medicamento” (5), que é a “forma de garantir que não se limite a cobrir os eventos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos de autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo” (2).

As RAMs são responsáveis por uma fração bastante significativa das causas de morbimortalidade na Europa, correspondendo a cerca de 5% dos motivos de admissão hospitalar e objetivando-se cerca de 197 000 mortes por ano na UE relacionadas com RAMs (3), e que totaliza entre custos diretos e indiretos associados uma despesa de cerca de 79 mil milhões de euros anuais aos cofres dos países europeus (2). Oscanoa T. *et al.* concluiu que 1 em cada 10 admissões hospitalares têm como motivo as RAMs (6). Constituem também

uma das 10 principais causas de morte no mundo, situando-se entre a 4^a e 6^a causa de morte nos Estados Unidos da América (7).

Diagnóstico e Causalidade

Por vezes é difícil determinar se um evento adverso corresponde a uma RAM ou se é causado por uma doença, pelo que sempre que o doente se encontrar sob terapêutica medicamentosa deve-se incluir no diagnóstico diferencial a hipótese de se tratar de uma RAM.

Numa fase inicial, as RAMs devem ser detetadas e devidamente notificadas. O percurso diagnóstico das reações adversas não difere dos que são usados para o diagnóstico de doenças de outra etiologia. Assim, deve-se avaliar o início do evento adverso, após exclusão de outras possíveis causas (8) Nesta avaliação deve ter-se em conta a plausibilidade farmacológica, por simples exclusão de outros medicamentos, pelo que se deve suspender o medicamento e, se possível, fazer uma reexposição ao mesmo (9).

Vários estudos foram realizados para tentar determinar a incidência das hospitalizações causadas por reações adversas e verificou-se que as RAMs que levam à necessidade de internamento variam entre 1,8% e 12,8% (10–12). Num estudo realizado a 18 820 doentes, Pirmohamed *et al.* concluiu que 6,5% dos internamentos foram devido a RAMs (13).

As RAMs que habitualmente prolongam o tempo de internamento motivam possíveis danos e sequelas para o próprio doente. Paralelamente, as hospitalizações como consequência de RAMs integram uma componente importante no que respeita aos custos do sistema de saúde, com um custo a variar entre 2,851-9,015 euros/internamento (14–16). Os custos diretos incluem a hospitalização propriamente dita, os medicamentos e procedimentos necessários, bem como os gastos com os vários profissionais de saúde envolvidos. Estes custos, bem como o seu cálculo, são de fácil identificação. As dificuldades na contabilização surgem após a alta do doente (custos indiretos), como transporte, refeições e aquisição de eventuais dispositivos próprios que são de difícil verificação e cálculo. Outros custos indiretos, como baixa médica, redução da produtividade no trabalho ou reforma antecipada, carecem de mais investigação.

A mortalidade associada a doenças induzidas por medicamentos é um dos custos indiretos estudados, uma vez que se considera ser um problema grave, principalmente em casos em que a mesma poderia ser evitada. Na revisão de Einarson, a taxa média de mortalidade causada por RAMs em doentes hospitalizados aproxima-se dos 5%. Este valor

é cerca de 16 vezes superior quando comparado com a mortalidade hospitalar de outras etiologias (17).

O estudo Harvard Medical Study Practice (HMPS) revelou que desde os anos 90, a evitabilidade das RAMs e a determinação das causas por erros médicos constituem uma preocupação constante. Os erros de medicação podem corresponder a erros de prescrição - 49% (dose, fármaco, intervalos entre doses inadequados, medicação administrada a doentes alérgicos e interações medicamentosas), a erros de administração - 26% e a erros na dispensa da medicação - 14%. Existem ainda outros fatores que podem contribuir para a ocorrência de RAMs, como a farmacocinética e farmacodinamia, as comorbilidades associadas, as condições fisiológicas especiais (idade, gravidez, peso, sexo), as interações medicamentosas, as interações medicamento-alimento, o estilo de vida, a variabilidade genética e a adesão à terapêutica. A monitorização inadequada a um tratamento prescrito, pode também implicar a necessidade de readmissões (18,19).

Os estudos demonstraram que se podem evitar RAMs entre os 18% e os 73% (20) e evitar RAMs com desfechos fatais entre os 14% e os 26% nos doentes hospitalizados (21)

Sistema de Notificação Espontânea

A metodologia passiva que sustém grande parte dos sistemas de farmacovigilância no mundo e principalmente nos países desenvolvidos, onde se inclui Portugal, é a notificação espontânea (NE) (2,22).

O objetivo do sistema de NE é detetar precocemente sinais de eventos adversos novos, raros ou graves. Face ao número reduzido de doentes que são incluídos nos ensaios clínicos e que precedem a autorização de introdução no mercado (AIM) de um medicamento, os eventos adversos raros ou graves não são habitualmente detetados antes da autorização da comercialização. Este sistema abrange um amplo número de doentes e de medicamentos, mas não interfere com a prescrição médica, estando na origem de sinais precoces e deteção de RAMs raras, pelo que é um método custo-efetivo de monitorização de medicamentos. É um método que permite a gerar hipóteses e que para além de detetar RAMs recentemente identificadas permitem também caracterizar populações de risco (crianças, idosos, grávidas, etc.) (23).

A principal limitação do sistema de NE reside na subnotificação, que está presente mesmo em países com sistemas de farmacovigilância robustos, como os do Reino Unido ou

dos Estados Unidos da América. Numa revisão de 37 estudos que analisaram por diferentes métodos a monitorização de RAMs, verificou-se que a taxa de subnotificação é de aproximadamente 94% (22,24). Em 2013, a taxa de subnotificação em Portugal encontrava-se na ordem dos 91% (19). É notório o número reduzido de notificações, mesmo para eventos adversos graves, incluindo aqueles que foram suspeitos de terem causado morte dos doentes. Neste sentido, nos últimos anos em Portugal têm sido desenvolvidas várias campanhas de sensibilização junto dos profissionais de saúde para incentivar a NE de RAMs (25,26).

A par da subnotificação, o atraso na notificação, dificuldades na identificação e/ou comunicação de dados incompletos ou incorretos constituem também limitações deste sistema. Para além destas, existem outros fenómenos que contribuem para o processo de subnotificação, como a falta de tempo, priorização e sobreposição de outras atividades/problemas/emergências, ausência de noção da importância da notificação de RAMs, particularmente as graves e ameaçadoras de vida, indiferença quanto à notificação de RAMs, incerteza sobre se a RAM está a ser causada por aquele medicamento para reportar a RAM ou dos passos necessários para o seu procedimento (19). As barreiras para a NE por parte dos utentes são sensivelmente as mesmas que foram identificadas para os profissionais de saúde: desinformação acerca dos sistemas de notificação, incerteza sobre quem é que recebe e trata os relatórios das notificações adversas (NEs) e a carência de *feedback* das NEs submetidas (27).

As RAMs podem ser classificadas quanto ao tipo, frequência e gravidade. Relativamente ao tipo, as RAMs podem ser do tipo A (*Augmented*), se ocorrerem por resposta farmacológica exacerbada. São dose-dependentes e as menos graves, sendo também as mais comuns (2,19). As do tipo B (*Bizarre*) são aquelas que se enquadram em reações de hipersensibilidade, imuno ou não imuno-mediadas. Estas já não são dose-dependentes e têm uma mortalidade tendencialmente mais elevada, para além de não serem previsíveis (2,19). Também existem as do tipo C (por uso continuado e prolongado), as do tipo D (que ocorrem em deferido no tempo), as do tipo E (por suspensão abrupta do medicamento) e as do tipo F (RAMs por ausência inesperada de eficácia do fármaco) (2). Relativamente à frequência as RAMs podem ser classificadas como: muito frequentes ($>1/10$), frequentes ($>1/100$), pouco frequentes ($>1/1000$), raras ($>1/10\ 000$) e muito raras ($<1/10\ 000$) e desconhecidas. No que respeita à gravidade, as RAMs são consideradas graves se provocarem morte, doença potencialmente ameaçadora de vida, internamento hospitalar, incapacidade temporária ou permanente, anomalias congénitas ou se são consideradas clinicamente importantes pelo notificador (4). As RAMs podem manifestar-se em qualquer órgão do corpo humano, e podem mimetizar qualquer doença (28)

Consulta de RAMs da Unidade de Farmacologia Clínica

Segundo a legislação portuguesa (Artigo N°169 do Decreto-Lei nº 176/2016, D. R. I série. 167 (30.08.2006)) todos os profissionais de saúde têm o dever de proceder à NE de possíveis RAMs, principalmente se estas forem graves ou imprevistas.

A Unidade de Farmacologia Clínica (UFC) do CHUC tem como função integrar e desenvolver várias atividades no âmbito desta área do conhecimento, nomeadamente na área da farmacovigilância, pelo que foi criada a Consulta Externa (CE) de RAMs do CHUC, com o objetivo de apoiar o Médico da especialidade que suspeita de uma RAM. A consulta de RAMs é a primeira consulta desta natureza a nível nacional.

O objetivo desta consulta consiste em dar seguimento aos pedidos de consulta das diferentes especialidades que suspeitam de uma RAM. Nesta consulta é avaliado o contexto clínico (revisão da medicação habitual do doente e de possíveis interações medicamentosas, adesão à terapêutica, erros na medicação, comorbilidades e patologias diagnosticadas), a compatibilidade cronológica da RAM com o medicamento suspeito e ainda os critérios de gravidade. Seguidamente, é analisada a imputação de causalidade daquela RAM (definitiva ou certa, provável, possível, improvável e condicional/não classificável), e procede-se à devida notificação para a Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), que neste caso corresponde à de Coimbra.

A NE pode ser feita mediante o preenchimento de um formulário diretamente no Portal RAM *online* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), ou um formulário em papel enviado depois por correio/correio eletrónico, ou por telefone, ou entregue presencialmente, junto das URF. As notificações são avaliadas individualmente e são posteriormente submetidas à base de dados nacional do INFARMED, I.P. (4).

Compete às Unidades de Farmacovigilância (UF), a receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas, incluindo a determinação do nexo de causalidade.

O presente protocolo tem como objetivo promover e facilitar a orientação dos doentes com suspeita de RAMs.

Conclusão

As RAMs permanecem um grande desafio para a saúde pública, dado o aumento constante de complexidade dos tratamentos, envelhecimento das populações e aumento consequente de comorbilidades dos doentes.

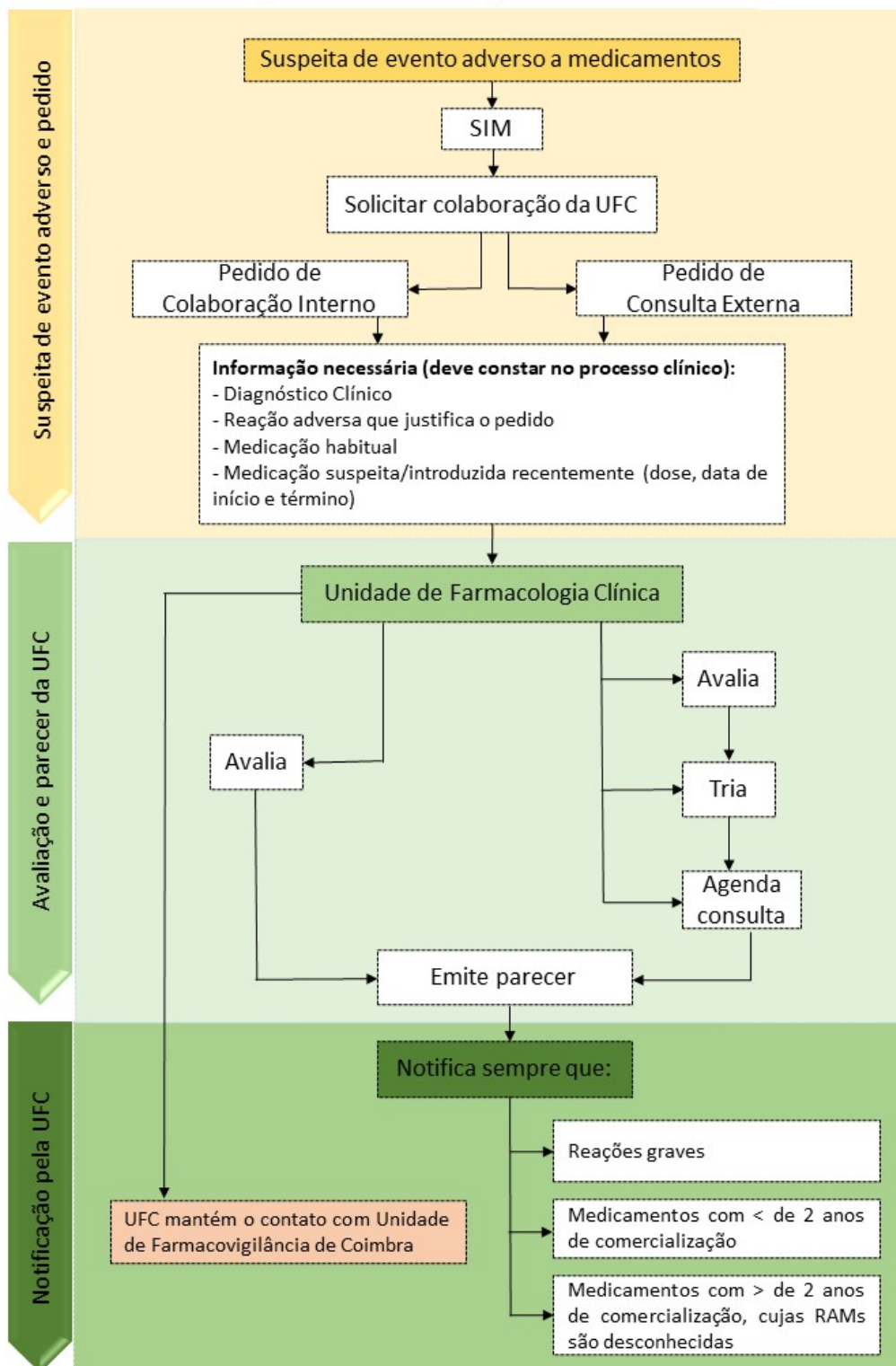
Observando os números de morbimortalidade e de custos associados, pode-se verificar que as RAMs são, de facto, um problema relevante na saúde das populações, e, portanto, devem ser abordadas como tal. Pode parecer contraproducente, mas apesar da generalização, ou até banalização, quer dos medicamentos, quer dos produtos farmacêuticos e consequentemente das respetivas RAMs, estas continuam a não ser fáceis de identificar. O desenvolvimento de medicamentos cada vez mais inovadores, o potencial de ocorrência tanto de RAMs já existentes com outros medicamentos, como de RAMs desconhecidas até à data, origina uma crescente preocupação com este verdadeiro problema. Desta forma, as RAMs constituem um encargo extra num sistema de saúde já fragilizado, sendo que, em regra, podem ser evitáveis.

É necessária uma aposta continuada nos sistemas de notificação, quer na quantidade, quer na qualidade dos registos.

O circuito simplificado da CE de RAMs encontra-se representado na figura 1.

Diagrama

Consulta de Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) (Con-HUC-Farmacologia Clínica Notif. RAM*) Diagrama de abordagem



*Consulta com isenção de taxas moderadoras; UFC – Unidade de Farmacologia Clínica

Figura 1. Diagrama de abordagem de RAM.

Bibliografia

1. Sundaran S, Udayan A, Hareendranath K, Eliyas B, Ganesan B, Hassan A, et al. Study on the Classification, Causality, Preventability and Severity of Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reporting System in Hospitalized Patients. *Pharmacy*. 2018 Sep 29;6(4):108.
2. Ministério da Saúde. Farmacovigilância em Portugal: 25 Anos [Internet]. Ministério da Saúde; INFARMED—Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [cited April 2022]. Available from: http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html
3. Bouvy JC, de Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53.
4. Salvador MR, Monteiro C, Pereira L, Duarte AP. Quality of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Sent to a Regional Pharmacovigilance Unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3754.
5. Pharmacovigilance Glossary. <https://www.emwa.org/media/2640/pv-sig-glossary-august-2017.pdf>. 2017.
6. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-770.
7. Esteban Jiménez Ó, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. [A study of incidence and clinical characteristics of adverse drug reactions in hospitalized patients.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017.
8. Organization WH. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. www.who-umc.org/graphics/4807.pdf. 2000.
9. Irey NS. Diagnostic problems in drug-induced diseases. *Ann Clin Lab Sci*. 1976 ;6(3):272–7.
10. van der Hooft CS., Sturkenboom MC., van Grootheest K., Kingma HJ., Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8.
11. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, Ankri J, Birry G, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study.

12. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(7):505–10.
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
14. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):681-695.
15. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 277(4):301–6.
16. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*;45(3):301–8.
17. Einarson TR. Drug-Related Hospital Admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-40.
18. Bates D. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract.* 1999 Mar;19(1):13–7.
19. Scripcaru G. 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 Doutorado em Saúde Pública Especialidade em Epidemiologia. 2018.
20. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(17):1750–9.
21. Jönsson AK, Hakkarainen KM, Spigset O, Druid H, Hiselius A, Hägg S. Preventable drug related mortality in a Swedish population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(2):211-5.
22. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.

23. Waller PC. Making the Most of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [Internet]. 2006;98:320–3. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_286.x
24. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *J Eval Clin Pract.* 2004 Nov;10(4):483–9.
25. Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An Educational Intervention to Improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions. *JAMA.* 2006 Sep 6;296(9):1086.
26. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Revista de Saúde Pública.* 2011 Feb;45(1):129–35.
27. al Dweik R, Stacey D, Kohen D, Yaya S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):875–83.
28. Pillans PI. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 1. p. 695–705.