



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Regina Maria Pimenta de Moura

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Contributo para a Farmacovigilância das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos com origem em Utentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Manuela Azevedo Carvalho, Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Francisco Jorge Batel Marques apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Regina Maria Pimenta de Moura

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do contributo para a Farmacovigilância das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos com origem em Utentes” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dr.^a Manuela Azevedo Carvalho, da Dr.^a Dina Lopes e do Professor Dr.^o Francisco Jorge Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



Eu, Regina Maria Pimenta de Moura, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 201213478, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do contributo para a Farmacovigilância das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos com origem em Utentes” 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, 06 de setembro de 2018.

Regina Maria Pimenta de Moura

(Regina Maria Pimenta de Moura)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques pela orientação e disponibilidade.

Ao Professor Doutor Diogo Mendes pela ajuda e pelo contributo à realização desta monografia.

À Dr.^a Manuela Carvalho e a todos os colaboradores da Farmácia Azevedo Carvalho por tudo o que me ensinaram.

À Dr.^a Dina Lopes, à Dr.^a Leonor Chambel e a toda a equipa do INFARMED, I.P por tudo o que me transmitiram.

Aos meus pais e irmão pela oportunidade e compreensão.

Aos meus amigos que me acompanharam ao longo deste percurso.

Ao Pedro por nunca me deixar desistir.

A Coimbra.

A todos, o meu sincero obrigada.

ÍNDICE

NOTA INTRODUTÓRIA.....	1
PARTE I	2
Relatório de Estágio realizado na Farmácia Azevedo Carvalho	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. ANÁLISE SWOT	6
2.1. PONTOS FORTES	6
2.1.1. Localização geográfica e Heterogeneidade de utentes	6
2.1.2. Equipa técnica	6
2.1.3. Planeamento sequencial do estágio	7
2.1.4. Atendimento e dispensa de medicamentos	8
2.1.5 Programa: Sifarma 2000®	9
2.1.6 Preservação do ambiente: Projeto Valormed e Reciclagem de radiografias	9
2.2. PONTOS FRACOS	10
2.2.1. Interpretação de receitas manuais	10
2.2.2. Falhas no plano curricular	10
2.2.3. Medicamentos Manipulados	11
2.3. OPORTUNIDADES	11
2.3.1. Integração dos conhecimentos teóricos	11
2.3.2. Conhecimentos em Dermocosmética e Veterinária	11
2.3.3. Estágio de Verão	12
2.4. AMEÇAS	12
2.4.1. Desvalorização por parte dos Utentes	12
2.4.2. Guias de Tratamento: Informação de preços	13
2.4.3. Automedicação e venda de MNSRM fora das farmácias	13
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
4. BIBLIOGRAFIA	15
5. ANEXOS.....	16
Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	18
LISTA DE ABREVIATURAS	19
1. INTRODUÇÃO	20
2. ANÁLISE SWOT	21
2.1. PONTOS FORTES	21

2.1.1. Planeamento e objetivo do estágio.....	21
2.1.2. Conhecimentos e competências adquiridas	22
2.1.3. Equipa técnica.....	22
2.2. PONTOS FRACOS.....	23
2.2.1. Aplicações Informáticas (<i>Software</i>).....	23
2.2.2. Curta duração do estágio	24
2.3. OPORTUNIDADES	24
2.3.1. Entidade máxima da regulamentação do medicamento em Portugal	24
2.3.2. Visita ao laboratório do INFARMED, I.P.....	24
2.3.3. Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos	25
2.4. AMEAÇAS	25
2.4.1. Dependência da disponibilidade de outros profissionais	25
2.4.2. Aprendizagem limitada a uma subunidade	26
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
4. BIBLIOGRAFIA.....	28
5. ANEXOS.....	29
PARTE II	30
Avaliação do contributo para a Farmacovigilância das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos com origem em Utentes	31
LISTA DE ABREVIATURAS	32
RESUMO.....	33
ABSTRACT	34
1. INTRODUÇÃO	35
2. FARMACOVIGILÂNCIA: ENQUADRAMENTO HISTÓRICO E REGULAMENTAR.....	36
3. NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE CASOS SUSPEITOS DE RAM	37
3.1. Papel dos Notificadores	38
3.1.1. Profissionais de Saúde.....	38
3.1.2 Indústria Farmacêutica.....	38
4. “NOVA LEGISLAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA”	38
5. UTENTES.....	39
5.1. Objetivo do alargamento	40
5.2. Fatores que contribuem para a notificação dos utentes.....	40
5.3. <i>Patient- Reported Outcomes</i>	41
6. NOTIFICAÇÕES POR UTENTES: RESULTADOS DA ATIVIDADE DA UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO	42
6.1. Objetivo.....	42
6.2. Métodos.....	42

6.3. Resultados	43
6.4. Discussão.....	47
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
8. BIBLIOGRAFIA.....	52

NOTA INTRODUTÓRIA

Esta nota introdutória tem como objetivo a introdução do trabalho, de forma a organizar a leitura e contextualizar o leitor.

Este documento encontra-se dividido em duas partes. A primeira refere-se aos Relatórios dos Estágios Curriculares realizados na Farmácia Azevedo Carvalho e na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. A segunda parte é referente à Monografia intitulada “Avaliação do contributo para a Farmacovigilância das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos com origem em Utentes”.

PARTE I

Relatórios de Estágio

**Relatório de Estágio realizado na Farmácia
Azevedo Carvalho**



LISTA DE ABREVIATURAS

DCI	Denominação Comum Internacional
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GAU	Gabinete de Apoio ao Utente
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico comunitário estabelece uma importante ligação entre o utente e o medicamento. Atualmente, a profissão farmacêutica centralizou-se nos utentes, procurando satisfazer as necessidades de toda a população. As farmácias deixaram de se limitar à dispensa de medicamentos e passaram a oferecer diversos serviços como a determinação de parâmetros, acompanhamento farmacoterapêutico e identificação de grupos de risco. O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental no uso racional dos medicamentos e promove a correta literacia em saúde.¹

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) compreende uma etapa de formação teórica e termina com a realização de estágios curriculares. Estes estágios são de extrema importância para o desenvolvimento do estudante, permitindo pôr em prática os conhecimentos até então adquiridos e obter experiência profissional num contexto real.

Este estágio teve uma elevada relevância porque me permitiu consolidar conhecimentos e ter a oportunidade de vivenciar o dia-a-dia de uma farmácia, estabelecendo um maior contacto com utentes.

O presente relatório faz referência aos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do meu estágio que se realizou na Farmácia Azevedo Carvalho com início a 18 de setembro e término a 16 de março de 2018, sob a orientação da farmacêutica Dr.^a Manuela Azevedo Carvalho.

2. ANÁLISE SWOT

Entenda-se Análise SWOT como a ferramenta que analisa os aspetos internos e externos de uma organização. Da análise interna resultam os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), e da análise externa resultam as *oportunidades* (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).²

O presente relatório foi realizado com base na análise SWOT do meu estágio, realizado na Farmácia Azevedo Carvalho. Pretende-se com este relatório uma avaliação crítica ao meu desempenho durante a duração do estágio.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Localização geográfica e Heterogeneidade de utentes

Localizada na rua Fonte de S. João, freguesia de Refojos de Basto, a Farmácia Azevedo Carvalho tem na sua proximidade uma central de camionagem, uma escola básica e secundária, um centro de saúde e vários estabelecimentos de saúde privados. Apresenta uma localização privilegiada que contribuí para uma eleva afluência e diversidade de utentes. Embora haja toda esta heterogeneidade de utentes na farmácia, a população mais idosa continua a ser a mais assídua no dia-a-dia.

Todos estes fatores contribuíram para uma enorme variedade de experiências e uma aprendizagem contínua, uma vez que, o aconselhamento e a procura de produtos são, tendencialmente, diferentes consoante o tipo de utente, desde os utentes mais jovens aos mais idosos.

2.1.2. Equipa técnica

Em concordância com o Decreto-Lei nº307/2007, a equipa técnica da farmácia Azevedo Carvalho é constituída por uma diretora técnica, três farmacêuticos, dois técnicos e dois técnicos auxiliares de farmácia.³

Na farmácia existia uma delegação de tarefas, embora todos estivessem, simultaneamente, responsáveis pelo atendimento. Os restantes trabalhos eram distribuídos, competindo a cada realizar diferentes tarefas. O facto de existir uma distribuição de funções permite que cada colaborador se possa dedicar em plenitude a cada trabalho. Há uma melhor gestão do tempo e diminuição de erros, uma vez que cada pessoa se torna mais especializada.

A diretora técnica ao longo da semana reunia com a restante equipa de forma a exporem dúvidas e tomarem decisões, permitindo uma melhoria contínua de forma a serem

sempre alcançados os objetivos propostos. A competência da equipa era notória, tentaram sempre transmitirem-me o máximo conhecimento, com todo o rigor e profissionalismo.

Uns dos pontos que mais destaco no meu estágio é o atendimento de excelência que a farmácia Azevedo Carvalho oferece e que leva a que esta seja a preferência aquando da escolha do utente, conduzindo a um número elevado de utentes fidelizados.

A equipa técnica é, portanto, o fator crucial, para o sucesso de uma farmácia. Esta equipa demonstrou ser uma equipa com elevada qualidade profissional, com valores éticos e bastante humana, o que a torna bastante influente. Senti-me sempre bastante integrada e deste estágio só retiro o máximo conhecimento, quer a nível pessoal, quer a nível profissional.

2.1.3. Planeamento sequencial do estágio

A farmácia Azevedo Carvalho participa ativamente na formação contínua de farmacêuticos⁵ e tem vindo a aceitar vários estagiários ao longo do tempo. De forma a que estes não atrapalhem a dinâmica da farmácia existe uma planificação.

O início do estágio compreende a familiarização do estagiário com os medicamentos, isto é, a organização dos medicamentos e arrumação nos respetivos locais, sempre, com verificação dos prazos de validade de forma a escoar primeiro os produtos com validade mais curta, princípio "*First in, First out*".

Paralelamente, iniciei com a medição de parâmetros biológicos e bioquímicos no Gabinete de Apoio ao Utente (GAU). Os parâmetros biológicos e bioquímicos compreendem a medição da pressão arterial, glicemia, colesterol total e triglicéridos. É de extrema importância a compreensão do utente para a importância da avaliação destes parâmetros quer para a despistagem de possíveis problemas de saúde, quer para monitorização de problemas já existentes. Foi-me possível, também, assistir à administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e injetáveis.

A farmácia dispunha ainda, semanalmente, do serviço de acompanhamento nutricional. O que foi vantajoso por me possibilitar um maior contacto com produtos nutricionais, que até então me eram praticamente desconhecidos.

De seguida fui responsável pela receção de encomendas, onde comecei por encomendas mais pequenas, fui percebendo quais as melhores condições em cada fornecedor. Aprendi como proceder na marcação de preços nos medicamentos de venda livre com a atribuição das respetivas margens. Compreendi a importância de uma correta elaboração de encomendas para uma gestão de *stock* apropriada.

O próprio sistema de trabalho utilizado, SIFARMA 2000[®], está devidamente provido de janelas de receção de encomendas, fichas de produto, histórico de compras e vendas o que facilita bastante o processo de aprendizagem.

Comecei por assistir a atendimentos dos outros colaboradores, seguindo-se o atendimento acompanhada e finalmente para o atendimento sozinha. É importante perceber como este funciona e todos os aspetos a ter em conta, como o rigor e profissionalismo no discurso.

Por fim, tive também a oportunidade proceder a gestão dos psicotrópicos, uma vez que estes medicamentos estão sujeitos a legislação especial e carecem de distribuição, prescrição e cedência controlada. O próprio sistema Sifarma 2000[®] reconhece este tipo de medicamentos e exige o preenchimento de um formulário. No final de cada mês é da obrigatoriedade de um farmacêutico enviar à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED I.P.) listagens das vendas e cópias das receitas manuais.

2.1.4. Atendimento e dispensa de medicamentos

A fase do atendimento foi a fase mais importante do meu estágio, uma vez que foi esta etapa que me permitiu contactar com os utentes. Se por um lado, o profissional de saúde tem de possuir um conjunto de conhecimentos científicos, farmacológicos e clínicos para o exercício da sua atividade, por outro deve ter uma boa capacidade de comunicação.

Na fase inicial do atendimento comecei por assistir a atendimentos realizados por colaboradores da farmácia, de forma a compreender todo o processo. Explicavam-me como proceder e que atitude adotar, uma vez que vai influenciar todo o restante processo. É importante a primeira sensação gerada no utente, uma vez que determina o sucesso do atendimento.

De seguida comecei por realizar atendimentos sempre acompanhada por um colaborador, de forma a relembrar o funcionamento do programa Sifarma 2000[®] e começando a interagir com os utentes.

Posteriormente iniciei o atendimento sozinha, nunca prescindindo da ajuda dos restantes colaboradores. Aprendi como interagir com cada doente, adaptando-me a cada situação. Nesta etapa começava por perceber a razão da vinda do utente à farmácia.

Quando um utente se dirige à farmácia com uma receita é importante fazer uma correta avaliação dos aspetos legais, farmacêuticos e clínicos. Assim que verificarmos a receita e a consideremos válida procedemos à dispensa dos respetivos medicamentos. Com a dispensa dos medicamentos aplicava os meus conhecimentos no aconselhamento. O

aconselhamento é um ponto bastante importante, tentei sempre reforçar a importância de uma correta adesão à terapêutica. Escrevendo sempre a posologia nas embalagens de acordo com as indicações do médico e alertar sempre para considerações importantes a reter, como a toma dos antibióticos à mesma hora, respeitar os intervalos de tomas e quando se justifica a toma com alimentos.

Quando o utente requisitava automedicação, tentei sempre compreender a situação clínica de forma a aconselhar corretamente. Caso não houvesse necessidade de um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) recomendava algumas medidas não farmacológicas. Quando as situações me pareciam mais graves aconselhava a consulta ao médico. Aquando da dispensa de MNSRM alertava para todos os aspetos relacionados com o uso daquele medicamento e recomendaria que voltasse a farmácia para fazer uma nova avaliação da situação, uma vez que aquando da persistência dos sintomas era recomendável encaminhar para o médico.

2.1.5 Programa: Sifarma 2000®

O programa Sifarma 2000® é uma mais-valia para o bom funcionamento de uma farmácia. Apresenta diversas funções úteis no atendimento, na gestão e receção de encomendas, na gestão dos stocks e devoluções, na organização e gestão do receituário, na gestão de psicotrópicos, entre outros. Permite que haja um maior controle de todos os serviços e uma gestão monitorizada de todos os produtos e utentes. Para além destas funções possui ainda particularidades importantes relativas a medicamentos como, por exemplo, informação técnico-científica atualizada, posologia, interações, contraindicações, indicações terapêuticas, o que serve de apoio ao farmacêutico e permite esclarecer qualquer dúvida que surja relativa a um medicamento. Considero um ponto forte uma vez que me permitiu mais facilmente aceder a informação sobre produtos de saúde e pelo seu fácil funcionamento, sendo uma plataforma bastante intuitiva.

2.1.6 Preservação do ambiente: Projeto Valormed e Reciclagem de radiografias

O farmacêutico desempenha um papel importante na consciencialização para a preservação do meio ambiente. Participa ativamente em projetos como a gestão de resíduos, exemplo da Valormed, que consiste na reciclagem de resíduos de embalagens vazias ou medicamentos fora de uso, por intermédio das farmácias, onde estão disponíveis os contentores. Colabora, também, no serviço de recolha de radiografias, com mais de cinco anos ou sem valor de diagnóstico.⁴ A farmácia Azevedo Carvalho é uma das farmácias

aderentes a estes projetos, demonstrando uma clara preocupação com o ambiente e saúde pública e reconhecendo o benefício por eles gerados.

De notar a importância deste ponto, pois com este estágio tive a oportunidade de participar nestes projetos que contribuem para sensibilização dos utentes.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Interpretação de receitas manuais

A prescrição de medicamentos é feita na sua maioria através de receitas eletrónicas, excepcionalmente os utentes chegam à farmácia com receitas manuais. As primeiras apresentam múltiplas vantagens, uma vez que o sistema faz a interpretação e avaliação da receita. Para aceder à prescrição basta introduzir os códigos de acessos que automaticamente surgem os medicamentos prescritos, os regimes de participações estabelecidos e quando aplicável as exceções.

As receitas manuais por sua vez carecem de uma avaliação da sua validade e autenticidade por parte do farmacêutico. Sendo necessário confirmar os dados do doente, a entidade responsável pela participação, Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa ou se aplicável o nome comercial, dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens e tamanho da embalagem, vinhetas, assinatura do médico e validade. Devido à necessidade de confirmação de todos estes dados, estas receitas requerem mais atenção e, tendencialmente, são encontrados vários erros que impedem a dispensa dos medicamentos. Tive a necessidade de recorrer, frequentemente, à ajuda de outros colaboradores para a interpretação destas receitas, perdendo mais tempo na dispensa neste tipo de receitas.

2.2.2. Falhas no plano curricular

A farmácia comunitária dispõe de uma enorme variedade de produtos, o que se torna desafiante para o farmacêutico comunitário, exigindo uma constante atualização nas diversas áreas. Embora o plano do MICF seja bastante diversificado e aborde as mais variadas áreas científicas, não é suficiente para um contexto prático.

Com o decorrer do estágio deparei-me com algumas dificuldades no aconselhamento de produtos em áreas pouco abordadas no plano como, por exemplo, suplementos alimentares, puericultura, dermofarmácia e cosmética. Considero que fosse importante uma abordagem teórica, com enquadramento à prática farmacêutica.

2.2.3. Medicamentos Manipulados

De acordo com a Portaria n.º 594/2004, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁵

Com o decorrer do estágio tive a oportunidade de preparar alguns medicamentos manipulados, tendo em conta as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados. Foi-me explicado todo o procedimento para a sua preparação. Nas fichas de preparação, anexo I, registava a composição dos manipulados, matérias-primas com o respetivo lote, quantidade utilizada, método de preparação, embalagens utilizadas, cálculo do Preço de Venda ao Público (PVP) (atendendo à Portaria n.º 769/2004), dados do utente e prescriptor, controlo da qualidade, prazos de utilização, condições de conservação e rotulagem.^{6,7}

A prática de preparação de manipulados é uma área pouco explorada na farmácia Azevedo Carvalho. Considero um ponto fraco pela pouca diversidade de medicamentos solicitados.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Integração dos conhecimentos teóricos

A enorme diversidade de conhecimentos adquiridos com o plano do MICF permite-nos ter a formação teórica necessária para o desenvolvimento de competências como futuros farmacêuticos. Unidades curriculares como Farmacologias, Farmacoterapia, Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde e Fitoterapia têm um papel fundamental para a prestação de apoio ao doente. Estas unidades curriculares proporcionaram-nos conhecimentos que nos permitiram esclarecer dúvidas dos utentes, como, correlacionar a patologia com o medicamento, sugerir medidas não-farmacológicas e aconselhamento na utilização de MNSRM.

De notar a importância que estagiar em farmácia comunitária tem, dado que nos dá a oportunidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos e desenvolver certas competências, nomeadamente, a capacidade de entreatajuda, espírito de equipa, organização e autonomia. De notar a importância que estagiar em farmácia comunitária

2.3.2. Conhecimentos em Dermocosmética e Veterinária

A farmácia Azevedo Carvalho dispõe, para além, de um vasto número de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, de inúmeros produtos de dermocosmética, de um espaço animal, dispositivos médicos, puericultura, entre outros. O

farmacêutico tem obrigação de ter conhecimentos e estar atualizado sobre todos os produtos existentes na farmácia, de forma a poder aconselhá-los corretamente.

Duas grandes áreas, onde tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos foram a dermocosmética e veterinária. Nas duas áreas estive em contacto com diversos produtos, cujo conhecimento me foi maioritariamente transmitido pelos meus colegas da farmácia. Adicionalmente, tive a oportunidade de assistir a uma formação da *Institut Esthederm*[®]. Esta formação tinha como objetivo o conhecimento dos produtos da marca em questão, desde o mecanismo de ação, modo de aplicação e constituição, mas também técnicas de venda, como *cross-selling*.

Na área de veterinária tive, também, a oportunidade de participar numa formação do Espaço Animal. Esta formação teve um carácter diferente, uma vez que era maioritariamente informativa. Foram abordados temas em que a procura de produtos é maior, respetivamente as doenças que afetam a maioria dos animais.

Considerarei um ponto bastante importante, uma vez que me permitiu alcançar a confiança necessária para o aconselhamento de tais produtos.

2.3.3. Estágio de Verão

Durante o meu percurso académico usufruí da experiência de realizar um estágio de verão em farmácia comunitária, onde tive o primeiro contacto com área. Aí realizei tarefas como a receção e armazenamento de encomendas, medição de parâmetros e tive a oportunidade de assistir a atendimentos. O facto de ter realizado este estágio introduziu-me o que seria trabalhar em farmácia comunitária.

Contudo decidi optar por realizar o estágio curricular noutra farmácia, de forma a conhecer o funcionamento de mais que uma farmácia, interagindo com diferentes utentes e aumentando, portanto, a minha experiência profissional.

2.4. AMEÇAS

2.4.1. Desvalorização por parte dos Utentes

Uma das etapas do plano curricular do MIFC compreende o contacto do futuro farmacêutico com o utente e todas as implicações associadas.

Por vezes os utentes descredibilizam os estagiários, o que pode ser visto como uma ameaça, uma vez que se torna um obstáculo ao seu desenvolvimento.

Durante o meu estágio, ocorrem situações pontuais como utentes preferirem ser novamente atendidos por um determinado farmacêutico ou que optavam por alguém mais

experiente o que me criou alguma vulnerabilidade e algum receio nos atendimentos que se seguiram. Contudo, a maioria dos utentes não faziam qualquer distinção e eram bastantes compreensíveis, atendo ao facto de me encontrar em período de aprendizagem. Ajudavam várias vezes fornecendo dados que permitissem encontrar rapidamente a ficha de utente no Sifarma 2000[®] ou quando possuíam complementaridade ao regime de comparticipação do Sistema Nacional de Saúde (SNS). Na generalidade os utentes demonstravam confiança nas minhas capacidades enquanto futura profissional.

2.4.2. Guias de Tratamento: Informação de preços

Nos guias de tratamento dos utentes consta a informação que o medicamento custará no máximo um certo valor ao utente, a menos que este opte por um medicamento mais caro. Esta informação suscitava dúvidas nos utentes, que não compreendiam o porque de estarem a pagar mais, atendendo que na maioria das vezes esse valor que consta no guia de tratamento se referem a medicamentos que não se encontram comercializados ou que estão esgotados sem previsão de quando estarão disponíveis.

2.4.3. Automedicação e venda de MNSRM fora das farmácias

Atualmente existe uma vontade acrescida dos doentes em serem responsáveis pela própria saúde. Recorrentemente, deparei-me com situações em que as pessoas solicitavam medicamentos que foram recomendados por conselho de um amigo ou familiar, porque tinham visto a publicidade. Na sua maioria os medicamentos não eram os mais indicados à situação. Havia a necessidade de avaliar o caso específico e explicar que o produto poderia não ser o recomendado, que a eficácia poderia não ser a mesma e quando necessário aconselhar outro produto. Estas situações levavam várias vezes à insatisfação do utente, que não compreendia o facto de não lhe dispensar o medicamento solicitado. O farmacêutico desempenha um importante papel na promoção da utilização racional de MNSRM. Contudo, a disponibilidade destes produtos em parafarmácias e hipermercados progrediu para uma automedicação irresponsável. A inexistência de uma pessoa com conhecimentos suficientes para estabelecer um acompanhamento farmacoterapêutico, avaliando as possíveis reações adversas, contraindicações e interações, pressupõe uma desvalorização do papel dos farmacêuticos. É exigido ao farmacêutico um papel que seja diferenciador, promovendo a utilização consciente dos medicamentos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico, como profissional de saúde, desempenha um papel importante na promoção da saúde pública. Possui uma crescente responsabilidade na correta utilização dos medicamentos, sendo-lhe exigido uma constante atualização técnico-científica para um aconselhamento continuamente correto às necessidades dos utentes. É conhecida a confiança transmitida pelos utentes aos farmacêuticos, demonstrando a importância e valorização da profissão.

O estágio curricular realizado em farmácia comunitária foi de extrema importância, tendo um papel fundamental no meu desenvolvimento enquanto futura farmacêutica. Esta experiência permitiu-me obter novos conhecimentos e aplicar outros até então adquiridos. O contato com os utentes revelou-se desafiante, mas também bastante proveitoso para o desenvolvimento de competências profissionais e pessoais.

Com a realização deste estágio senti-me mais preparada para ingressar no mercado de trabalho. Os objetivos delineados foram alcançados. Toda a equipa técnica teve um papel fundamental na aquisição de todos os conhecimentos, ajudando-me na integração e representando um exemplo de profissionalismo.

4. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1998. (Acedido a 18/04/2017). Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. David W. Pickton and Sheila Wright, "What's swot in strategic analysis?" - Strategic Change, *Strat. Change* 7, p.101-109 (1998)
3. Decreto-Lei n.º 307/2007. *Regime Jurídico das farmácias de oficina*. [em linha] INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. (Acedido a 01 de julho de 2018). Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720
4. VALORMED. Processo. (Acedido a 26 de dezembro de 2017). Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
5. Portaria n.º 594/2004 de 02 de junho de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série de 02 de junho de 2004.
6. Portaria n.º 769/2004, de 01 de julho de 2004 do Ministério da Saúde, 1ª Série de 01 de julho de 2004.
7. SANTOS, H. J. et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª Edição. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2009 ordemfarmaceuticos. (Acedido a 26 de abril de 2018). Disponível em: https://www..pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
8. INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Ambroxol Azevedos. [em linha] (2015). (Acedido a 29 de julho de 2018). Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=594042&tipo_doc=rcm
9. INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Rinerge.[em linha] (2009). (Acedido a 29 de julho de 2018). Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7581&tipo_doc=rcm

5. ANEXOS

Anexo I: Ficha de preparação de um manipulado: Álcool Boricado a 5%

FARMÁCIA AZEVEDO CARVALHO
 Direcção Técnica: Dr.ª Manuela Carvalho

Carimbo da Farmácia

Ficha de Preparação

Medicamento: Álcool Boricado a 5%	Forma Farmacéutica: Solução Alcoólica
Teor em subst. activa: 100 g (mL) contém 5 g (mL) de	Quant.: 50 mL
Médico: Hugo Guimarães	Ácido Bórico
Utante: Maria Cecília Dinis Carvalho	Lote: 214
Morada:	Data: 23-11-17
	Contacto: 253654915

Composição do Manipulado:

Matéria Prima	Lote n.º	Origem	Farmac.	Qt. p/ 100	Qt. Calc.	Qt. Pesada	Operador	Supervisor
Ácido bórico	5013	d Chemid	IX	5	2,5	2,5	<i>[assinatura]</i>	<i>[assinatura]</i>
Álcool 96º	16000800	AGA	IX	66,5	33,25	33,25	<i>[assinatura]</i>	<i>[assinatura]</i>
Água purificada	16090031	Alvita	IX	33,5	16,75	16,75	<i>[assinatura]</i>	<i>[assinatura]</i>

Embalagem:

Tipo: Conta gotas ambar
 Capacid.: 50 ml
 Lote: Origem: Medicin
 Operador: *[assinatura]*

Aparelhagem usada:
 Balança de precisão, balança analítica.

Condições de conservação:
 Temp. ambiente, bem fechado.
 Operador: *[assinatura]*

Prazo de utilização:
 23-01-18 Operador: *[assinatura]*

Observações:
 Preço Final = 9,90

Método de Preparação:

- Preparar o álcool a 70%. Juntar a água e agitar.
- Colocar álcool numa proveta rolhada.
- Pesar o ácido bórico e adicionar aos poucos, agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.
- Completar o volume com álcool e agitar por 20 seg.
- Deixar em repouso durante 1h, agitando de 15 em 15 min.
- Filtrar a solução, acondicionar em frasco ambar conta gotas.

Operador: *[assinatura]*

Verificação do Produto Acabado:

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
Cor	Incolor	Sim	<i>[assinatura]</i>
Aspecto	Limpida e/ou sedim.	Sim	<i>[assinatura]</i>
Cheiro			
Quantidade	50 ml	Sim	<i>[assinatura]</i>
Prod. Aprovado	Sim	Não	<i>[assinatura]</i>

Supervisor

A - Preço Matérias Primas:

Matéria Prima	Quant.	P. Aquis.	F. Mult.	Preço
Ácido bórico	2,5	0,0201	2,2	0,11
Álcool 96º	33,25	0,01571	1,9	0,99
Água purificada	16,75	0,0005	1,9	0,02
				0,00
				0,00
				0,00
				1,12

Preço Final:

A (Matérias Primas)	1,12
B (Valor Honorários)	14,76
C (Materiais de Emb.)	1,01
Sub-Total (A+B+C)	16,89
Margem (30%)	5,07
Total (S/ IVA)	21,95
IVA 6%	1,32
Preço de Venda ao Público	23,27

B - Valor Honorários de Manipulação:

Forma Farmacéutica	Quant.	F	Factor	Valor
Soluções	1	4,92	3	14,76
				0,00
				14,76

FARMÁCIA AZEVEDO CARVALHO
 Direcção Técnica: Dr.ª Manuela Carvalho
 Rua da Fonte 5, João, 4860-148 - Cabeceiras de Basto
 Contacto: 253 654 984

Medicamento: Álcool Boricado a 5%
 Nome: Maria Cecília Dinis Carvalho
 Médico Prescritor: Hugo Guimarães
 Teor em subst. activa: Ácido Bórico 5,00%

Lote: 214 Data de preparação: 23-11-17
 Quantidade: 50 mL Prazo: 23-01-18
 Conservação: Temp. ambiente, bem fechado.
 Via de admin: Auricular
 Posologia: 8 gotas à noite (15 dias)
 Manter fora do alcance de crianças.

[assinatura]
Operador

[assinatura]
Supervisor

[assinatura]
Director Técnico

Anexo II: Manipulado: Álcool Boricado a 5%



Anexo III: Descrição de alguns casos práticos, com aconselhamento de MNSRM

Caso 1: Um utente deslocou-se à farmácia queixando-se da intensa tosse seca que o acompanhava já alguns dias. Tentei perceber que tipo de tosse estaria mesmo a incomodar o utente. Com a descrição, percebi que estávamos sim na presença de tosse com expetoração e não de um caso de tosse seca. Neste sentido sugeri a toma do Ambroxol em xarope, após ter confirmado que o utente não era asmático nem tinha qualquer problema respiratório. O Ambroxol estimula a secreção brônquica, favorecendo a produção de um muco mais mobilizável com aumento da atividade ciliar. Expliquei que o tratamento não deve exceder mais de 5 a 7 dias. E que a dose diária recomendada são 10 ml, duas vezes por dia. Adicionalmente, reforcei a importância de uma boa hidratação.

Caso 2: Uma utente dirigiu-se à farmácia reportando dificuldades em respirar, tinha a “sensação de nariz entupido”. Depois de realizar algumas questões pude compreender que se tratava de congestão nasal associada a rinite alérgica. Aconselhei a aplicação de um descongestionante nasal, a oximetazolina. Está indicada para o alívio rápido e prolongado da congestão da mucosa nasal. Deve-se ser aplicado 2 a 3 nebulizações em cada narina, 2 vezes ao dia (de manhã e à noite). Referi que o medicamento não deve ser utilizado por um período superior a 3 dias, de forma a prevenir o efeito *rebound*. Em associação, aconselhei a utilização de água do mar isotónica e esterilizada. Deve ser aplicada em cada narina, antes da nebulização com o descongestionante nasal.

Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.



LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CAM	Comissão de Avaliação de Medicamentos
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia do Medicamento)
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
GESTPROC	Gestão de Procedimentos
GiMED	Gestão de Informação de Medicamento (aplicação)
GRCM	Gestão de RCM (aplicação)
IdDB	<i>Identity Drug Base</i>
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratories</i>
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SMUH-ALTER	Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano- Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM (aplicação)
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
TAIM	Titular de Autorização de Introdução no Mercado
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UIM	Unidade de Introdução no Mercado
UMM	Unidade de Manutenção no Mercado

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento, podendo exercer funções nas mais variadas áreas desde Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Assuntos Regulamentares, entre outras relacionadas com ciclo de vida do medicamento.¹ A estrutura do plano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite-nos adquirir mais que uma experiência, dando-nos a oportunidade de estagiar numa outra instituição, para além de uma farmácia. Como tal e como acho uma mais-valia a possibilidade de poder estagiar em outro local, seja indústria, hospitalar ou numa entidade regulamentar, decide aproveitar essa oportunidade. O meu objetivo era adquirir o maior número de conhecimentos nesta área, de forma a não me limitar aquando a entrada no mercado laboral. O meu estágio foi realizado no INFARMED, I. P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, mais precisamente na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), na Unidade de Manutenção no Mercado.

A DAM é uma unidade orgânica do Infarmed, subdividida em 4 unidades, 3 das quais estão especializadas por área de intervenção, a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Introdução no Mercado (UIM) e Unidade de Manutenção no Mercado (UMM). Sendo que a Unidade de Avaliação Científica (UAC) é de carácter transversal. Encontra-se anexo o organograma estrutural do Infarmed (Anexo I). Esta direção é responsável por atividades como autorizações à execução de ensaios clínicos com medicamentos, procedimentos de registo de um medicamento de uso humano, ou seja, Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) e posteriormente à sua manutenção no mercado. Orienta ainda as atividades relativas à intervenção do Infarmed nos procedimentos centralizados, descentralizados, onde Portugal atua como Estado Membro de Referência e de reconhecimento mútuo.² As atividades anteriormente descritas são distribuídas pelas várias subunidades, respetivamente. A UMM foi a subunidade onde realizei o meu estágio e é responsável pelas atividades inerentes à manutenção no mercado de medicamentos, isto é, às alterações, renovações ou revogações de AIM. Este incidiu apenas na gestão de alterações aos termos da AIM a medicamentos autorizados por procedimentos Nacionais.

O presente relatório é uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) ao meu estágio, realizado no Infarmed, na DAM-UMM, com a duração de 3 meses sob a orientação de uma Técnica Superior (Farmacêutica).

2. ANÁLISE SWOT

O relatório que se segue é realizado com base numa Análise SWOT, descrevendo a minha situação e experiência durante a realização do estágio no Infarmed.

Uma Análise SWOT é uma abordagem que tem em consideração, perante o desempenho de uma organização, os seus aspetos internos e externos.³ Englobando assim, os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) com as quais me deparei. Esta ferramenta permite-me fazer uma análise do meu desempenho e perceber de forma simplificada o que há a aperfeiçoar como futura profissional.

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. Planeamento e objetivo do estágio

Inicialmente tivemos uma formação interna comum a todos os estagiários da DAM, em que foram abordados temas como com o ciclo do medicamento, bases legais para submissão de pedidos de AIM, tipos de registo e medidas de monitorização no mercado. Seguidamente, a formação foi individualizada para as respetivas subunidades, onde aprofundamos assuntos relacionados com as alterações, que foram essenciais para a compreensão dos procedimentos a seguir realizados, como por exemplo os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), que são documentos que precedem de uma avaliação do risco/benefício de um medicamento, submetido pelos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) em tempos definidos durante a fase de pós AIM.⁴

Consecutivamente, aprendemos a trabalhar nas plataformas informáticas usadas pela UMM, Gestão de Informação de Medicamentos (GiMED), Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM (SMUH-ALTER), Gestão de Processos (GESTPROC) e Gestão do RCM (GRCM). Obtivemos, adicionalmente, um enquadramento legislativo para a submissão de alterações aos termos de AIM, uma vez que todas as atividades realizadas têm de estar de acordo com a legislação, desde Decretos-Lei, Portarias Nacionais e Diretivas disponibilizadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).

Considerei um ponto fundamental, uma vez que me permitiu relembrar os conceitos já adquiridos e contextualização para integração no trabalho a efetuar, havendo desde logo uma boa articulação de forma a compreendermos o objetivo de cada tarefa que seria posteriormente desempenhada.

2.1.2. Conhecimentos e competências adquiridas

O farmacêutico é privilegiado pela multiplicidade de tarefas que pode vir a desempenhar. Como futura farmacêutica dou grande destaque a este ponto forte. Com a realização deste estágio tive a oportunidade de aplicar conhecimentos e adquirir novos em áreas pouco aprofundadas no plano curricular do MICEF.

O medicamento requer uma atualização constante e ao longo do tempo vai sofrendo alterações. Estas alterações carecem de uma avaliação e posterior autorização por parte da Autoridade Regulamentar. Existem procedimentos padronizados para a submissão de Alterações aos Termos de AIM. Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar tarefas como a análise e correção de submissões de alterações aos termos de AIM, com as suas respetivas categorias e tipificações. Os pedidos de alterações podem ser classificados segundo 4 categorias; Administrativas (A), de Qualidade (B), de Segurança, Eficácia e Farmacovigilância (C), Dossiers Principais do Plasma e dos Antígenos das Vacinas (D). Estas alterações podiam, ainda, serem tipificadas como menores do tipo IA_{IN}, IA e IB ou alterações maiores que correspondem às do tipo II.⁵ É exigido o cumprimento de algumas condições e entrega de documentação de suporte aquando a sua submissão. Adicionalmente efetuei a revisão e correção dos textos de informação dos medicamentos, nomeadamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem, segundo o *Quality Review of Documents* (QRD). Depois de avaliados os pedidos de alteração de um ou vários elementos, o Infarmed notifica o requerente da sua aprovação ou oposição, corretamente fundamentada.²

Este estágio distingue-se, fundamentalmente, pelos vários conhecimentos obtidos e pelas competências desenvolvidas. Houve uma constante evolução, tornando-me progressivamente me mais autónoma, embora necessitasse sempre da ajuda de um colaborador para a conclusão de um processo.

2.1.3. Equipa técnica

A DAM é o departamento do Infarmed com maior número de colaboradores, estando estes repartidos pelas diferentes unidades. A equipa da UMM é composta por farmacêuticos e gestores e é coordenada pelo Diretor de Unidade. Considero este ponto bastante importante pela oportunidade que este estágio nos deu, trabalhar com os profissionais bastante experientes que possuem conhecimentos bastos na área regulamentar. É de notar a preocupação dos colaboradores para a integração dos estagiários, o que se tornou num contributo essencial pois só assim permitiu progresso no decorrer do estágio.

Agradeço especialmente à Técnica Superior (Farmacêutica), que mais me acompanhou, por todo o tempo despendido, por todos os conhecimentos partilhados e por toda a ajuda no decorrer do estágio, na gestão dos processos. Ensinou-me bastante e devolveu-me grande parte dos conhecimentos que adquiri.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Aplicações Informáticas (Software)

O Infarmed dispõe de um conjunto de plataformas/ aplicações preparadas para a realização de diversas tarefas. Considerei um ponto fraco uma vez que foram várias as plataformas a serem utilizadas e eram muito pouco intuitivas, o que dificultou a aprendizagem inicial e uma menor rapidez na gestão dos processos. Inicialmente despendia muito tempo com a procura da informação pretendida para cada ponto de avaliação do processo. Embora com o tempo me fui tornando mais ágil, sendo mais imediata a recolha de informação.

A plataforma que mais utilizei durante o estágio foi a SMUH- ALTER, que era a principal plataforma para a gestão dos processos de alterações aos termos de AIM. Lá era possível verificar toda a informação relativa a cada pedido da alteração. Os titulares de AIM têm, também, acesso a esta plataforma, uma vez que são eles quem submetem estes pedidos de alterações. Com a abrangente análise de variados processos, percecionei que para eles o programa é, também, muito pouco intuitivo, existindo um documento instrutivo para facilitar o processo de submissão.

Outra plataforma utilizada foi o GiMED que é uma base de dados interna do Infarmed e que contém todas as informações relativas aos medicamentos, como sejam o titular de AIM, número de AIM, cadeia de produção, embalagens, entre outras. Recorria constantemente a esta plataforma de forma a comparar os dados fornecidos dos requerentes e se estes se encontravam atualizados. Também esta plataforma era pouco empírica e demorei algum tempo a perceber como encontrar a informação facilmente. Recorria ainda ao GRM, que é uma aplicação que permite detetar a validade dos textos (RCM e FI) e assim ver se estes são derivados dos textos aprovados e disponibilizados *online* pelo Infarmed. O ponto mais fraco nesta aplicação era o facto de facilmente fazer uma verificação errada, uma vez que aquando da colocação do *Identity Drug Base (IdDB)* podia não surgir de imediato o medicamento associado e assim os textos não derivavam, induzindo facilmente em erro. Do meu ponto de vista as aplicações diminuem a efetividade dos

trabalhos realizados. Contudo, com o decorrer do estágio fui adquirindo maior destreza e consegui ultrapassar as minhas dificuldades iniciais.

2.2.2. Curta duração do estágio

Considero a duração do estágio um ponto fraco a destacar, uma vez que três meses não são suficientes para desenvolver todas as competências na resolução dos processos. Um processo pode demorar vários dias, até meses na sua resolução. Posto isto, três meses não me permitiram resolver uma enorme quantidade de processos e não foram suficientes para me tornar uma pessoa independente no desempenho das minhas tarefas. Contudo seriam necessários anos para uma pessoa desenvolver todas as capacidades e se tornar autónoma nas várias decisões. Mesmo assim geri vários processos e tive a oportunidade de ver um pouco de cada, aproveitei ao máximo o estágio e tentei reter o máximo de conhecimento nesta área.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Entidade máxima da regulamentação do medicamento em Portugal

Esta oportunidade foi a principal razão que me levou a optar por este estágio. É de realçar a importância que tem de estagiar numa entidade como o Infarmed, órgão máximo da regulamentação farmacêutica em Portugal, como futura farmacêutica. O trabalho desenvolvido na unidade onde realizei o estágio é na sua maioria, proveniente da indústria farmacêutica, o que me possibilita ter uma diferente perspetiva, que será bastante útil numa possível execução destas tarefas mais tarde, na indústria farmacêutica.

2.3.2. Visita ao laboratório do INFARMED, I.P.

O laboratório do Infarmed subdivide-se em duas grandes áreas de intervenção a Química e Tecnologia Farmacêutica e a Microbiologia e Biologia. É um laboratório de referência, que desenvolve atividades do controlo da qualidade dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos. É tecnicamente reconhecido a nível Europeu pelo Programa de Auditorias de Reconhecimento Mútuo (MJA), coordenado pela *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM). É membro da rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (*Official Medicines Control Laboratories* (OMCL)), também, coordenada pela EDQM do Conselho da Europa. É acreditado de acordo com a NP EN ISO IEC 17025 e já foi reconhecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como laboratório pré-qualificado de controlo da qualidade.⁶

Anualmente efetua um plano de monitorização, em que são recolhidos medicamentos, nas várias etapas do ciclo do medicamento, nomeadamente, fabrico, distribuição e dispensa. Este plano é definido segundo critérios relacionados com o número de embalagens vendidas, a população alvo, margem terapêutica estreita e ainda com a complexidade do processo de fabrico. Adicionalmente, são realizados testes em medicamentos notificados ao Infarmed com suspeita de defeito na qualidade.

Considero uma das oportunidades do meu estágio poder ter estado num laboratório com elevado prestígio, que me possibilitou ver os procedimentos a adotar, por exemplo, quando estamos na presença de medicamentos falsificados como suplementos alimentares para o emagrecimento e melhoria do desempenho sexual. De notar a importância do combate a estas atividades, que são estão a tornar uma constante e um problema de saúde pública.

2.3.3. Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos

Surgiu a oportunidade de poder assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM), esta comissão é composta por avaliadores farmacêuticos, médicos, toxicológicos, entre outros. A esta comissão técnica compete a emissão e avaliação de pareceres relacionados a qualidade, eficácia e segurança de medicamentos que poderão ser introduzidos no mercado, que sofram alterações aos termos de AIM do tipo II ou ainda renovações.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Dependência da disponibilidade de outros profissionais

Uma das ameaças ao meu estágio foi a constante dependência de outros profissionais, ainda que não fosse exequível de outra forma, uma vez que a resolução dos processos não era possível sem supervisão e sem ajuda.

A falta de recursos humanos era uma queixa constante, existindo uma grande sobrecarga de trabalho para cada colaborador, o que tornava ainda mais difícil todo este processo.

Embora veja isto como uma ameaça, é de enaltecer o esforço para a ajuda prestada e o apoio incondicional na resolução dos problemas e esclarecimento de dúvidas. Pois só assim me foi permitido crescer gradualmente e retirar o maior proveito deste estágio.

2.4.2. Aprendizagem limitada a uma subunidade

Inerente à curta duração do estágio está a impossibilidade de poder conhecer e aprender noutras subunidades dentro da DAM. Considero o facto de apenas ter estagiado apenas numa unidade uma ameaça, uma vez que fiquei limitada às alterações aos termos de AIM e era do meu interesse adquirir mais conhecimentos na área de assuntos regulamentares. Contudo seria necessário mais tempo, uma vez que três meses não são suficientes para adquirir conhecimentos em tantos procedimentos distintos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oportunidade de estagiar no Infarmed foi, do meu ponto de vista, bastante enriquecedora quer para o meu percurso académico, quer para o meu futuro profissional. Deu-me a oportunidade de fomentar o meu conhecimento em Assuntos Regulamentares, mais concretamente em alterações aos termos de AIM e coloca-me numa posição favorecida para o desempenho de futuras funções nesta área.

Em regra, os estágios curriculares já são benéficos pois permitem-nos obter uma melhor perceção do futuro e assim poder optar mais conscientemente por uma área de interesse. Esta fase torna-nos mais criteriosos para o futuro e embora não tenha realizado estágio em todas as áreas é de louvar que a FFUC procure oferecer o máximo de oportunidades aos alunos. É de enaltecer a cooperação desta instituição no apoio à formação dos novos farmacêuticos.

Para além de todos os benefícios que encontrei com a realização deste estágio, trabalhar com profissionais tão competentes e com densos conhecimentos nesta área foi um dos pontos altos do estágio.

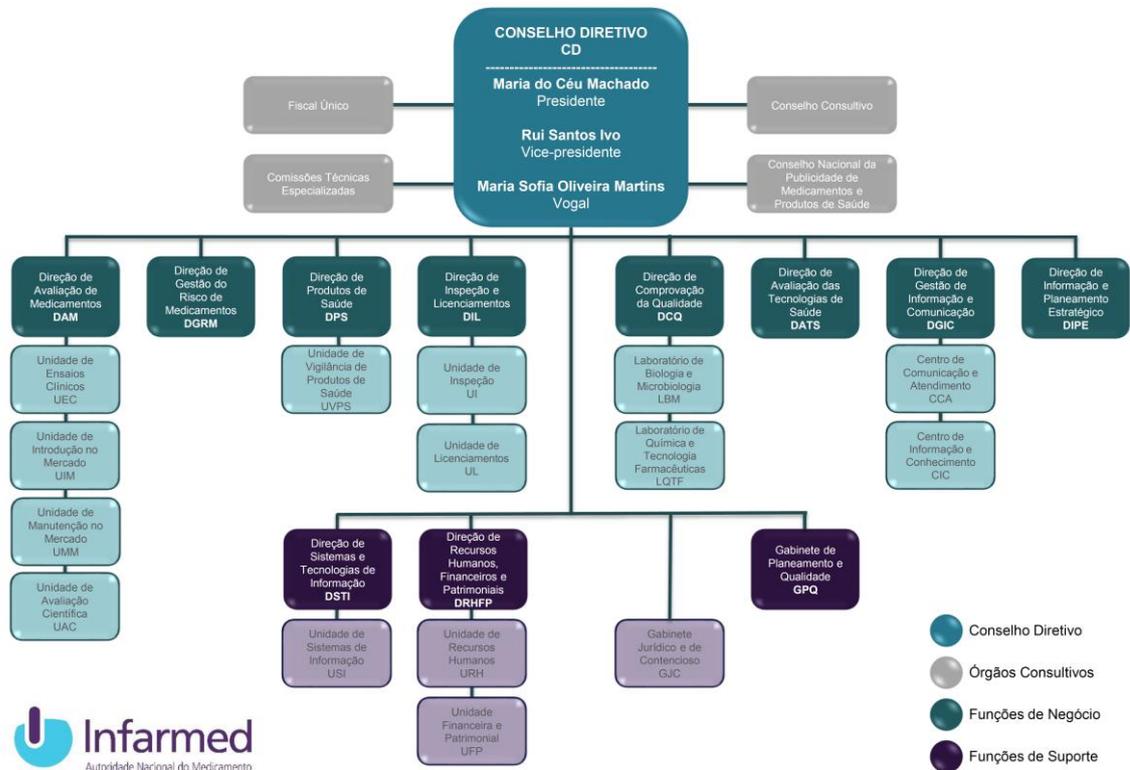
Como observação final é de reconhecer que esta última fase me proporcionou uma experiência única e vantajosa no meu percurso profissional e pessoal.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos - Decreto-Lei n.º 288/2001 - D. R. I-A Série. 261 (2001) 7150–7165.
2. INFARMED- Direção de Avaliação do Medicamento. (Acedido a 20 de junho de 2018) Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
3. David W. Pickton and Sheila Wright, “What's swot in strategic analysis?” - Strategic Change, Strat. Change 7, p.101-109 (1998).
4. GUIDELINE IX. (Acedido a 07 de julho de 2018) Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf
5. Regulamento (CE) n.º 1234/2008 - Jornal Oficial da União Europeia. c 223 (2013) I–79.
6. Medicamentos de Uso Humano - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. (Acedido a 27 de julho de 2018) – Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>

5. ANEXOS

Anexo I. Organograma do INFARMED, I.P.



PARTE II

Monografia

**Avaliação do contributo para a Farmacovigilância das
Notificações de Reações Adversas a Medicamentos
com origem em Utentes**



LISTA DE ABREVIATURAS

AIBILI	Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	<i>European Agency for Evaluation of Medicinal Products</i>
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NE	Notificação Espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRO	<i>Patient-Reported Outcomes</i>
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PT	Termo Preferido
SOC	Sistema de Classificação de Órgãos Primário
RAM	Reação Adversa a medicamentosa
TAIM	Titulares de Autorização de Introdução no Mercado
UE	União Europeia
UFC	Unidade de Farmacovigilância do Centro

RESUMO

Apesar de toda a pesquisa que precede a introdução de um medicamento no mercado, como ensaios pré-clínicos, estudos experimentais em animais, ensaios clínicos em seres humanos, existem situações que só são identificadas aquando a comercialização dos medicamentos. Daí resulta o papel importante da farmacovigilância na promoção do conhecimento do perfil de segurança de um medicamento.¹ Entenda-se Farmacovigilância como a prevenção, deteção e avaliação de reações adversas ao longo do ciclo do medicamento.¹⁹ O sistema de farmacovigilância tenta assegurar a proteção dos doentes, através da prevenção de reações adversas e a promoção da correta utilização dos medicamentos.

Uma reação adversa é uma “reação nociva e não intencional a um medicamento” (Diretiva 2010/84/EU). As reações adversas a medicamentos (RAM) têm um elevado impacto clínico, social e económico. Podem resultar na interrupção de uma terapêutica medicamentosa eficaz, podendo levar à necessidade de uma intervenção médica adicional e colocar em risco a vida da população.⁴³

A “nova legislação de Farmacovigilância”, implementada na União Europeia (UE) em 2012, veio aprovar, entre outras alterações, a notificação dos doentes diretamente às autoridades competentes.²⁹ A importância da notificação por utentes tem sido destacada, havendo uma orientação para os estados-membros adotarem medidas adequadas para incentivar os doentes a notificar suspeitas de RAM às autoridades regulamentares.⁹ É importante que todos os intervenientes estejam conscientes da necessidade de notificar reações adversas a medicamentos, pois só assim a relação risco/benefício de um medicamento pode ser monitorizada e os riscos associados a medicamentos prevenidos ou minimizados.¹

Palavras-chave: Farmacovigilância, Nova legislação de Farmacovigilância, Notificação espontânea, Reação Adversa a Medicamento, Doentes, Medicamentos.

ABSTRACT

Regardless of all the research that precedes the introduction of a drug product to the market, such as pre-clinical trials, experimental studies in animals and clinical trials in humans, there are certain events that are only identified when the medicines are effectively marketed. As a result, pharmacovigilance arises with an important role in promoting awareness to the safety profile of a drug product.¹ Pharmacovigilance can be understood as the prevention, detection and evaluation of adverse reactions throughout the drug product's life cycle.¹⁹ The main aim of the pharmacovigilance system is to ensure the patient's protection by preventing adverse reactions and promoting the correct use of drug products.

An adverse reaction is a "harmful and unintended reaction to a medicinal product" (Directive 2010/84/EU). Adverse drug reactions (ADRs) have a high clinical, social and economic impact. They may result in the discontinuation of an effective drug therapy, which may lead to additional medical intervention and, also, endanger the lives of the population.⁴³

The "new Pharmacovigilance legislation", implemented in the European Union (EU) in 2012, approved, among other variations, the possibility of patients to notify ADRs directly to the competent authorities.²⁹ The importance of notification by drug product users has been highlighted, with Member States taking appropriate measures to encourage patients to report suspected ADRs to regulatory authorities.⁹ It is important that all the interveners are aware of the necessity to report adverse drug reactions, as this is the only way to be able to monitor the risk/benefit relation of a drug product and to prevent or minimize the risks associated with medications.¹

Keywords: Pharmacovigilance, New Pharmacovigilance legislation, Spontaneous notification, Adverse Drug Reaction, Patients, Drug products.

I. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos envolve estudos pré-clínicos que têm como objetivo avaliar a segurança. No entanto, a informação disponível, aquando a aprovação da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), é insuficiente.¹ Esta situação deve-se às inúmeras limitações dos ensaios clínicos, como a restrição no número de doentes, exclusão de doentes de risco, dificuldade na deteção de RAM raras, curta duração dos ensaios, ambiente controlado e exclusão de terapêuticas associadas.² Consequentemente, é necessário haver uma monitorização pós-comercialização do medicamento e uma contínua avaliação do risco/benefício. A farmacovigilância atua de forma a colmatar estas lacunas, prevenindo os danos provocados por medicamentos, melhorando a prática clínica e promovendo o uso racional de medicamentos.³ Os programas de farmacovigilância são importantes para conhecer o risco/benefício dos medicamentos e promover a segurança dos doentes.

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou outros possíveis problemas relacionados com medicamentos e tem como objetivo a utilização segura de fármacos.³ Os Sistemas de Farmacovigilância apregoam a recolha de toda a informação necessária sobre a utilização dos medicamentos. Para a viabilidade do processo é necessário que haja por parte de todos os intervenientes, profissionais de saúde, indústria farmacêutica, doentes e entidades regulamentares, honestidade e sentido de responsabilidade.^{5,6}

O principal objetivo do Sistema de Notificação é a deteção precoce de RAM novas, raras e graves.²⁷ Uma das principais limitações do sistema de notificação é a subnotificação. Estima-se que apenas 6% de todas as RAM sejam notificadas.⁴⁷

Outra das limitações da notificação espontânea incide na dificuldade em fazer uma correta imputação de causalidade entre um evento adverso e a utilização de um medicamento.⁵⁰

O objetivo desta monografia foi avaliar o contributo da notificação de utentes para o sistema de farmacovigilância. Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo de forma a caracterizar as reações adversas a medicamento notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) e avaliar o contributo da notificação por utentes para a farmacovigilância. A UFC é sediada no AIBILI (Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem). No estudo foram compreendidas as NE entre o período de 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2017.

2. FARMACOVIGILÂNCIA: ENQUADRAMENTO HISTÓRICO E REGULAMENTAR

Foi o designado desastre da talidomida que comprovou a necessidade de abordar questões relacionadas com a segurança dos medicamentos, realçando a evidência das Reações Adversas a Medicamentos como um problema de Saúde Pública. Entre 1958 e 1962 a utilização deste hipnótico, prescrito para a prevenção de enjoos matinais, provocou milhares de casos com malformações congénitas, mortes neonatais e abortos espontâneos.⁷ Os Estados Unidos da América foram o primeiro país a adotar regulamentação para os novos medicamentos, procurando garantir a sua segurança e eficácia. Foi aprovado na 16ª Assembleia Mundial da OMS um sistema para detetar efeitos adversos de medicamentos, até então desconhecidos ou mal compreendidos.⁸

Adicionalmente, a Europa publica legislação semelhante (Diretiva 65/65/CE da CEE) em que exige a comprovação de baixa iatrogenia dos medicamentos. Seguidamente, a OMS cria o Sistema Internacional de Farmacovigilância apoiado por Sistemas Nacionais.

Em 1968 foi criado o Centro de Monitorização de Medicamentos pela OMS, designado agora por *Uppsala Monitoring Centre*. A OMS adota, ainda, novos conceitos de RAM e de Farmacovigilância. Consecutivamente vão sendo criados vários Serviços Nacionais de Farmacovigilância.

Até ao início da década de 90 não havia em Portugal atividades de farmacovigilância, existiam, excecionalmente, alguns representantes, preparados nesta área, nas indústrias farmacêutica multinacionais.

Em 1986, Portugal entra para a Comunidade Económica Europeia (CEE), onde existiam normas comuns já estabelecidas ou em negociações com outros estados-membros (EM) para todo o setor dos medicamentos, levando a impor grandes mudanças no nosso país.

Em 1991 é publicado o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei 72/91 de 8 de fevereiro), este trouxe novas normas para os medicamentos de uso humano, respetivamente nas condições de aprovação, participações, controlo de qualidade e fabrico. É aqui que se fala pela primeira vez em farmacovigilância, onde é estabelecido que quer a indústria farmacêutica, quer os profissionais de saúde deveriam enviar às autoridades de saúde as notificações de reações adversas a medicamentos das quais tivessem conhecimento.^{6, 44}

O Sistema Português de Farmacovigilância é coordenado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) e composto por quatro unidades regionais que abrangem toda a região de Portugal.

Em 1993 é criada a Agência Europeia do Medicamento, primeiramente designada por *European Agency for Evaluation of Medicinal Products*, EMEA alterada à posteriori para *European Medicines Agency*, EMA. Neste contexto foi criada a rede de Farmacovigilância no espaço europeu, envolvendo os sistemas nacionais de cada estado-membro.

De forma a monitorizar o impacto da utilização de medicamentos, atendendo a sua relação risco-benefício, foi criada a legislação europeia de farmacovigilância. Foi implementada a Diretiva 2001/83/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, estabelecendo as obrigações legais da Farmacovigilância. Consecutivamente, foi concebida regulamentação destas obrigações legais, através do Regulamento nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004. Toda esta legislação obrigou a criação da base de dados *Eudravigilance*, em dezembro de 2001 pela Comunidade Europeia.

Atendendo à importância dos medicamentos e ao impacto das RAM a legislação europeia viu a necessidade de avaliar periodicamente as atividades da Farmacovigilância. Consequentemente, em 2005, a comissão europeia iniciou uma revisão do sistema de Farmacovigilância. Desta revisão resultou a implementação de uma nova Diretiva 2010/84/EU e de um novo Regulamento nº 12345/2010 do Parlamento Europeu e Conselho de 15 de dezembro de 2010, que vieram alterar a Diretiva 2001/83/EU e o Regulamento 726/2004 respetivamente. Esta legislação foi apelidada de “nova legislação de Farmacovigilância” e embora fosse publicada em 2010, só em julho de 2012 começou a ser implementada. Esta legislação é a maior alteração sofrida desde a criação da EMA.^{6,25}

3. NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE CASOS SUSPEITOS DE RAM

Identificar novos riscos ou alterações de riscos existentes pressupõe a deteção e análise de sinais relativos a um medicamento.¹¹

Um método bastante eficiente na geração de sinais é a notificação espontânea, que continua a ser fundamental para os sistemas de farmacovigilância.¹² Uma correta notificação prevê o preenchimento de critérios como um doente e notificador identificáveis, uma reação adversa suspeita e um medicamento suspeito.

Este método tem como benefícios o envolvimento de toda a população (idosos, grávidas, crianças), abrange todos os medicamentos comercializados, é simples e económico, aplicável durante todo o ciclo do medicamento, permite identificar RAM raras, não interfere

com hábitos de prescrição e permite gerar sinais precoces. Apesar de todas estas vantagens, está associado a várias limitações, principalmente a subnotificação.¹²

3.1. Papel dos Notificadores

3.1.1. Profissionais de Saúde

Os profissionais de saúde consideram a notificação de RAM como uma prática complementar e não como uma prática comum,¹⁴ embora tenham obrigação legal de notificar o Sistema Nacional de Farmacovigilância.¹⁵

É importante reconhecer os fatores que contribuem para a subnotificação de forma a minimizá-los por meio de intervenções educacionais, comprovado em alguns estudos que mostraram que estes fatores são modificáveis através da educação dos profissionais de saúde.^{14,17,18,19}

Os farmacêuticos encontram-se numa posição privilegiada para fornecer informações dos medicamentos, desempenhando um papel importante na deteção de RAM.^{17,19}

3.1.2 Indústria Farmacêutica

A farmacovigilância visa assegurar a utilização segura e eficaz dos medicamentos, tendo por finalidade principal a prevenção de RAM. Uma das partes intervenientes, que desempenha um importante papel é a indústria farmacêutica. Esta é obrigada, legalmente, a notificar suspeitas de RAM e elaborar *Periodic Safety Update Reports* (PSURs), regendo-se pelos regulamentos da EU. Em parceria com as autoridades regulamentares, regulariza atividades como a gestão de risco dos medicamentos pós-AIM.²⁰

A indústria farmacêutica, como um dos principais intervenientes do SNF, é obrigada legalmente a gerir e disponibilizar, a pedido do Infarmed, o dossiê principal do sistema de farmacovigilância; dispor, permanentemente, de uma pessoa com qualificações adequadas responsável pela farmacovigilância e aplicar um sistema de gestão de risco.⁴⁶

4. “NOVA LEGISLAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA”

As reações adversas a medicamentos são um problema de saúde pública, representam 5% dos internamentos a nível hospitalar, são a quinta causa de morte hospitalar e estima-se que causem 197 000 mortes por ano na EU.⁹

A “nova legislação de Farmacovigilância” procura, com as várias disposições, melhores informações de segurança dos medicamentos, aumentado a transparência e promovendo a

proteção da saúde. Procura um maior envolvimento e uma tentativa de decréscimo da ocorrência de reações adversas e no caso de estas ocorrerem uma diminuição da gravidade. Decorrente desta legislação as principais alterações a ter em consideração são:

- Alteração da definição de reação adversa, que passa a incluir os efeitos nocivos resultantes de erros terapêuticos, uso *off label*, abusivo ou indevido e ainda a sua inefetividade.
- Os doentes passam a notificar diretamente às autoridades competentes.
- Simplificação do processo de notificação, com a criação de um portal *online*, denominado Portal RAM.
- Notificação de todas as reações adversas.
- Os titulares de AIM podem ser obrigados à apresentação de um plano de gestão de risco.
- As Autoridades Regulamentares podem solicitar estudos de pós-comercialização de um medicamento, bem como monitorização adicional para medicamentos específicos.
- Criação de um comité científico, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), responsável pela avaliação relacionada com a gestão de risco de medicamentos de uso humano.

A nova legislação procurou, ainda, consolidar os seus sistemas de Farmacovigilância, obrigando todos os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado, TAIM, a manterem a informação sobre os medicamentos atualizada, enviando à EMA informações sobre as novas AIM e, sempre que sejam aprovadas, alterações aos termos de AIM.

Todos estes objetivos proporcionam uma gestão eficiente, reduzindo a duplicação de esforços. As duplicações sobrecarregam o sistema e as bases de dados e mais importante criam ruído interferindo na deteção de um sinal de segurança. De notar, a importante evolução dos Sistemas de Farmacovigilância e o contributo na minimização dos riscos dos medicamentos.²⁵

5. UTENTES

Os doentes passaram a ser reconhecidos, nos últimos anos, como uma parte importante que contribui para a farmacovigilância.²¹ Com a implementação da nova legislação de farmacovigilância pela UE há um maior envolvimento dos doentes e uma promoção da transparência no processo de decisão e comunicação dos resultados.²²

Os utentes são parte relevante do processo de monitorização de medicamentos, fornecendo novas informações com uma perspetiva diferente.²¹ Existe evidência de que os utentes acrescentam valor à farmacovigilância através da notificação espontânea.²³ Contudo existem ainda bastantes limitações em todo este processo.¹²

5.1. Objetivo do alargamento

A capacidade individual para obter, avaliar e compreender a informação básica sobre a terapêutica medicamentosa, pode melhorar a utilização segura dos medicamentos, bem como o relacionamento doente- profissional de saúde.⁴³

O aumento da literacia, com a crescente tendência de dar aos utentes um maior poder de gerir a sua própria saúde,²⁶ torna-os uns dos principais intervenientes na Farmacovigilância.²¹ Estes tornam-se parte interessada no processo de regulamentação dos medicamentos, fornecendo uma importante apreciação dos resultados.²¹

A notificação, diretamente às autoridades competentes, foi introduzida de forma a complementar as notificações dos profissionais de saúde, quer quantitativamente, quer em termos de qualidade, contribuindo assim para uma deteção atempada de novas possíveis RAM.²⁴

Embora em alguns países tenham já estabelecidos sistemas para a notificação de RAM por doentes décadas atrás, a notificação de RAM estava restrita a profissionais de saúde na maioria dos outros países.³² Estudos anteriormente realizados, sobre o impacto da notificação por parte dos utentes na geração de sinais, identificaram os dados disponíveis como insuficientes para retirar conclusões.^{36,37} No entanto, com o passar do tempo, a evidência tornou-se mais forte ao ponto das notificações por parte dos utentes se tornarem positivamente valorizadas, expondo a necessidade da sua introdução generalizada^{38,39,40,41,42}

5.2. Fatores que contribuem para a notificação dos utentes

A notificação por parte dos utentes está disponível em Portugal desde julho de 2012. Em 2013, o SNF recebeu 3461 notificações espontâneas de RAM, das quais apenas 50 eram de utentes.⁴⁵ Existem diversos estudos cujo objetivo é avaliar as razões que motivam a notificação por parte dos utentes.

Um estudo realizado com o objetivo de descrever as atitudes e os conhecimentos da população em relação à notificação de RAM aponta que os utentes detêm conhecimentos sobre o SNF e da possibilidade de notificar uma RAM diretamente ao sistema nacional ou através de um profissional de saúde.⁴

Os principais motivos que os levaram a notificar foram a gravidade das reações adversas e as preocupações com a própria situação.^{17,45} Vários estudos investigaram as razões pelas quais os doentes notificam reações adversas a medicamentos, os motivos altruístas vieram primeiro, coma a intuição que de que a sua notificação levaria a um aumento da pesquisa e o conhecimento dos medicamentos, mas também o desejo de divulgar a reação a outros utentes. Razões pessoais também foram mencionadas, como por exemplo, a vontade de obterem mais informação sobre a reação adversa aos medicamentos em causa, ou o facto de estarem preocupados com a relação causal entre a reação adversa e os medicamentos. Outras das razões apresentadas para notificar são a gravidade da reação adversa ou a insatisfação dos utentes com as informações ou com os cuidados prestados pelos profissionais de saúde.⁴⁵

Consideram, ainda, que foi difícil discutir uma RAM com profissionais de saúde, demonstrando que há uma barreira comunicativa, que deve ser excedida. Portanto, existe a necessidade de mais informações e intervenções nos utentes, a fim de melhorar as taxas de notificação.⁴⁵

De forma a aumentar o conhecimento nesta área, houve, ainda, uma tentativa de estabelecer uma demonstração de causalidade entre fatores sociodemográficos e económicos com uma maior tendência de notificação por parte dos utentes. Os resultados deste estudo demonstraram que fatores relacionados com o investimento em saúde ajudavam a explicar a tendência dos utentes em notificar RAM ao sistema de farmacovigilância. Contudo são necessárias mais pesquisas de forma a validar as presentes conclusões, nomeadamente, os fatores relacionados com gastos em saúde.⁹

5.3. Patient- Reported Outcomes

Embora a medicina permita avaliar dados fisiológicos ou bioquímicos do utente, não é capaz de fornecer todos os dados relativos ao tratamento ou doença. Alguns dados são obtidos apenas a partir dos utentes. Algumas das limitações na qualidade das informações sobre segurança dos medicamentos podem, então, ser fornecidas por doentes através de instrumentos específicos de recolha de dados. Existe a necessidade de criar metodologias de análise validadas, de forma a avaliar, uniformemente, os dados fornecidos por utentes e permitir uma deteção de sinal e avaliação do benefício/risco correta. Isto é uma realidade que a indústria e as entidades regulamentares precisam de trabalhar.¹⁰

Um estudo considera possível enquadrar as notificações por parte de utentes como uma metodologia PRO. Entenda-se por *Patient-Reported Outcomes* (PRO) qualquer relato do

estado de saúde de um utente, proveniente diretamente deste, sem interpretação da resposta por um profissional de saúde ou qualquer outra pessoa.¹³

Os PROs têm o potencial de fornecer novas fontes de informação do risco/benefício dos medicamentos, aumentando as informações disponíveis através de ensaios clínicos tradicionais e de farmacovigilância. As novas informações incluem a divulgação de novas reações adversas, deteção precoce de sinais, maiores volumes de dados e dados de qualidade de vida.

Os resultados notificados pelos utentes parecem ser mais importantes para o futuro do que quaisquer outros resultados clínicos, fisiológicos ou notificados por um profissional de saúde. De acordo com estudos, o aumento da adesão ao tratamento e melhores resultados podem ser obtidos dando atenção à opinião do utente.¹⁰

6. NOTIFICAÇÕES POR UTENTES: RESULTADOS DA ATIVIDADE DA UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO

6.1. Objetivo

O objetivo deste estudo foi caracterizar as reações adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) e documentar o contributo dos utentes como notificadores de RAM para a farmacovigilância em Portugal.

6.2. Métodos

Foi realizado um estudo observacional, transversal, descritivo em que foram consideradas todas as notificações espontâneas (NE) de eventos adversos reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2017. Foram incluídas todas as NE que verificaram critérios de inclusão primários (doente, medicamento suspeito, evento adverso e notificador) e secundários (nível de causalidade imputada, conhecimento prévio avaliado e gravidade documentada).

Cada notificação espontânea pode incluir mais que um evento adverso associado a um ou mais medicamentos suspeitos, mas faz referência a um único doente. Os doentes foram caracterizados demograficamente quanto ao género e à idade. Os medicamentos suspeitos foram classificados, de acordo com a Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) da Organização Mundial da Saúde (OMS), no primeiro nível (grupo anatómico principal) e no quinto nível (substância química). Na classificação ATC da OMS, divide-se as

substâncias ativas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas.⁵⁷

A codificação das RAMs foi realizada de acordo com a terminologia MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) no Sistema de Classificação de Órgãos Primário (SOC) e no Termo Preferido (PT).⁵² A codificação MedDRA é uma terminologia médica padronizada, desenvolvida pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH), de forma a facilitar a partilha de informação.⁵⁹

A gravidade foi atribuída segundo os critérios da OMS. Foram consideradas graves as RAM que eram “cl clinicamente importantes”, que conduziram a uma “anomalia congênita”, “motivaram hospitalizações”, provocaram “incapacidade” ou colocaram em “risco de vida”.

O nível de causalidade imputada entre um medicamento e um efeito adverso pode ser definitivo, provável, possível, improvável, condicional/não classificado ou não acessível/não classificável.⁴¹

6.3. Resultados

Na UFC foram recebidas 1627 NE com origem em profissionais de saúde e utentes entre janeiro de 2013 e dezembro 2017, das quais 1578 verificavam os critérios de inclusão primários e secundários. Do total de NE válidas, 109 foram notificadas por utentes. O fluxograma do estudo é representado na Figura I.

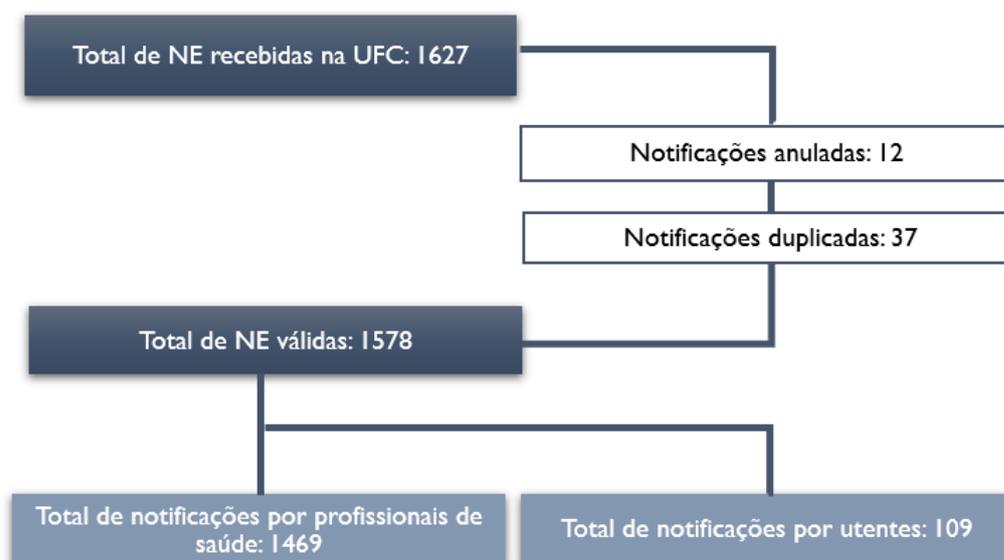


Figura I: Fluxograma do estudo.

Características demográficas dos doentes

A maioria das notificações espontâneas eram referentes a utentes do género feminino 72,5% (n=79) e apenas 27,5 % (n=30) ao género masculino.

A maioria dos doentes, à data de ocorrência do evento tinha idade compreendida entre os 18 e 64 anos (n=59; 54,1%); trinta e sete tinham idade igual ou superior a 65 anos (34,0%) e três dos doentes tinham idade compreendida entre 3 e 11 anos (2,8%). Um doente tinha idade igual ou inferior a 1 mês (0,9%) e outro apresentava idade entre 2 meses e 2 anos (0,9%). Não foi possível obter informação acerca da idade do doente em 8 dos casos.

Características da Notificações Espontâneas

Tabela I: Número de NE classificadas por gravidade.

Graves	44	Anomalia congénita	1
		Clinicamente importante	31
		Hospitalização	4
		Hospitalização; clinicamente importante	1
		Incapacidade	4
		Incapacidade; Hospitalização	2
		Risco de vida; Hospitalização	1
Não Graves	65		
Total	109		

Das 109 notificações espontâneas 44 foram classificadas como graves. A maioria das NE foram consideradas clinicamente importantes (n=31), seguindo-se as que motivaram hospitalizações (n=4) e as que provocaram incapacidade (n=4).

Na tabela I encontram-se representadas as reações adversas classificadas por gravidade.

Imputação de Causalidade

A distribuição das notificações por nível de causalidade imputada encontra-se apresentada na Tabela 2, a maioria das notificações espontâneas apresentava nível de causalidade “possível” (n=37), seguindo-se “provável” (n=21) e “definitiva” (n=17).

Tabela 2: Distribuição de NE por nível de causalidade imputação.

Nível de Imputação de Causalidade	n
Definitiva	17
Provável	21
Possível	37
Improvável	5
Condicional/ Não classificada	3
Não acessível/ Não classificável	16
Em branco	10
Total	109

Medicamentos suspeitos

Os medicamentos suspeitos encontram-se agrupados segundo a Classificação ATC no primeiro nível, grupo anatómico principal (Tabela 3). Os medicamentos que atuam no Sistema Nervoso foram os mais prevalentes (n=23; 21,10%), seguindo-se os que atuam no Sistema génito-urinário e órgãos sexuais (n=17; 15,60%) e os no Sistema Cardiovascular (n=13; 11,93%). Foram considerados 94 medicamentos suspeitos.

Tabela 3: Medicamentos suspeitos, classificados no 1º nível ATC

Medicamentos Suspeitos	n
N Sistema Nervoso	23
G Sistema génito-urinário e órgãos sexuais	17
C Sistema Cardiovascular	13
M Sistema músculo-esquelético	12
A Trato gastrointestinal e metabolismo	9
J Anti-Infeciosos de uso sistémico	7
L Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	7
R Aparelho respiratório	7
B Sangue e órgãos hematopoéticos	4
D Fármacos usados em dermatologia	4
S Órgãos dos sentidos	3
H Fármacos hormonais sistémicos, com exclusão das hormonas sexuais e insulinas	2
V Vários	1
Total	109

Notificações mais frequentes

As 109 notificações espontâneas recebidas na UFC originaram 341 eventos adversos. Os eventos adversos notificados foram classificados por de acordo com o PT e agrupados por SOC (Tabela 4 e 5).

Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram “cefaleia” (n=11), “mal-estar-geral” (n=11) e “diarreia” (n=10) que se incluem nas “Doenças do sistema nervoso”, “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Doenças Gastrointestinais”, respectivamente.

O SOC com maior frequência de eventos adversos foi “Perturbações gerais e alterações do local de administração” (n=62; 18,8%), seguindo-se “Doenças Gastrointestinais” (n=61; 17,8%), “Doenças do Sistema Nervoso” (n=39; 14,4%) e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (n=37; 10,9%). Estes quatro grupos representam a grande maioria de todos os eventos reportados, 61,3%.

Tabela 4: Reações adversas, classificadas no PT do MedDRA, mais frequentemente notificadas.

Eventos Adversos	n	%
Cefaleia	11	3,225
Mal-estar geral	11	3,225
Diarreia	10	2,932
Tonturas	9	2,639
Fadiga	9	2,639
Hiperidrose	8	2,346
Fármaco Ineficaz	7	2,053
Náusea	7	2,053
Erupção cutânea	7	2,053
Dor abdominal	6	1,759
Obstipação	6	1,759
Dispneia	6	1,759
Outros	244	71,558
Total	341	100,00

Tabela 5: Eventos adversos agrupados por SOC.

Eventos adversos	n
Infeções e Infestações	5
Doenças do sangue e do sistema linfático	1
Doenças do sistema imunitário	1
Doenças endócrinas	1
Doenças do metabolismo e nutrição	4
Perturbações do foro psiquiátrico	21
Doenças do Sistema Nervoso	39
Afeções oculares	8
Afeções do ouvido e do labirinto	6
Cardiopatias	5
Vasculopatias	5
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	19
Doenças Gastrointestinais	61
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	37
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	23
Doenças renais e urinárias	8
Doenças dos órgãos genitais e da mama	11
Afeções congénitas, familiares e genéticas	2
Perturbações gerais e alterações do local de administração	62
Complicações e intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1
Exames complementares de diagnóstico	17
Problemas de produtos	2
Total	341

6.4. Discussão

A farmacovigilância compreende várias partes interessadas com uma complexa rede de responsabilidades.²⁹

A nova legislação provocou mudanças na forma como os medicamentos são monitorizados e permitiu que os utentes possam notificar suspeitas de reações adversas diretamente às autoridades regulamentares.

Este estudo tinha como objetivo avaliar o contributo da notificação por utentes para a farmacovigilância. Foram abordadas características como sexo e idade dos utentes, gravidade das RAMs, quais as mais notificadas e os medicamentos suspeitos.

A maioria das notificações espontâneas recebidas pela UFC foram reportadas por utentes do género feminino (72,5%), o que é consistente com outros estudos que mostram que a maioria das notificações tem origem em utentes do sexo feminino. Também os profissionais de saúde notificam com maior frequência RAMs de utentes femininos e isto

pode ser explicado pelo facto de que as mulheres utilizam mais medicamentos que os homens.⁵⁶

A idade média dos utentes no estudo era compreendida entre os 18 e os 64 anos, o que se encontra em linha com um estudo, em que a faixa etária com maior frequência era entre os 15 e os 65 anos ou com outro realizado na Holanda em que os utentes na sua maioria apresentavam 48 anos e os profissionais uma média de idade de 49 anos, valores incluídos nas faixas etárias anteriormente descritas.^{52,56}

As NE foram caracterizadas quanto a gravidade e causalidade imputada. Foram identificadas 44 notificações graves, cuja documentação é de importância acrescida porque representam eventos adversos que tiverem efeitos clínicos graves. As NE cuja causalidade imputada foi “possível”, “provável” e definitiva” representaram a maioria dos casos. Estudos realizados anteriormente referiam que a maioria das notificações foram classificadas como graves^{52,54} e que os níveis de causalidade com maior frequência foram “definitiva”, “provável” e “possível”.^{53,54} Existindo assim diferenças na gravidade entre os utentes e profissionais de saúde e diferenças quanto aos critérios de gravidade.⁵⁶

A evolução dos casos de RAM, também, é apontada como uma das diferenças na interpretação da evolução por parte dos utentes e profissionais de saúde. Um médico pode concluir que um utente está totalmente recuperado após normalização dos valores laboratoriais relevantes, enquanto o utente pode não se sentir totalmente recuperado. Neste ponto as notificações espontâneas dos utentes fornecem uma descrição mais personalizada, fornecendo informações mais detalhadas sobre o impacto e gravidade e evolução das RAM no quotidiano.^{28,56}

As diferenças entre as notificações dos utentes e dos profissionais de saúde, em termos de gravidade e resultados, refletem a contribuição específica das notificações dos utentes.⁵⁶

Os medicamentos suspeitos mais frequentemente notificados foram os que atuam no sistema nervoso, seguindo-se os que atuam no sistema génito-urinário e órgãos sexuais e sistema cardiovascular. Comparativamente, os profissionais de saúde também notificam frequentemente medicamentos que atuam sistema nervoso e cardiovascular. Contudo, notificam frequentemente anti-infecciosos de uso sistémico, vacinas e antibióticos. O que estar relacionado com a grande utilização destes medicamentos na prática clínica.⁵²

“Perturbações gerais e alterações do local de administração”, “Doenças Gastrointestinais”, “Doenças do Sistema Nervoso” e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” foram os SOCs com mais frequência de eventos adversos notificados. O que vai ao encontro dos resultados de outros estudos.⁵²

Embora a notificação de RAMs por utentes seja praticável em vários países, existem ainda pouca informação sobre o contributo que a notificação por utentes tem.

Num estudo realizado na Holanda, que descreve a experiência da notificação de utentes, destaca as diferenças que existem entre as notificações de profissionais de saúde e utentes. Diferenças na interpretação por utentes e profissionais de saúde podem levar a diferenças significativas na gravidade e resultado das notificações de RAM.⁵⁶

Existem ainda várias preocupações relacionadas com as notificações dos doentes. A qualidade das informações fornecidas também é importante, pois relatórios de baixa qualidade não fornecem detalhes suficientes para uma imputação eficaz de causalidade.²⁷

Os utentes notificaram principalmente as RAMs incluídas nas “Perturbações gerais e alterações do local de administração”, “Doenças Gastrointestinais”, “Doenças do Sistema Nervoso” e “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, o que é consistente com outros estudos que identificaram as RAM mais notificadas as que afetam o sistema nervoso central e perturbações gerais no local de administração.⁴³

A EMA reconhece a implicação dos utentes como importante e indispensável,⁴³ embora esta ainda seja pouco reconhecida.⁴⁴

O crescente número de notificações por parte dos utentes aponta para a sua alta motivação para notificar RAM na UE e sugere que a nova legislação de farmacovigilância teve um impacto positivo. Contudo, a participação dos utentes é ainda limitada, e o nível de compreensão ainda é baixo, podendo-se dever ao facto de só a partir de 2012 os utentes passaram a notificar.³⁰

Um estudo realizado com o objetivo de explorar a perceção dos principais interessados na notificação por utentes, concluiu que a opinião, no geral, é que a notificação de doentes é importante e benéfica para a farmacovigilância. Este estudo identificou ainda vários desafios, como a consciencialização dos utentes e dos profissionais de saúde, a qualidade e o uso de informações notificadas, a sua contribuição concreta para a geração de sinais de segurança e custos do processamento das notificações de utentes. Identificar as causas destes desafios permite formular as recomendações para uma disseminação vigorosa e efetiva da notificação dos utentes, garantindo assim um sistema de farmacovigilância mais definido e robusto na deteção precoce de suspeitas de RAM.²⁹

A notificação dos utentes adiciona informações e uma perspetiva sobre as RAM de outra forma indisponíveis.⁴³ O ponto de vista diferente dos utentes, em comparação com os profissionais de saúde é um ponto de partida para a obtenção de informações importantes. Diferenças de interpretação por utentes e profissionais de saúde podem ser responsáveis pela diferença nos critérios de gravidade e evolução das RAMS. Contudo a semelhança das

idades, género e medicamentos mais frequentemente notificados são visíveis. Existe a necessidade da criação de uma metodologia específica para a correta avaliação das NE com origem nos utentes tendo em conta todos estes fatores, que os distinguem dos outros notificadores.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em Portugal, a evolução do número de casos de RAM notificados ao SNF tem sido crescente, aproximando-se do valor recomendado de 250 notificações/milhão de habitantes.³³

Os utentes fornecem novas informações qualitativas para o entendimento do verdadeiro impacto das RAMs. No entanto, existem ainda preocupações relacionadas com a qualidade das notificações, como a identificação correta das RAM e a consciencialização para notificação.²⁴

Do ponto de vista dos utentes, todas as RAM são importantes, todas podem representar um problema e influenciar negativamente a qualidade de vida e adesão à terapêutica, independentemente da gravidade e se são decorrentes ou não de erros de medicação.²⁵

O relatório espontâneo tem vindo a provar, ao longo das décadas, ser uma fonte contínua de informações úteis sobre segurança dos medicamentos.⁵⁴ Os resultados do presente estudo apoiam a necessidade de investimentos em medidas que melhorem as taxas de notificações e em metodologias que visem uma correta avaliação das RAMs com origem nos utentes.

A UFC recebe notificações espontâneas de suspeitas de RAMs com origem em profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) e utentes. As notificações por utentes representam uma pequena parcela de todo o total. As notificações reportadas por utentes apresentavam diferenças, quando comparadas com os profissionais de saúde, na gravidade e evolução das RAM. Os resultados sugerem a importância da notificação por parte dos utentes de forma a obter mais conhecimentos acerca dos medicamentos.

Em suma, a notificação dos utentes encontra-se de acordo com os esforços para fornecer qualidade ao sistema de saúde, onde os utentes têm uma posição chave. Deve-se enfatizar que os relatórios dos utentes não devem substituir a notificação pelos profissionais de saúde e que é muito importante que os profissionais de saúde não sejam desmotivados de notificar RAMs.⁵⁶

8. BIBLIOGRAFIA

1. SOARES, S., ROQUE, F., TEIXEIRA RODRIGUES, A., FIGUEIRAS, A. and HERDEIRO, M. T. Safety Alerts: An Observational Study in Portugal. *Clin. Ther.* 37, (2015) 2122–2128.
2. WHO. Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. s.l.: World Health Organization, 2002.
3. THE IMPORTANCE OF PHARMACOVIGILANCE. World Health Organization; 2002. (Acedido a 15 de julho de 2018). Disponível na internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
4. AL DWEIK, R., STACEY, D., KOHEN, D. and YAYA, S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, (2017) 875–883.
5. BERRENI, A., MONTASTRUC, F., BONDON-GUITTON, E., ROUSSEAU, V., ABADIE, D., DURRIEU, G., CHEBANE, L., GIROUD, J. P., BAGHERI, H. and MONTASTRUC, J. L. Adverse drug reactions to self-medication: A study in a pharmacovigilance database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 29, (2015) 517–520.
6. CORRÊA-NUNES, A. M. O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). *Cad. Saude Publica* 14, (1998) 725.
7. KAJII, T., KIDA, M. and TAKAHASHI, K. The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. *Teratology* 8, (1973) 163–166.
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Legal framework; 2018. (Acedido a: 22 julho 2018). Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=Wc0b01ac058058f32d
9. INÁCIO, P., GOMES, J. J., AIRAKSINEN, M. and CAVACO, A. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients. *Health Policy (New. York)*. 122, (2018) 263–268.
10. DESHPANDE, P., SUDEEPTHI, BL., RAJAN, S. and ABDUL NAZIR, C. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect. Clin. Res.* 2, (2011) 137.
11. Regulamento de Execução (EU) N.º 520/2012, 19 de junho.
12. PACURARIU, A. C., COLOMA, P. M., VAN HAREN, A., GENOV, G., STURKENBOOM, M. C. J. M. and STRAUS, S. M. J. M. A Description of Signals During the First 18 Months of the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Drug Saf.* 37, (2014) 1059–1066.

13. BANERJEE, A. K., INGATE, S., WOODHEAD, P. and IVES, S. Web-Based Patient-Reported Outcomes in Drug Safety and Risk Management Challenges and Opportunities ? 35, (2012) 437–446.
14. LOPEZ-GONZALES, E., HERDEIRO, M.T. AND FIGUEIRAS, A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: Systematic Review. *Drug Saf.* (2009) Vols. Vol 32, N.º 1, 19–31.
15. RIBEIRO-VAZ, I., HERDEIRO, M. T., POLÓNIA, J. and FIGUEIRAS, A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev. Saude Publica* 45, (2011) 129–135.
16. ARLETT, P. Overview of the new pharmacovigilance legislation. (2012).
17. HERDEIRO, M. T., FIGUEIRAS, A. and POL, J. Influence of Pharmacists ' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting A Case-Control Study in Portugal. 29, (2006) 331–340.
18. HERDEIRO, M. T., FIGUEIRAS, A., POLONIA, J. and GESTAL-OTERO, J. J. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting - A case-control study in Portugal. *Drug Saf. (New Zealand)* 28, (2005) 825–833.
19. LAVEN, A., SCHMITZ, K. and HUBERTUS, W. Reporting adverse drug reactions : contribution, knowledge and perception of German pharmacy professionals. *Int. J. Clin. Pharm.* (2018).
20. BORG, J. J., TANTI, A., KOUVELAS, D., LUNGU, C., PIROZYNSKI, M., SERRACINO-INGLOTT, A. and AISLAITNER, G. European Union pharmacovigilance capabilities: Potential for the new legislation. *Ther. Adv. Drug Saf.* 6, (2015) 120–140.
21. HÄRMARK, L., RAINE, J., LEUFKENS, H., EDWARDS, I. R., MORETTI, U., SARINIC, V. M. and KANT, A. Patient-Reported Safety Information: A Renaissance of Pharmacovigilance? *Drug Saf.* 39, (2016) 883–890.
22. BORG, J. J., TANTI, A., KOUVELAS, D., LUNGU, C., PIROZYNSKI, M., SERRACINO-INGLOTT, A. and AISLAITNER, G. European Union pharmacovigilance capabilities: Potential for the new legislation. *Ther. Adv. Drug Saf.* 6, (2015) 120–140.
23. VAN EEKEREN, R., ROLFES, L., KOSTER, A. S., MAGRO, L., PARTHASARATHI, G., AL RAMIMMY, H., SCHUTTE, T., TANAKA, D., VAN PUIJENBROEK, E. and HÄRMARK, L. What Future Healthcare Professionals Need to Know About Pharmacovigilance: Introduction of the WHO PV Core Curriculum for University Teaching with Focus on Clinical Aspects. *Drug Saf.* (2018) 1–9.

24. VAN GROOTHEEST, K., DE GRAAF, L. and DE JONG-VAN DEN BERG, L. T. W. Consumer adverse drug reaction reporting: A new step in pharmacovigilance? *Drug Saf.* 26, (2003) 211–217.
25. BORG, J. J., AISLAITNER, G., PIROZYNSKI, M. and MIFSUD, S. Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: Where is Europe heading to?: A review of the new EU legislation on pharmacovigilance. *Drug Saf.* 34, (2011) 187–197.
26. SACRISTÁN, J. A., AGUARÓN, A., AVENDANÓ-SOLÁ, C., GARRIDO, P., CARRIÓN, J., GUTIÉRREZ, A., KROES, R. and FLORES, A. Patient involvement in clinical research: Why, when, and how. *Patient Prefer. Adherence* 10, (2016) 631–640.
27. HAZELL, L. and SHAKIR, S. A. W. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf.* 29, (2006) 385–396.
28. HERDEIRO, M. T., FERREIRA, M., RIBEIRO-VAZ, I., JUNQUEIRA POLÓNIA, J. and COSTA-PEREIRA, A. O sistema Português de farmacovigilância. *Acta Med. Port.* 25, (2012) 241–249.
29. INÁCIO, P., CAVACO, A., ALLAN, E. and AIRAKSINEN, M. Key pharmacovigilance stakeholders' experiences of direct patient reporting of adverse drug reactions and their prospects of future development in the European Union. *Public Health* 155, (2018) 119–128.
30. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December; 2010. (Acedido a 05 de agosto de 2018). Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
31. O'CALLAGHAN, J., GRIFFIN, B. T., MORRIS, J. M. and BERMINGHAM, M. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting and the Pharmacovigilance of Biological Medicines: A Survey of Healthcare Professionals in Ireland. *BioDrugs* 32, (2018) 267–280.
32. BANOVAČ, M., CANDORE, G., SLATTERY, J., HOUŤEZ, F., HAERRY, D., GENOV, G. and ARLETT, P. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf.* 40, (2017) 629–645.
33. TANTIKUL, C., DHANA, N., JONGJAREARNPRASENT, K., VISITSUNTHORN, N., VICHYANOND, P. and JIRAPONGSANANURUK, O. The utility of the World Health Organization - The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* 26, (2008) 77–82.

34. FIGUEIRAS, A., HERDEIRO, M. T., POLÓNIA, J. and GESTAL-OTERO, J. J. An Educational Intervention to Improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions. *Jama* 296, (2006) 1086.
35. COELHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad. Saude Publica* 14, (1998) 871–875.
36. VAN GROOTHEEST, K., DE GRAAF, L. and DE JONG-VAN DEN BERG, L. T. W. Consumer adverse drug reaction reporting: A new step in pharmacovigilance? *Drug Saf.* 26, (2003) 211–217.
37. INCH, J., WATSON, M. C. and ANAKWE-UMEH, S. Patient versus Healthcare Professional Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting. *Drug Saf.* 35, (2012) 807–818.
38. HÄRMARK, L., VAN HUNSEL, F. and GRUNDMARK, B. ADR Reporting by the General Public: Lessons Learnt from the Dutch and Swedish Systems. *Drug Saf.* 38, (2015) 337–347.
39. ARNOTT, J., HESSELGREAVES, H., NUNN, A. J., PEAK, M., PIRMOHAMED, M., SMYTH, R. L., TURNER, M. A. and YOUNG, B. What can we learn from parents about enhancing participation in pharmacovigilance? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75, (2013) 1109–1117.
40. AAGAARD, L., NIELSEN, L. H. and HANSEN, E. H. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 32, (2009) 1067–1074.
41. BRADFORD-HILL, A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc. R. Soc. Med.* 58, (1965) 295–300.
42. AVERY, A. J., ANDERSON, C., BOND, C. M., FORTNUM, H., GIFFORD, A., HANNAFORD, P. C., HAZELL, L., KRKA, J., LEE, A. J., MCLERNON, D. J., MURPHY, E., SHAKIR, S. and WATSON, M. C. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK ‘ Yellow Card Scheme ’ Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK ‘ Yellow Card Scheme ’: literature review , descriptive and qualitative analyses , and questionn. *Health Technol. Assess. (Rockv).* 15, (2011), 1–234, iii–iv.
43. INÁCIO, P., CAVACO, A. and AIRAKSINEN, M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, (2017) 227–246.
44. ROUTLEDGE, P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet* 351, (1998) 1200–1201.

45. MATOS, C., VAN HUNSEL, F. and JOAQUIM, J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System? - A Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, (2015) 883–890.
46. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, retificado pelo Decreto-Lei 20/2013 de 14 de fevereiro e o Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro.
47. BIAGI, C., MONTANARO, N., BUCCELLATO, E., ROBERTO, G., VACCHERI, A. and MOTOLA, D. Underreporting in pharmacovigilance: An intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, (2013) 237–244.
48. SCURTI, V., ROMERO, M. and TOGNONI, G. A plea for a more epidemiological and patient-oriented pharmacovigilance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68, (2012) 11–19.
49. MEYBOOM, R. H. B., EGBERTS, A. C. G., GRIBNAU, F. W. J. and HEKSTER, Y. A. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf.* 21, (1999) 429–447.
50. RUSSO, E., PALLERIA, C., LEPORINI, C., CHIMIRRI, S., MARRAZZO, G., SACCHETTA, S., BRUNO, L., LISTA, R., STALTARI, O., SCUTERI, A. and SCICCHITANO, F. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two ‘challenging’ case reports. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 4, (2013) 66.
51. VALLANO, A., CEREZA, G., PEDRÒS, C., AGUSTÍ, A., DANÉS, I., AGUILERA, C. and ARNAU, J. M. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60, (2005) 653–658.
52. INFARMED, I.P.. Desempenho do SNF. 2018. (Acedido a 18 de julho de 2018). Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/desempenho-do-snf>
53. MENDES, D., ALVES, C. and MARQUES, F. B. do Centro. (2012) 34–40.
54. BATEL-MARQUES, F., PENEDONES, A., MENDES, D. and ALVES, C. Outcomes From the First 6 Years of Operation of the Central Portugal Pharmacovigilance Unit. *J Patient Saf* 00, (2016) 1–7.
55. MENDES, D., ALVES, C. and BATEL MARQUES, F. Nurses’ spontaneous reporting of adverse drug reactions: Expert review of routine reports. *J. Nurs. Manag.* 22, (2014) 322–330.
56. DE LANGEN, J., VAN HUNSEL, F., PASSIER, A., DE JONG-VAN DEN BERG, L. and VAN GROOTHEEST, K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf.* 31, (2008) 515–24.

57. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018; [Acedido em 30 de agosto de 2018]. Disponível em: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/