



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bianca Sara Varandas Sá

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Análise de reações adversas medicamentosas a antineoplásicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bianca Sara Varandas Sá

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Análise de reações adversas medicamentosas a antineoplásicos" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Bianca Sara Varandas Sá, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016240391, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Análise de Reações Adversa Medicamentosas a Antineoplásicos” 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, 20 de outubro de 2021.

Bianca Sara Varandas Sá

(Bianca Sara Varandas Sá)

“De Coimbra, fica um tempo que não passa,  
Neste passar de um tempo que não volta”

**Manuel Alegre**

## **Agradecimentos**

À minha mãe, Maria de Fátima, por todo o carinho e amor incondicional apesar de nem sempre estarmos de acordo. Por todas as chamadas que atendeu e me ouviu, mas principalmente por me ter dado as oportunidades que ela não teve e me deixar voar mesmo tendo medo de que eu caísse.

Ao meu pai, Idílio, por mesmo com todas as adversidades permitiu-me chegar aqui. Quero que saibas que vai correr tudo bem!

Ao Mateus, por apesar de ser ainda muito pequeno para perceber a sua enorme importância na minha vida ajudou-me a não desistir. A tua irmã e madrinha gosta muito de ti.

Ao Ricardo, por ser o meu apoio, por todo o amor, cumplicidade, compreensão e paciência. Por ser o melhor namorado, mas também melhor amigo e companheiro. Por me fazeres rir e por seres o meu porto de abrigo em tempestades, por me fazeres sentir segura, mas principalmente por me fazeres feliz.

À Bárbara, começámos juntas e acabámos juntas, por seres a minha melhor amiga, mas também a minha irmã, por todos os conselhos dados e por seres a minha melhor ouvinte e me entenderes tão bem a ti um enorme obrigada.

Ao terceiro esquerdo e por isso a ti, Maria do Carmo, pelas histórias míticas que vamos contar aos nossos netos, pelos abraços e sustos, risos e choros e por seres uma das melhores amigas e melhor confidente.

À simbiose, Beatriz e Joana pela amizade, pelas saídas à noite e noites de estudo, pelos cafés no bar, as risadas e pelas memórias que vou guardar para a vida com muito carinho, ocupam para sempre um lugar especial no meu coração. Fizeram de mim melhor pessoa e por isso obrigado.

Às minhas afilhadas, as minhas lobitas, à Sara e à Sofia por terem sido minhas afilhadas, mas também as minhas amigas, ajudaram-me mais do que imaginam. Obrigada pelos batidos e cafés que eram a minha terapia quero que saibam que tenho muito orgulho em vocês. Também à

Lara por ter confiado em mim e à Márcia por ter ficado na minha alcateia, a minha capa terá sempre lugar para vocês.

Aos amigos que Coimbra me trouxe: ao Bruno, Inês, Leila e Beatriz por terem estado comigo nesta aventura e fazerem parte da minha caminhada.

Aos amigos como a Alexandra que eu deixei em Vila Real, à minha família e a todos que estiveram presentes durante este meu percurso desafiante.

Aos meus avós que são as minhas estrelas mais brilhantes. Tenho muita pena que não estejam cá para ver que eu consegui.

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Batel Marques por sugerir o tema e me deixar trabalhar livremente nele, ao Dr. Diogo Mendes pela cedência dos dados sem os quais esta monografia não era possível e à Dra. Joana Abrantes pela sua disponibilidade e ajuda.

À equipa da Farmácia Figueiredo pelos ensinamentos e amizade, à minha orientadora de estágio Dra. Capitolina Pinho e aos restantes membros da equipa: Dra. Inês, Dra. Liliana, Dra. Patrícia, Dra. Rita, Dra. Sara e Patrícia.

A ti Coimbra!

# Índice Geral

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas .....	9
Introdução.....	10
Análise swot .....	11
PONTOS FORTES .....	11
Equipa técnica.....	11
Diversidade de tarefas.....	12
Metodologia <i>kaizen</i> .....	12
Oportunidade de crescimento e formação contínua.....	13
Serviço de troca de seringas.....	13
Dermofarmácia e cosmética .....	14
Sifarma® e Sifarma 2000®.....	14
PONTOS FRACOS.....	15
Dimensão da farmácia .....	15
Localização da farmácia.....	15
Nomes comerciais de medicamentos.....	15
Medicamentos/ produtos de uso veterinário .....	16
Preparação de medicamentos manipulados .....	16
AMEAÇAS .....	17
Situação pandémica do país (COVID-19).....	17
Situação económica do país .....	17
OPORTUNIDADES .....	18
Testes antigénio COVID-19 .....	18
Atendimento de público estrangeiro.....	18
Preparação individualizada da medicação (PIM).....	18
Casos práticos.....	19
Considerações finais.....	21
Bibliografia.....	22
Anexo.....	23

## Parte II - Monografia "Análise de reações adversas medicamentosas a antineoplásicos"

Abreviaturas .....	25
Introdução.....	28
Farmacovigilância em oncologia.....	29
O cancro .....	30
Sistema de farmacovigilância português (SNF).....	30
A base de dados do sistema de farmacovigilância (SVIG).....	31
Notificação de uma RAM .....	31
Notificação espontânea.....	32
Subnotificação.....	33
Classificação das RAMs.....	33
Grau de probabilidade de RAM.....	34
Classificação gravidade.....	35
Terminologia.....	35
Termos MedDRA.....	36

Análise de dados.....	36
Recolha e tratamento de dados.....	36
Discussão base de dados.....	37
Indicação dos antineoplásicos.....	42
O farmacêutico como notificador.....	43
Conclusão.....	45
Limitações e perspectivas futuras.....	46
Bibliografia.....	47

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientado por: Dra. Capitolina Figueiredo Pinho

# Abreviaturas

**AINE** - Anti-Inflamatório Não Esteroide

**COVID-19** – Corona vírus 2019

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**EC** – Estágio Curricular

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**OTC** – do inglês, *Over The Counter*

**PIC** – Preço Inscrito na Cartonagem

**PIM** – Preparação Individualizada de Medicação

**SARS-CoV-2** – Do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

**SINAVE** – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VIH** – Vírus Imunodeficiência Humana

## **Introdução**

O estágio curricular é o culminar do ciclo de estudos e parte fundamental do percurso académico de todos os estudantes do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF).

Para alguns o EC é o primeiro contacto com a profissão e com o mercado de trabalho e é imprescindível que um farmacêutico tenha o conhecimento do ambiente da farmácia comunitária pois é necessário pôr em prática os conhecimentos apreendidos no decorrer de 5 anos de curso.

É através da prática que é possível sedimentar conhecimentos e desenvolver competências necessárias para melhor desempenhar o papel de farmacêutico, sendo o mesmo um agente de saúde pública e especialista do medicamento é imperativo ter consciência da importância do papel do farmacêutico comunitário junto da população sendo muitas vezes o primeiro apoio da população fornecendo o aconselhamento necessário de forma a poder promover o bem estar do utente contribuindo para a saúde geral da população.

Tive a chance de realizar o meu EC na Farmácia Figueiredo entre os meses de março e julho de 2021. Situada na histórica rua da Sofia, uma das ruas mais emblemáticas na baixa de Coimbra, e contando com mais de 90 anos a Farmácia Figueiredo alia a seu passado rico em história à busca pela inovação perspetivando o futuro.

Realizado sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo tive a oportunidade de encontrar uma equipa de elevado profissionalismo, com uma filosofia de procura da excelência e trabalho de equipa como pilar do sucesso. Pude contar com toda a ajuda e partilha do conhecimento na área fornecendo-me as ferramentas necessárias para o sucesso no meu futuro profissional e também no campo pessoal.

Este relatório de estágio terá como base uma análise SWOT, ou seja, um sumário dos pontos fortes, fracos, oportunidade e ameaças, resumindo os pontos que considerei mais importantes e preponderantes durante o meu período de estágio.

## Análise SWOT



**Figura 1- Análise SWOT estágio em Farmácia Comunitária.**

## Pontos Fortes

### Equipa Técnica

Como ponto forte fulcral considero a equipa técnica da Farmácia Figueiredo, composta pela Dra. Capitolina, Dra. Inês, Dra. Patrícia, Dra. Sara e posteriormente pela Dra. Rita. Desde o primeiro dia senti-me acolhida e parte integrante da equipa. O espírito de entreatajuda e cooperação entre a equipa contribui para o sucesso no dia-a-dia atarefado de uma farmácia comunitária. De realçar a ética de trabalho e a disponibilidade por parte de toda a equipa para além da confiança transmitida aos utentes, amabilidade e preocupação demonstradas durante o atendimento.

Os conhecimentos abrangentes e o interesse pelo utente são uma mais-valia que leva as pessoas a confiar no farmacêutico e no seu trabalho e contribui para que seja mais provável o

utente voltar. Durante o período de estágio pude verificar que a Farmácia Figueiredo possui clientes regulares e torna-se assim mais fácil atender as suas necessidades permitindo também um melhor acompanhamento e seguimento da terapêutica.

### **Diversidade de tarefas**

No decorrer do estágio foi-me atribuída autonomia para realizar as tarefas o que desde logo facilitou a minha adaptação. Durante os primeiros meses tive a oportunidade de realizar tarefas de *BackOffice*, desde receção de encomendas, tais como as encomendas diárias, quer dos fornecedores primários quer dos secundários, verificação do preço inscrito na cartonagem (PIC) dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) tal como o seu preço de venda ao público (PVP) e posterior arrumação dos medicamentos nos respetivos lugares permitindo-me ter uma noção quer dos medicamentos, quer dos laboratórios mais trabalhados para além de conhecimento de *stocks* e verificação de prazos de validade.

Estas tarefas são de facto importantes e após passagem pelo balcão pude aperceber-me do porquê da importância de começar pelo *BackOffice*. Após me sentir confiante com as tarefas de *BackOffice* tive oportunidade de, numa fase inicial, realizar atendimentos acompanhada, de forma a melhor entender o funcionamento do sifarma<sup>®</sup> e aprender pontos importantes para realizar um bom atendimento, após estar segura pude realizar atendimentos autonomamente contando sempre com o apoio de toda a equipa para eventuais dúvidas que surgissem.

### **Metodologia Kaizen**

A palavra *Kaizen* tem origem japonesa, em que “*Kai*” significa “mudar”, e “*zen*”, que se traduz para “melhor”. *Kaizen* significa então melhoria contínua. Esta filosofia pressupõe o esforço pela constante melhoria do desempenho em várias áreas de trabalho, tal como a área da saúde, devendo fazer parte da rotina de cada trabalhador.<sup>1</sup>

Fui pela primeira vez introduzida ao método *kaizen*, implementado na farmácia, que consiste num método voltado para a melhoria contínua dos processos. “Existe sempre espaço para melhorar”. Este método foi uma mais-valia contribuindo para o bom funcionamento da farmácia, permitindo uma melhor gestão de tarefas priorizando-as.

Sinto que o poderei aplicar no meu futuro profissional, mas também no pessoal pois “os pormenores não fazem a excelência, mas a excelência é feita de pormenores”.

## **Oportunidade de Crescimento e formação contínua**

Outro dos pontos positivos foi o acesso a formações acerca dos produtos trabalhados na farmácia. Sendo a profissão farmacêutica uma profissão em constante atualização sendo necessária a busca pela inovação é então possível perceber a importância das formações.

Através das formações foi possível adquirir novos conhecimentos e cimentar os já existentes, permitindo conhecer melhor os tipos de produtos trabalhados o que se tornou uma mais-valia pois pude ser mais precisa e segura no aconselhamento desses mesmos produtos fazendo um atendimento mais completo e mais vantajoso para ambas as partes.

## **Serviço de Troca de Seringas**

Este programa, que teve início em 1993 sob a alçada da Direção-Geral da Saúde (DGS) e do Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA, representa a eficácia das medidas e das estratégias adotadas, nomeadamente a redução do número de casos diagnosticados de infeção por VIH, no grupo das pessoas que utilizam drogas injetáveis. Com o auxílio deste programa foi possível atingir o valor mínimo histórico de 1,8%.<sup>2</sup>

O Programa tem como objetivo prevenir a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana e outras infeções transmitidas por via sanguínea entre pessoas que utilizam drogas injetáveis, evitar a partilha de agulhas, seringas e outros materiais de consumo, promover comportamentos sexuais seguros, através da utilização consistente do preservativo masculino, diminuir o tempo de retenção de seringas usadas pelos utilizadores e evitar o abandono de seringas e agulhas utilizadas na via pública.<sup>3</sup>

A Farmácia Figueiredo é umas das farmácias aderentes a este programa e tendo em consideração a sua localização e a realidade social em que se insere tive a oportunidade de efetuar trocas de *kits* com bastante frequência. Cada *kit* é composto por: 2 seringas, 2 ampolas, 2 recipientes, 2 toalhetes desinfetantes, 2 carteiras de ácido cítrico, 2 filtros, 1 preservativo e folheto informativo. Para ser realizada a troca era necessário a troca de duas seringas usadas para receber 1 *kit*.

A realização deste serviço permitiu-me ter contacto com outra realidade vivenciada na farmácia comunitária e o impacto que um simples serviço pode ter na saúde pública da população, concedeu-me a oportunidade de perceber as diferentes realidades vivenciadas no dia-a-dia, alertou-me para problemas como a toxicodependência e as diferenças sociais que inequivocamente contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional.

## **Dermofarmácia e cosmética**

Sendo uma das áreas com maior crescimento nos últimos tempos, não podemos ignorar a importância de um bom aconselhamento na área da cosmética. Sendo que a Farmácia Figueiredo trabalha algumas marcas cosméticas e que essa área possui bastante procura senti-me confiante com os conhecimentos adquiridos através da unidade curricular dermofarmácia e cosmética para aconselhar quer na escolha dos produtos quer na explicação do porque de um determinado produto tendo em conta o tipo de pele e questionando sobre a existência de ritual de limpeza da pele e da sua importância para melhor obtenção de resultados.

Uma vez que a farmácia trabalha diferentes marcas e dentro dessas marcas existem várias gamas isso ajudou no processo de aconselhamento pois permite que cada pessoa tivesse uma gama mais adequada para si tendo sempre em conta os gostos pessoais da mesma.

## **Sifarma® e Sifarma 2000®**

Durante o meu EC tive oportunidade de contactar com ambos os sistemas informáticos desenvolvidos pela Glint. No *BackOffice* o sistema mais utilizado é o Sifarma 2000®, para receber encomendas e realizar devoluções e notas de crédito, considero o sistema adequado para a realização destas atividades, no entanto no atendimento o programa utilizado preferencialmente foi o Sifarma®, que eu considero efetivamente mais vantajoso no atendimento pois é um sistema muito intuitivo que permite aviar receitas de uma forma mais fácil e rápida sendo elas eletrónicas ou manuais preenchendo as lacunas encontradas no Sifarma 2000®.

Tendo oportunidade de aprender a utilizar ambos os sistemas foi uma vantagem pois permitiu-me saber realizar tarefas em ambos os sistemas o que considero um ponto forte pois apesar da grande maioria das farmácias portuguesas utilizar o Sifarma®, existe distinção entre ambos e nem todas optam por trabalhar com os dois.

## **Pontos Fracos**

### **Dimensão da Farmácia**

As farmácias dispõem de pouco espaço no atendimento ao público, apesar de crescer em altura o primeiro retrato da farmácia é de pouco espaço no que diz respeito a área útil para aconselhamento e cedência de medicamentos, com quatro balcões de atendimento que se encontram muito próximos entre si o que faz com que seja necessário deslocarmo-nos com o utente ao 1ª andar para lhe proporcionarmos mais privacidade.

Quando é necessário repor os medicamentos nas gavetas do atendimento também a limitação de espaço acaba por ser um ponto negativo uma vez que o pouco espaço acaba por atrapalhar no atendimento.

Também devido à falta de espaço nem todos os OTCs estavam à vista do público o que se traduz numa desvantagem no momento da venda. Para além dos OTCs também os produtos de dermofarmácia e cosmética não possuíam todo o destaque que lhe poderia ser atribuído sendo necessário alguns produtos da linha estarem arrumados no piso superior uma vez que não possuíam espaço no expositor, visto que a farmácia trabalha mais do que uma marca de dermofarmácia e cosmética a falta de espaço acaba por ser uma desvantagem pois era necessário ou a pessoa perguntar pelo produto ou o produto ser referido e ter de ser levado até à pessoa.

### **Localização da Farmácia**

Apesar da farmácia estar situada numa das ruas mais emblemáticas da cidade de Coimbra, na rua da Sofia existem também outras farmácias o que por vezes pode ser considerado um ponto negativo.

Apesar de cada farmácia ter o seu segmento de diferenciação a existência de outras farmácias a uma curta distância pode acabar por influenciar negativamente o fluxo de utentes.

### **Nomes Comerciais de medicamentos**

Uma das maiores dificuldades por mim sentidas aquando do atendimento ao balcão foram os nomes comerciais dos medicamentos uma vez que é difícil associar os nomes comerciais aos princípios ativos e desta forma torna-se ainda mais difícil sugerir o genérico, muitas pessoas apenas se recordavam do nome da marca do medicamento, mas queriam o genérico, não

associando desde logo ambos era necessária uma pesquisa inicial para poder atender as necessidades do utente.

Foram escassas as vezes durante o meu ciclo de estudos, que tive contacto com nomes comerciais dos medicamentos sendo sempre referido o DCI (Denominação Comum Internacional) e como tal, estava apenas habituada a relacionar princípios ativos às indicações terapêuticas, no entanto também senti dificuldades nas indicações terapêuticas de moléculas novas com as quais não tive oportunidade de contactar durante o decorrer do meu ciclo de estudos.

### **Medicamentos/ produtos de uso veterinário**

Outra das dificuldades por mim sentidas foi na cedência de medicamentos de uso veterinário uma vez que senti que não me encontrava preparada para aconselhar produtos de uso veterinário. Necessitava muitas vezes do auxílio no atendimento para identificar qual o produto pretendido e como deveria ser administrado, desde peso do animal ao número de comprimidos necessários para obter efeito.

Os Produtos de uso veterinário mais procurados eram os desparasitantes tanto internos como externos e apesar da sua procura não ser tão frequente, sempre que se tornou necessário senti uma lacuna no meu conhecimento acerca da área dos produtos de uso animal.

### **Preparação de Medicamentos Manipulados**

Apesar de ser um serviço inerente à prática farmacêutica a preparação de Medicamentos manipulados é poucas vezes solicitada, resultando assim em poucas oportunidades de realizar manipulados no decorrer do estágio.

Considero assim um ponto fraco do meu EC uma vez que não tive oportunidade de realizar a preparação de MM e julgo ser um aspeto importante para a minha formação. Apesar de ser cada vez menos frequente a prescrição de manipulados seria uma mais valia poder tê-lo realizado durante o meu EC.

## **Ameaças**

### **Situação pandémica do país (COVID-19)**

Desde março de 2020 que temos aprendido a conviver com esta “nova realidade”, uma vez que ainda nos encontramos em situação de pandemia o EC acabou inadvertidamente, por ocorrer sob condições especiais.

Visto que o meu EC teve início em março de 2021 o país ainda enfrentava um confinamento e restrições à circulação o que acabou por impactar negativamente a afluência de pessoas à farmácia, sendo um número muito inferior ao que seria em tempos de não confinamento.

Devido à necessidade de cuidados especiais como o uso de máscara e a existência de acrílicos nos balcões de atendimento acabaram também por dificultar a interação com o utente, impedindo a comunicação clara e concisa tanto por parte do farmacêutico como por parte do utente.

### **Situação económica do país**

Tal como referido anteriormente a situação pandémica atualmente vivenciada acabou por ter um grande impacto na situação económica já desfavorável vivenciada pelos portugueses afetando assim o poder de compra dos mesmos. Cada vez mais os portugueses vão menos vezes à farmácia e compram cada vez menos.

Durante o meu EC presenciei momentos em que a primeira coisa a ser questionada era o preço do medicamento. As dificuldades financeiras acabam por ser uma grande ameaça pois nem sempre as pessoas conseguem levar o produto mais adequado para a sua situação que foi aconselhado pelo farmacêutico devido a essas mesmas dificuldades. O fator custo tinha muitas vezes um peso superior ao fator saúde no momento do atendimento.

## **Oportunidades**

### **Testes antigénio COVID-19**

A Farmácia Figueiredo é uma das farmácias em Coimbra que realiza testes rápidos de deteção de antigénio SARS-COV-2 realizados através do Exsudato Nasofaríngeo. Apesar de não ter realizado os testes tive a oportunidade de contactar com o serviço, dada a evolução da pandemia e as medidas tomadas pelo governo como a exigência de testes para cerimónias ou até mesmo para a restauração adicionando a já existência de obrigatoriedade de teste negativo para viajar a realização deste tipo foi cada vez mais requisitada.

Na Farmácia Figueiredo era necessário marcação prévia e preenchimento dos dados para posteriormente os dados serem introduzidos no SINAVE e gerar o certificado de testagem.

Considero assim a realização dos testes antigénio uma oportunidade de contribuir para a gestão da pandemia através de um serviço prestado pelo farmacêutico comunitário.

### **Atendimento de público estrangeiro**

Apesar da pandemia ter afetado negativamente o turismo a nível nacional após o aliviar das medidas foi-se sentindo mais a afluência de estrangeiros à farmácia tendo como motivo principal a realização de testes antigénio COVID-19. Isto permitiu-me treinar as minhas capacidades de comunicação em inglês explicando o conceito dos testes antigénio SARS-COV-2, o procedimento e a emissão do certificado.

Sendo que os termos científicos são um pouco diferentes e por isso mais complicados de explicar levou-me a pesquisar termos mais corretos de forma a tornar a comunicação mais fluida e compreensível.

Para além dos testes antigénio por vezes também me eram solicitados outros produtos que, ao possuírem nomes diferentes, era muitas vezes necessário perguntar qual a indicação e trabalhar a partir daí os produtos existentes na farmácia que atendessem as necessidades permitindo-me assim uma maior liberdade no atendimento.

### **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**

Um dos serviços realizados pela Farmácia Figueiredo e que eu tive oportunidade de realizar todos os dias foi a preparação individual da medicação (PIM), esta consiste no reacondicionamento tipo *blister* onde se organiza os comprimidos e/ou cápsulas por toma para

determinado paciente, de forma a indicar o dia e a hora em que devem ser administrados de acordo com o esquema posológico prescrito, fornecendo as informações necessárias para fazê-lo corretamente. <sup>4</sup>(Anexo)

O procedimento da PIM realizado na Farmácia Figueiredo estava de acordo com a Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação da Ordem dos Farmacêuticos.<sup>5</sup> Era efetuado no laboratório com luvas, touca e avental de forma a o local estar o mais estéril possível.

Devido à PIM ser realizada para duas instituições, mas também para utentes da farmácia quando requisitado, tive oportunidade de realizar o serviço frequentemente. Através da sua preparação foi-me possível relacionar medicamentos e patologias, para além da possibilidade de exercer espírito crítico em relação a medicamentos prescritos ou horas de toma que poderiam ser modificadas para melhor proveito do doente.

Considero este serviço uma mais-valia tanto para quem dele usufrui como para o cuidador e o doente reduzindo erros associados à administração de medicamentos e melhorando a adesão à terapêutica. como para quem, como eu, teve oportunidade de os preparar sendo por isso um serviço enriquecedor e um apeto diferenciador do meu EC.

## **Casos Práticos**

### **Caso Prático n.º I**

Uma utente Sexo feminino com cerca de 40 anos chega à farmácia com queixas de dores musculares e pede Diclofenac (AINE) para aliviar as dores que sente nas costas. Devido a ser uma utente habitual da farmácia fui alertada para o facto de a utente ser hipertensa, após esta informação e perguntar acerca dos seus valores de tensão arterial decidiu-se fazer uma medição da tensão obtendo os valores de pressão sistólica e pressão diastólica e foram apontados Valores (159/93) sendo a frequência cardíaca de 49 batimentos por minuto (bpm).

Após alertar para o facto dos valores estarem elevados e fora dos valores de referencia (<120/<80 para valores ótimos e 120-129/80-84 para valores normais)<sup>6</sup> foi desaconselhado o AINE. Deve optar por um relaxante muscular e paracetamol, aplicar 3 x ao dia durante 5 dias, deve optar por esta combinação uma vez que a utilização de um AINE pode interferir com a tensão arterial e dado a sua condição como hipertensa deve optar por excluir o AINES

Foi aconselhada a levar em substituição do AINE o Flexadur<sup>®</sup> pomada e paracetamol em comprimidos.

## Caso Prático n.º 2

Um utente dirige-se à farmácia figueiredo afirmando que a sua filha tinha queixas de congestão nasal, tosse e dores de garganta. Após isso questionei a idade da filha, sendo apenas uma criança de 6 anos. Após averiguar a duração dos sintomas (cerca de 3 dias) e questionar se a criança possuía alguma comorbilidade associada, se era asmática ou diabética, ambas as respostas negativas, optei então por aconselhar para a tosse o Grintuss<sup>®</sup> para tosse com expetoração sendo um dispositivo médico de origem natural tendo na sua composição mel e tanchagem e vai ajudar com a expetoração e acalmar a tosse aliviando os sintomas.

Para a congestão aconselhei *Spray* nasal descongestionante da Pranarom<sup>®</sup> uma vez que pode ser utilizado em crianças na faixa etária correspondente explicando a sua correta utilização, como a importância de agitar o frasco antes de usar e informar que para crianças dos 2 aos 6 anos é aconselhado 2 pulverizações por narina até 5 vezes por dia.

Para a dor de garganta pastilhas Golamir<sup>®</sup> 1 comprimido 3 a 4 vezes por dia deixando dissolver na boca.

Reforcei a ideia da importância da higiene nasal como lavagem com água do mar e a necessidade da ingestão de líquidos.

Terminei o aconselhamento com o alerta de que deverá procurar novamente cuidados de saúde caso não surgissem melhorias após o tratamento ou caso surgissem novos sintomas como por exemplo estados febris.

## Caso Prático n.º 3

Uma utente entra na Farmácia Figueiredo e solicita ao balcão uma pílula do dia seguinte. Após questionada há quanto tempo tinha decorrido a relação sexual e se tinha sido desprotegida, a utente respondeu que tinha sido desprotegida e que tinha ocorrido há menos de 24 horas. Cedi então a pilula Postinor<sup>®</sup> 7 que tem na sua composição 1500 µg de levonorgestrel e que pode ser tomada até 72 horas após a relação.

Questionei ainda a utente se toma a pilula regularmente ao qual me foi respondido que não, perguntei se possuía algum problema de estômago uma vez que podia interferir com a absorção da pílula ao qual a utente respondeu negativamente e informei que devem ser utilizados métodos contraceptivos barreira até à próxima menstruação e alertei ainda para caso tivesse vômitos e/ou diarreia que seria necessário repetir a toma.

## Considerações Finais

O balanço final do meu estágio curricular na Farmácia Figueiredo é sem dúvida positivo. Durante o decorrer do estágio tive a oportunidade de evoluir e aprimorar as minhas capacidades quer a nível profissional quer no campo pessoal.

Apesar de ter começado o estágio com receio e medo de falhar fui ganhando confiança em mim com a ajuda da equipa técnica e pude finalmente entender que o papel do farmacêutico comunitário vai muito além do seu conhecimento científico na área do medicamento.

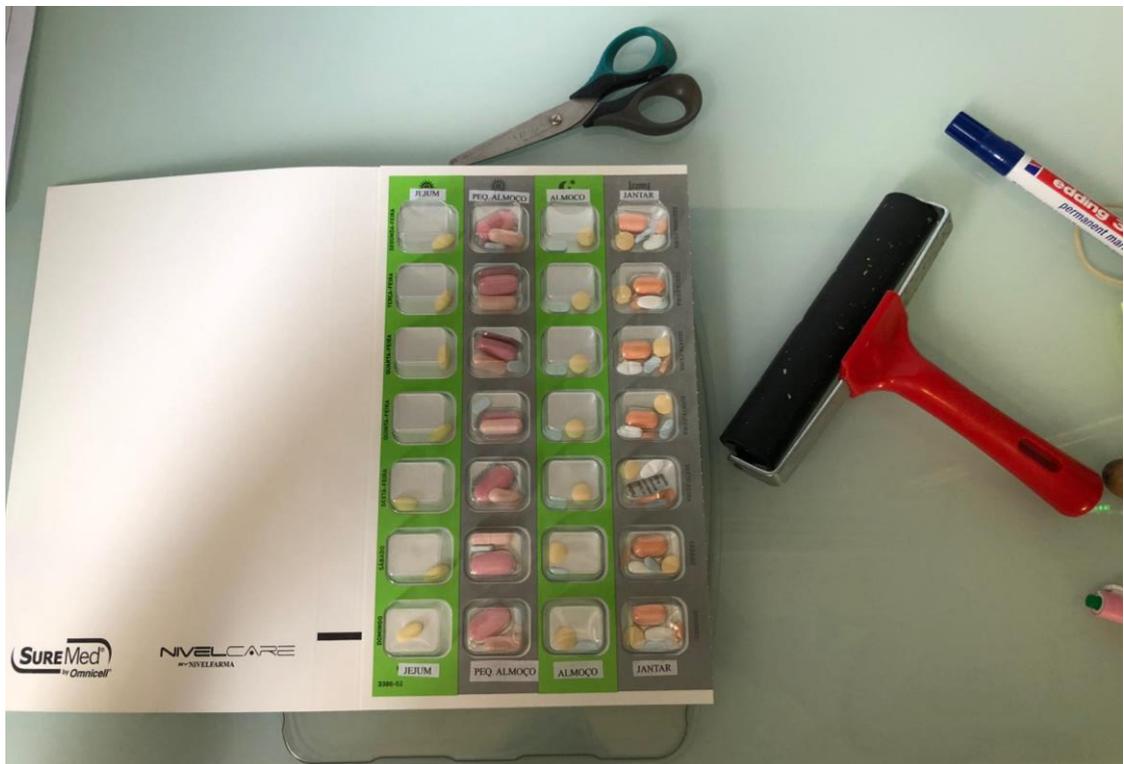
O farmacêutico tem de possuir *soft skills*, capacidade de gestão e organização, saber trabalhar em equipa e espírito crítico para realizar sempre as suas tarefas com brio e profissionalismo. Todos estes valores me foram inculcados durante o meu período de estágio.

Ao longo dos 5 anos de curso fui adquirindo conhecimentos e competências que tive finalmente oportunidade de aplicar na prática através do atendimento ao público. A realização do estágio é de extrema importância para que tenhamos a oportunidade de consolidar os nossos conhecimentos e desenvolvermos novas capacidades e termos melhor perceção do que é a atividade farmacêutica no mundo do trabalho. Esta aprendizagem é fundamental para que nos tornemos nuns profissionais de saúde competentes e exemplares que contribuam diariamente para o bem-estar da população.

## Bibliografia

1. GUERRA, Helena Costa - A Filosofia Kaizen como metodologia de Gestão baseada na Melhoria Contínua Estudo de caso : Principais impactos nos Recursos Humanos envolvidos em Sessões Kaizen. (2010) 66.
2. **Programa Troca de Seringas** - [Consultado a 7 de agosto de 2021] Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
3. **Programa Troca de Seringas** -[Consultado a 7 de agosto de 2021] Disponível em: <https://www.inem.pt/2018/12/05/comemoracao-dos-25-anos-do-programa-troca-de-seringas/>
4. **Preparação Individual Medicação** - [Consultado a 10 de agosto de 2021] Disponível em: <https://farmamais.pt/PIM/>
5. **Norma para a Preparação Individualizada da Medicação**. [Consultado a 5 de agosto de 2021]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
6. ESH, Hypertension *et al.* - **2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology ( ESC) and the European Society of.** ISBN 0000000000.
7. **RCM - Postinor** [Consultado a 11 de agosto de 2021] disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

# Anexo



## **Parte II**

### **Monografia**

**“Análise de Reações Adversas Medicamentosas a  
Antineoplásicos”**

## **Abreviaturas**

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**ATC** - do inglês, *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**DGRM** - Direção da Gestão do Risco de Medicamentos

**EMA** - Agência Europeia do medicamento, do inglês

**FI** - Folheto informativo

**FV** - Farmacovigilância

**HLGT**- do inglês, *High Level Group Term*

**HLT**- do inglês, *High Level Term*

**ICH** - do inglês, *International Conference on Harmonisation*

**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**IPO** - Instituto português de oncologia

**LLT**- do inglês, *Lowest Level Term*

**MedDRA** - do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PRAC** - Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância, do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

**PT** - do inglês, *Preferred Term*

**RAM** - Reação adversa medicamentosa

**RCM** -Resumo Características do medicamento

**SNF** - Sistema Nacional de Farmacovigilância

**SOC** - do inglês, *System Organ Class*

**SVIG** - Sistema de Vigilância de Base Clínica

**EU** - União Europeia

**UFC** - Unidade Farmacovigilância do Centro

**URF** - Unidade Regional de Farmacovigilância

## Resumo

A administração de quimioterapia para tratamento do cancro é uma abordagem comum e muito utilizada atualmente, esta terapêutica garante uma melhor qualidade de vida ao paciente principalmente com o aparecimento de novos fármacos e desenvolvimento de novas terapias para tratamento de neoplasias.

No entanto, o aparecimento de novas terapias e novas moléculas trouxe também o surgimento de Reações Adversas a esses mesmos fármacos. No caso da quimioterapia estes mesmos efeitos adversos são frequentemente negligenciados tanto por profissionais de saúde como pelos próprios pacientes uma vez que são considerados necessários para o sucesso do objetivo da terapêutica.

Os registos de RAMs associadas à quimioterapia são cada vez mais importantes uma vez que garantem uma análise adequada da sua gravidade e evitabilidade na terapêutica. Neste contexto, a Farmacovigilância é uma mais-valia tanto para o sucesso da terapêutica como para a segurança em relação ao uso de medicamentos e é uma grande contribuição para a saúde pública.

A FV surge assim como uma nova ciência das necessidades antigas.

**Palavras-chave:** Farmacovigilância, Reações Adversas Medicamentosas, quimioterapia, cancro.

## **Abstract**

The administration of chemotherapy for cancer treatment is a common and widely used approach today, this therapy ensures a better quality of life for the patient, especially with the appearance of new drugs and development of new therapies for the treatment of cancer.

However, the appearance of new therapies and new molecules has also brought the emergence of Adverse Reactions to these same drugs. In the case of chemotherapy these same adverse effects are often neglected both by health professionals and by the patients themselves, since they are considered necessary for the success of the therapy.

The registration of RAM associated with chemotherapy is increasingly important as they ensure an adequate analysis of their severity and preventability in therapy. In this context, Pharmacovigilance is an asset both for the success of therapy and for the safety in relation to the use of medications and a great contribution to public health.

PV thus emerges as a new science of old needs.

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse drug reaction, chemotherapy, cancer.

## Introdução

A Farmacovigilância (FV) é o ramo da farmacoepidemiologia que avalia a questão da relação risco-benefício seja dos fármacos comercializados, seja em qualquer etapa de desenvolvimento que antecede o seu registo e comercialização.<sup>1</sup> A Farmacovigilância é a ciência e o conjunto de atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, tendo em vista melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública. Um dos objetivos da farmacoepidemiologia e da Farmacovigilância é identificar e reunir evidências consistentes sobre as associações entre o uso de medicamentos e a ocorrência de eventos adversos. Tais evidências fundamentam processos decisivos em vigilância sanitária.<sup>2</sup> Com a introdução de noções de Farmacovigilância nos últimos tempos, mais RAMs são relatadas e documentadas em várias partes do mundo.<sup>3</sup>

A “nova Farmacovigilância” preconiza mais e melhor acesso do público à informação, reforço da comunicação e maior cooperação entre os estados-membros para garantir a partilha de esforços, reduzindo a duplicação de atividades. Portugal foi um dos países que deu resposta a todas estas inovações e desafios e garantiu um lugar de destaque no comité de avaliação do risco em Farmacovigilância da EMA (PRAC).<sup>4</sup>

Já a OMS define reação adversa como qualquer resposta prejudicial, indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no Homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”.

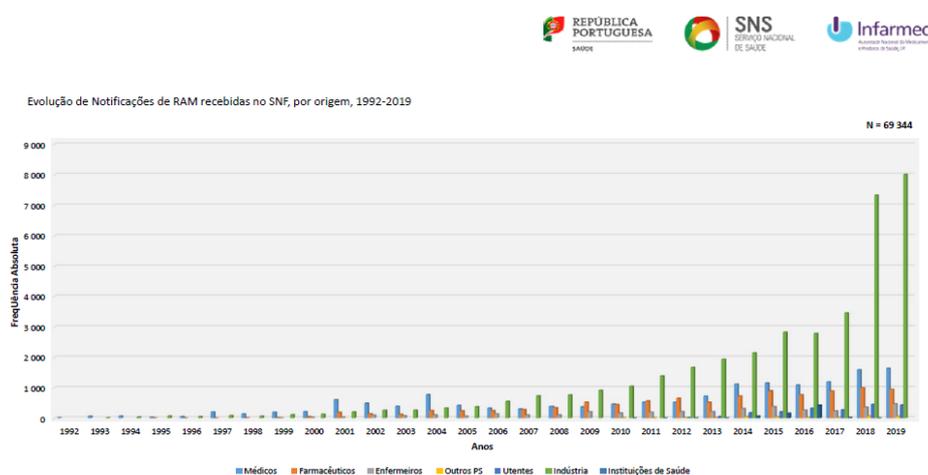
FV é um importante tópico clínico na prática clínica, que garante a manutenção de uma relação risco / benefício segura ao longo do ciclo de vida comercial de um medicamento. De acordo com a EMA, 197.000 mortes/ano na EU são provocadas por RAMs.<sup>5</sup> Em alguns países, os Hospitais chegam a gastar 15-20% dos seus orçamentos para resolver as complicações relacionadas com RAMs.<sup>6</sup> As RAMs possuem um grande impacto na saúde pública sendo responsáveis por números consideráveis de morbilidade e mortalidade.<sup>7</sup> Os eventos adversos relacionados ao tratamento do cancro são frequentes e frequentemente graves.<sup>8</sup> Cerca de 90% dos pacientes em terapia oncológica relatam pelo menos um evento adverso induzido pela quimioterapia durante o tratamento.<sup>9</sup>

Ainda assim, não é comum obter a participação espontânea de pacientes com cancro a não ser que esta seja solicitada ou que os mesmos estejam inscritos em programas de pesquisa específicos para o efeito.<sup>10</sup> Embora os sistemas de notificação espontânea permitam identificar RAMs desconhecidas e graves, eles apresentam alguns inconvenientes, principalmente devido

à subnotificação, no entanto as notificações de RAMs desde o início da implementação do SNF tem-se verificado um aumento significativo.

Farmacêuticos clínicos qualificados com conhecimentos na área da Farmacovigilância têm grandes responsabilidades para promover a segurança, seguir cuidadosamente pacientes com cancro em tratamento e apoiar iniciativas educacionais. A importância da Farmacovigilância em oncologia deve ser destacada de forma a melhorar a segurança e oferecer aos pacientes em terapia oncológica toda a ajuda possível para melhorar a sua qualidade de vida durante um período tão crítico das suas vidas.<sup>11</sup>

De acordo com o estatuto do medicamento, todas as reações adversas e suspeitas de RAM graves ou inesperadas (aquelas que não estão referidas no resumo das características do respetivo medicamento) devem ser documentadas às URF ou ao INFARMED por parte dos profissionais de saúde. Ao abrigo da legislação nacional e da comunidade europeia, também a indústria farmacêutica tem responsabilidades acrescidas na notificação de RAMs.<sup>12</sup>



**Figura 2** - Evolução Notificações RAMs em Portugal.

## Farmacovigilância em Oncologia

A Notificação espontânea de reações adversas medicamentosas é normalmente considerada o melhor método para gerar sinais de risco potencial associados a tratamentos farmacológicos permitindo identificar problemas de segurança dos fármacos precocemente e permite que as autoridades de saúde emitam regulamentações para prevenir danos ao maior número de pacientes possível.

Não obstante, existem alguns campos da medicina em que a eficiência da notificação espontânea e o relatório de avaliação da segurança do medicamento é debatido ou deve ser ajustado recorrendo a novas e diferentes abordagens. Um desses campos é a oncologia.

Quando falamos da Farmacovigilância dedicada à deteção de RAM associadas a agentes antineoplásicos, esta requer atualizações frequentes, uma vez que oncologia é um dos campos com mais inovações e pesquisas em desenvolvimento, atuando em recetores moleculares nunca abordados antes sendo, portanto, necessária monitorização de segurança destes fármacos.<sup>13</sup>

## **O cancro**

O cancro não é uma única doença, mas sim um vasto número de doenças diferentes. Utiliza-se como sinónimo de neoplasia.

As neoplasias correspondem ao crescimento anormal de células, podendo ser benignas ou malignas. As neoplasias malignas correspondem às que possuem a capacidade de invadir estruturas vizinhas e de se disseminar (metastizar) até locais mais distantes, enquanto uma neoplasia benigna não o fará.

A causa da maioria dos cancros é desconhecida podendo depender de vários fatores sendo que fatores genéticos e ambientais parecem contribuir para a génese da maioria das neoplasias.

A dificuldade do tratamento do cancro consiste em fazer a distinção entre as células malignas e as células normais do corpo. Ambas são provenientes da mesma origem e são muito semelhantes, daí não haver reconhecimento por parte do sistema imunitário.

O tratamento da maioria dos cancros consiste na utilização combinada de várias técnicas (cirurgia, quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia) e não apenas de uma.<sup>14</sup>

Na atualidade o cancro é a segunda maior causa de morte em Portugal, logo a seguir às doenças cardiovasculares, e o seu peso percentual no total de mortes revela um aumento constante e progressivo.

Em 2006, estimou-se existirem na Europa 3.191.600 casos de cancro diagnosticados (excluindo o cancro de pele não-melanoma) e 1.703.000 mortes atribuíveis à doença.<sup>15</sup> Os tipos mais comuns de cancro foram o cancro da mama (13,5%), o cancro colo rectal (12,9%) e o cancro do pulmão (12,1%). Entre as causas de morte oncológicas, a causa mais comum foi o cancro de pulmão, seguida do cancro colo rectal e do cancro do estômago.<sup>16</sup>

## **Sistema de Farmacovigilância Português (SNF)**

O sistema nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992 o Despacho normativo n.º107/92, de 27 de junho de 1992, anuncia a criação do SNF, bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância e no ano de 2000 são criadas as quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância: a Unidade de Farmacovigilância do Norte, a Unidade de Farmacovigilância

do Sul, a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro<sup>17</sup>, levando assim a uma descentralização do sistema.

### **A Base de Dados do Sistema de Farmacovigilância (SVIG)**

A Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) dispõe de uma base de dados, o SVIG, onde são introduzidas as notificações de suspeita de reações adversas ocorridas em Portugal<sup>18</sup> enviadas pelas diversas Unidades de Farmacovigilância de Portugal Continental, por profissionais de saúde das Regiões Autónomas, que notificam diretamente à DGRM, e as enviadas pela indústria farmacêutica (titulares da AIM).<sup>19</sup>

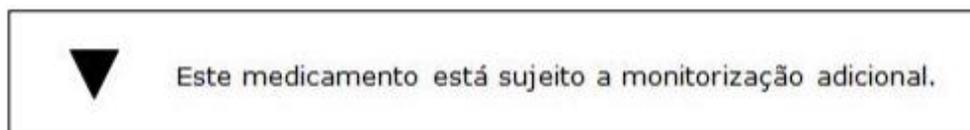
### **Notificação de uma RAM**

Sendo geralmente uma terapêutica associada a sortidos e variados efeitos adversos medicamentosos, a consciencialização para a notificação de RAMs é essencial para um uso seguro dos fármacos antineoplásicos de forma a garantir que a terapêutica é a mais adequada para o paciente tendo em conta os efeitos adversos relacionados à mesma.

A incidência destas está relacionada principalmente ao mecanismo de ação sistêmica dos fármacos, o qual está associado aos fatores individuais/intrínsecos de cada paciente, que por sua vez, podem refletir na intensidade das reações adversas.<sup>20</sup>

O que impulsiona pacientes e profissionais de saúde a relatar RAMs é a sua gravidade e a necessidade de intervenção médica subsequente. Há uma necessidade de quantificar a frequência e a gravidade das RAM experimentadas por doentes oncológicos para permitir o desenvolvimento e implementação de estratégias de intervenção apropriadas.<sup>21</sup>

Os relatórios de RAM dos pacientes podem dar novas perspetivas aos típicos relatórios de RAM pois evidenciam o verdadeiro problema da reação<sup>20</sup>, tal como foi experimentada e de que forma foi experimentada, seja intensidade, tempo da reação, qualquer sintoma ou sinal inicial algo que não poderia ser alcançado sem a participação dos pacientes uma vez que através da literatura, isto é, RAMs descritas, por vezes não se consegue descrever o problema real ou não engloba todas as reações adversas possíveis uma vez que, apesar de todos os estudos antes do medicamento ser autorizado através das notificações obtemos mais informações sobre o fármaco no pós comercialização. Alguns fármacos podem ser introduzidos no mercado e precisar de monitorização adicional. A EMA mantém uma lista atualizada de medicamentos sujeitos a monitorização adicional que pode ser consultada. Estes medicamentos são identificados por um triângulo preto invertido no RCM e FI com uma breve frase explicativa.



**Figura 3** - Símbolo que indica monitorização adicional.

A criação de um sistema eletrónico centralizado, *guidelines* e outras ferramentas de Farmacovigilância, contribuem para a melhoria dos relatórios de RAM e, conseqüentemente para melhoria da qualidade de vida dos pacientes com cancro através de uma notificação de RAM mais rápida e fácil.<sup>22</sup>

### **Notificação Espontânea**

Uma notificação espontânea de RAM é uma comunicação não solicitada de profissionais de saúde ou consumidores, recebida quer pelas autoridades reguladoras quer por via voluntária ou obrigatória.<sup>23</sup>

A notificação espontânea trata-se de um método para identificar RAMs raros e graves com um início agudo e que ocorre com uma estreita relação temporal entre o início do tratamento ou após aumento da dosagem.

Os relatórios espontâneos operam com um custo relativamente baixo, permitem monitorizar todos os medicamentos no mercado durante todo o seu ciclo de vida e abrangem toda a população de pacientes.<sup>24</sup>

A notificação é efetuada à Autoridade Nacional, através de um formulário *online* (Portal RAM) em papel (enviado por correio, fax ou *email*) ou por telefone.<sup>17</sup>

A notificação espontânea de RAM também pode ser efetuada para as Unidades Regionais de Farmacovigilância (ex. UFC), por telefone, correio, *email* ou no site. Na ficha de notificação de reações adversas são solicitados os seguintes dados:

- I. Dados da Reação Adversa (descrição da RAM, data de início, duração, gravidade e evolução);
- II. Identificação do medicamento que terá dado origem à RAM (nome e lote do medicamento, data de início e de suspensão, via de administração, dose diária e indicação terapêutica);
- III. Medicação concomitante;
- IV. Informação sobre a pessoa que sofreu a RAM (iniciais do nome, sexo, data de nascimento, peso e altura);
- V. Dados do notificador (nome, especialidade, local de trabalho, contacto).

As notificações espontâneas permitem a geração de sinais de alerta que serão posteriormente analisados pelas entidades competentes.

A notificação espontânea é um método simples, envolve toda a população, abrange todos os medicamentos comercializados durante todo o seu ciclo de vida, permite identificar RAMs muito raras, não interfere nos hábitos de prescrição e é pouco dispendioso. As principais limitações à efetividade do sistema de notificação espontânea de RAM são a subnotificação, dados incompletos e ausência de *follow-up*, que limitam a avaliação do risco e atrasam a geração do sinal.<sup>25</sup>

### **Subnotificação**

Tal como já foi referido anteriormente, um dos maiores problemas da FV é a subnotificação de RAMs. Esta subnotificação é particularmente preocupante em oncologia, dificultando o trabalho da FV uma vez que as RAMs são muitas vezes confundidas com as condições clínicas do doente. A toxicidade inerente à terapêutica anticancerígena é, muitas das vezes, considerada normal, uma vez que os fármacos sistémicos anticancerígenos possuem praticamente todos uma janela terapêutica muito estreita, apresentando um desafio para a adesão à terapêutica por parte do paciente e levantando preocupações em relação à segurança do medicamento uma vez que existe uma lacuna nos conhecimentos sobre toxicidade por parte dos doentes.<sup>26</sup>

A subnotificação de RAMs pode chegar a valores a rondar os 90% podendo assim adiar a identificação de problemas de segurança do fármaco.<sup>27</sup>

As atitudes dos profissionais de saúde e o seu nível de conhecimento sobre FV são condições fundamentais e de extrema importância para motivar notificações espontâneas.<sup>11</sup>

As principais causas que levam a subnotificação são: a falta de conhecimento sobre a importância de notificar e como fazê-lo, não adesão ao relato devido ao tempo consumido para preencher a ficha de notificação; ausência de retorno da informação analisada e recomendação; preocupação dos profissionais da saúde com a quebra da confidencialidade das informações; falta de perceção e compreensão dos incidentes; ausência de tradição dos profissionais de saúde em notificar e receio de punições.<sup>28</sup>

### **Classificação das RAMs**

É importante perceber que as RAMs podem ser classificadas como: graves, ou seja, RAM que causam morte, põe a vida em risco, motiva ou prolonga hospitalização, resulta em

incapacidade persistente ou significativa e/ou causa anomalia congénita ou malformação ou podem ser classificadas como RAM inesperada: qualquer reação adversa não referida no RCM ou outras como: ausência de eficácia, interações medicamentosas e todas as RAM nos medicamentos de AIM recentes (<2anos) tal como referido anteriormente, estes medicamentos são identificados pelo triângulo preto invertido.<sup>25</sup>

### **Grau de Probabilidade de RAM**

Não existe um padrão específico para avaliar a causalidade, a categorização das relações causais entre um fármaco e as suspeitas de reações adversas variam com a escala adotada. Para avaliar a probabilidade das RAMs existem diversos métodos, como por exemplo o Algoritmo de Naranjo.<sup>29</sup> Em Portugal o mais utilizado é o método da introspeção global que ao contrário do Algoritmo de Naranjo, que se baseia em 10 perguntas e que no final tem um SCORE que equivale a um nível de causalidade, a introspeção global é uma metodologia mais subjetiva e depende dos critérios clínicos do avaliador.<sup>30</sup>

Depois desta avaliação, a probabilidade de relação causal entre a RAM e o medicamento é classificada de acordo com a escala da OMS em definitiva, provável, possível, improvável, condicional/não classificada ou inclassificável.

Esta Classificação difere da classificação adotada pela União Europeia (UE), que considera apenas 3 categorias de causalidade (A, B, O), poderá ser convertida neste sistema, uma vez que a categoria A do sistema de 21 classificações da EU engloba as RAMs classificadas como definitivas ou prováveis pelo sistema da OMS, a categoria B do sistema da EU coincide com a classificação de possível da OMS e finalmente a classificação O do sistema da EU inclui as RAMs classificadas como condicional/não classificada e não classificáveis da OMS.<sup>18</sup>



Figura 4 - Graus de probabilidade definidos pela OMS.

## Classificação Gravidade

As RAMs notificadas foram avaliadas segundo os seguintes critérios da OMS estabelecidos para RAMs graves definidas como “qualquer ocorrência que resulte em morte, é fatal, requer hospitalização, resulta em deficiência persistente ou significativa ou anomalia congênita ou requer intervenção para prevenir deficiência ou dano permanente.”

## Terminologia

Quando falamos de efeitos adversos uma terminologia padronizada é importante para gestão, notificação e troca de dados para o correto registo de dados de Farmacovigilância.<sup>11</sup>

É também importante a existência de uma linguagem comum de forma a evitar notificações de RAM duplicadas. Para tal existem terminologias aplicadas à FV tal como a terminologia que foi utilizada pra classificar as RAMs referentes à base de dados. A terminologia MedDRA concentra-se na nomenclatura e na classificação patológica clínica dos efeitos adversos, a terminologia MedDRA, se aplicada corretamente, permite relatórios precisos de RAMs.<sup>11</sup>

## **Termos MedDRA**

Um sistema de notificações espontâneas informatizadas é muito útil para a FV, mas requer codificação confiável e reprodutível de RAMs. Esta terminologia foi desenvolvida pela *International Conference on Harmonisation (ICH)* para padronizar, a nível nacional e internacional, o sistema de classificação de reações adversas.

O objetivo do MedDRA é fornecer uma classificação aprovada internacionalmente para comunicação eficiente de dados de RAM entre países. MedDRA possui muitos mais termos específicos que os tradicionais dicionários.

Os termos MedDRA são organizados em cinco níveis: classe de sistema de órgãos (SOC), alto termos de grupo de nível (HLGTs), termos de alto nível (HLTs), termos preferenciais (PTs) e termos de baixo nível (LLTs). Embora os termos possam pertencer a diferentes SOCs, nenhum PT é relacionado a mais de um HLT no mesmo SOC. Esta propriedade hierárquica garante que os termos não podem ser contados duas vezes em estudos estatísticos, embora não permitir agrupamento semântico apropriado de PTs. Para este propósito, pesquisa especial categorias (SSCs) [coleções de PTs montadas a partir de vários SOCs] foram introduzidos no MedDRA para agrupar termos com significados semelhantes.<sup>31</sup>

Os medicamentos são classificados pela Classificação ATC uma das classificações mais utilizadas internacionalmente para classificar as moléculas com ação terapêutica, sendo o sistema de classificação adotado pela OMS.<sup>18</sup>

## **Análise de dados**

Após esta pesquisa e introdução faz então sentido estudar as RAMs dos antineoplásicos de forma a entender a sua incidência para melhorar o atendimento a estes doentes ou até mesmo evitar certas RAMs. Um total de 157 pacientes com cancro foram monitorizados por suspeita de RAMs durante o curso da quimioterapia. Os eventos clínicos foram registados e analisados em relação aos dados demográficos, detalhes dos medicamentos e gravidade das Reações adversas nos pacientes.

## **Recolha e Tratamento de Dados**

Os dados analisados foram recolhidos da base de dados de notificação de RAM da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) referentes aos concelhos de Aveiro (1) Coimbra (111), Espinho (1), Figueira da Foz (8), Leiria (10), e Santa Maria da Feira (26). Os dados incluídos na base de dados cedida foram obtidos através de notificações espontâneas de RAMs de antineoplásicos no período temporal entre 1 de janeiro de 2018(01/01/2018) a 31 de

dezembro de 2020(31/12/2020). Os eventos clínicos foram registados e analisados em relação aos dados demográficos, detalhes dos medicamentos e gravidade das Reações adversas nos pacientes.

Os dados foram exportados de um documento em Excel. Os medicamentos suspeitos foram classificados por ATC e DCI.

### Discussão base de dados

Estão registados na base de dados 157 casos de RAMs descritos por vários tipos de profissionais de saúde (farmacêutico hospitalar, médico, enfermeiro) mas também pelo utente/não profissional de saúde.

De notar que, a maioria dos notificantes são profissionais de saúde: 72 médicos (45,8%) seguido dos farmacêuticos 49 (31,2%) e por último, enfermeiros com um total de 33 notificações (21,0%).

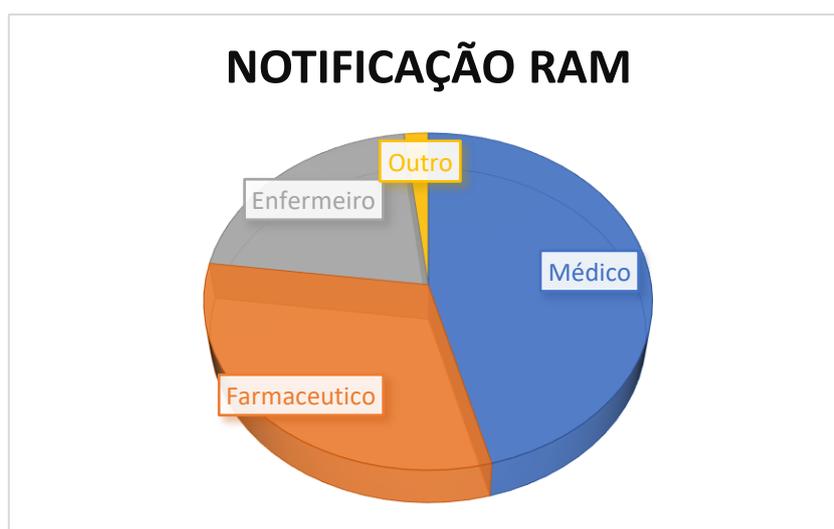
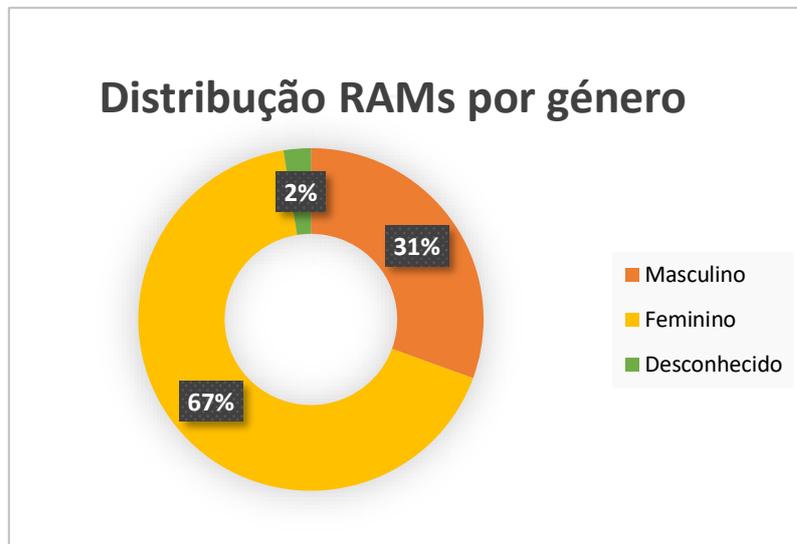


Figura 5 - Notificadores de RAMs.

As áreas de especialidade também são diversas tais como oncologia, obstetrícia, radioterapia, cirurgia geral, hematologia clínica e neurologia.

As RAMs notificadas atingem ambos os sexos numa percentagem que atinge cerca de 31% dos indivíduos do género masculino e 67% do género feminino tal como demonstrado no Gráfico da Figura 6.



**Figura 6** - Distribuição RAM por género.

O antineoplásico com maior percentagem de notificações é Goserrelina, 33 num total de 157 notificações, com a totalidade das notificações a ser considerada clinicamente importante, sendo a RAM mais comum a dor no local de injeção associada a complicação relacionada com a inserção de implante de Goserrelina, esta encontra-se indicada para controlo do cancro da próstata passível de manipulação hormonal e controlo do cancro da mama também ele passível de manipulação hormonal, em mulheres em pré e peri menopausa.<sup>32</sup>

Seguido do antineoplásico Temozolomida com 19 notificações, é utilizado em doentes adultos com glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado, concomitantemente com radioterapia e, subsequentemente, como tratamento em monoterapia e em crianças a partir dos três anos, adolescentes e doentes adultos com glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, que demonstre progressão ou recorrência após uma terapêutica padrão.<sup>33</sup>

As RAMs mais comuns foram trombocitopenia, anemia, neutropenia febril consideradas frequentes e pancitopenia considerada pouco frequente ainda assim mencionada no RCM do fármaco.

O terceiro antineoplásico com maior número de notificações é o Imatinib indicado para a Leucemia Mieloide Crónica (LMC) com 12 notificações cuja gravidade varia entre clinicamente importante a incapacidade, sendo as reações adversas mais documentadas eritema, vômitos, distúrbios gastro intestinais, diarreia e um caso documentado de edema generalizado considerado incapacitante pelo doente. O Imatinib encontra-se na lista da EMA para medicamento sujeito a monitorização adicional.<sup>34</sup>

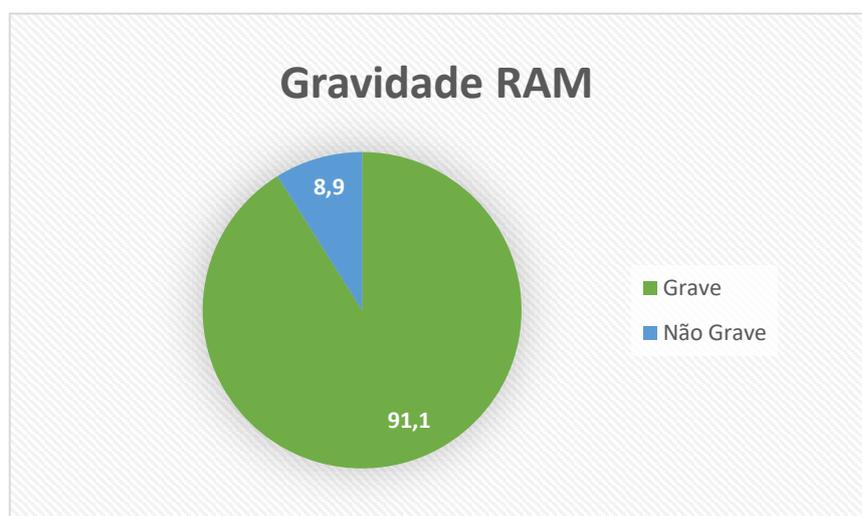
O antineoplásico Oxaliplatina, também ele muito notificado, somando um total de 11 notificações indicado para o tratamento do cancro do colon retal e adenocarcinoma do colon e ainda importante denotar uma notificação da associação da Oxaliplatina a folinato de cálcio.

As RAMs descritas encontram-se todas classificadas como clinicamente importantes e variam entre febre, tremores, irritação da pele e vermelhidão no local de injeção, eritema palmar, desconforto na garganta a reação anafilática ao DCI. Todas as RAMs notificadas em relação à Oxaliplatina evoluíram para cura.

Quase todos os antineoplásicos foram utilizados em monoterapia com a exceção da associação Docetaxel, Transtuzumab e Pertuzumab.

Uma das razões pela qual é tão importante o registo de RAMs deve-se ao facto de poder encontrar RAMs raras diferentes daquelas que estão documentadas. Das 157 notificações, 5 delas resultaram em morte, 2 delas associadas à Temozolomida, que é o segundo antineoplásico com maior número de notificações num universo de 157 amostras e 22 delas implicaram risco de vida, 12 delas associadas também à Temozolomida.

Das 157 notificações documentadas em relação à gravidade, 14 foram classificadas como não graves e 143 classificadas como graves correspondendo as não graves a apenas 8,9% e as graves correspondem à grande maioria com um total de 91,1%.

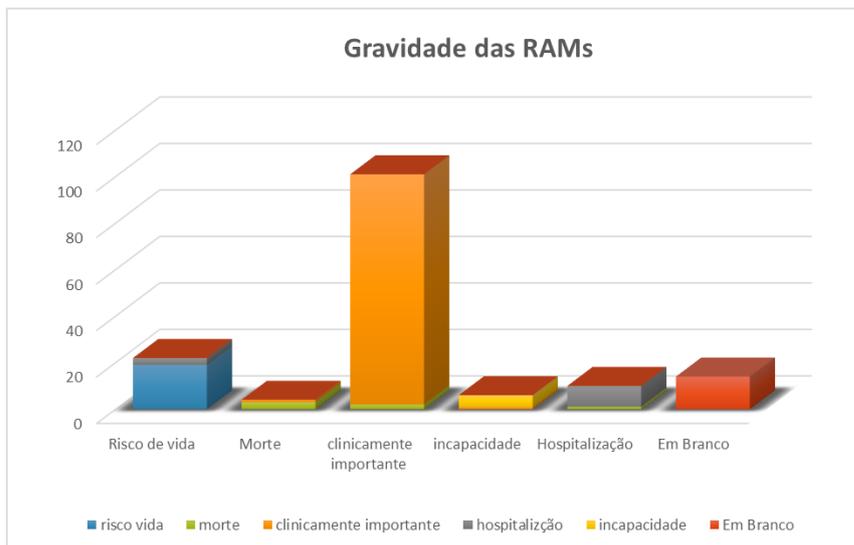


**Figura 7** - Gráfico Gravidade de RAMs.

### **Critérios de Gravidade da base de dados**

Em relação aos critérios de gravidade a maioria foi classificada como clinicamente importante com um total de 101 notificações, 2 delas resultando em morte, seguindo-se de risco de vida com 22 classificações, 3 das quais resultando também em hospitalização, ainda 10

hospitalizações resultando em 1 morte, 6 RAMs consideradas incapacitantes sendo 1 delas também clinicamente importante e por fim morte conta com 4 notificações sendo 1 delas também considerada clinicamente importante. Temos ainda 14 RAMs em não classificadas/em branco perfazendo o total de 157 notificações.



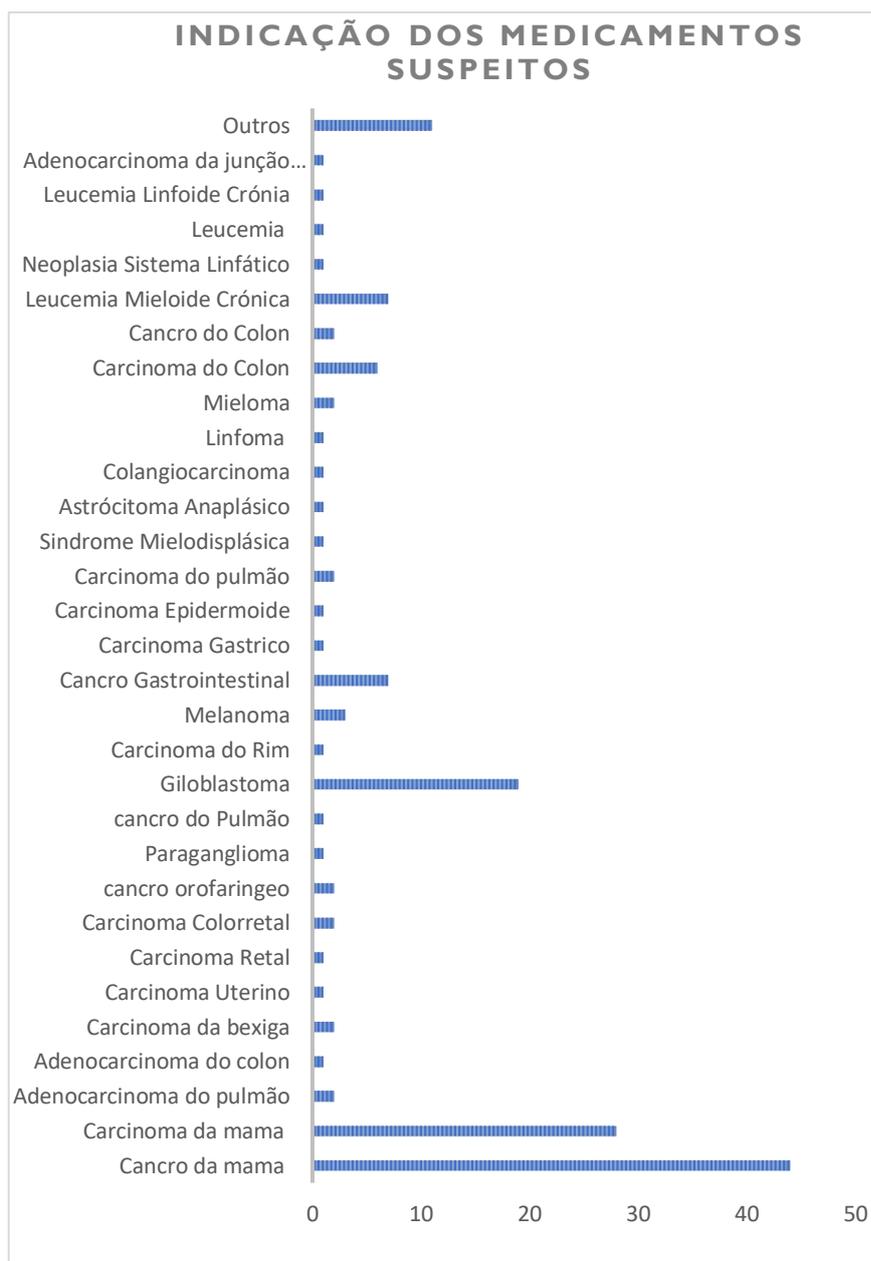
**Figura 8** - Gráfico Critérios gravidade de RAMs.

Num universo de 157 notificações baseado nos termos SOC *general disorders and administration condition* é o mais relatado com um total de 43 (27%) seguindo-se de *skin and subcutaneous disorders* com 33 (21%), *gastrointestinal disorders* com 26 notificações (17%), *blood and lymphatic disorders* 25 (16%), *vascular disorders* e *nervous system disorders* ambas com 5 e 4 notificações respetivamente representando ambas 5%, 3 das notificações não foi atribuído qualquer termo SOC sendo por isso consideradas *not established* como pode ser observado na Tabela I.

**Tabela I**-RAMs Notificadas de acordo com os termos System Organ Class (SOC) do dicionário MedDRA

(Classificação SOC)	N	(%)
Blood and Lymphatic System	25	(16%)
Cardiac Disorder	2	(1%)
Endocrine Disorder	2	(1%)
Eye Disorder	1	(1%)
Gastrointestinal Disorder	26	(17%)
General Disorders and Administration Condition	43	(27%)
Hepatobiliary Disorders	3	(2%)
Immune System Disorders	3	(2%)
Infection and Infestations	3	(2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	1	(1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1	(1%)
Nervous System Disorders	4	(3%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2	(1%)
Skin and Subcutaneous Disorders	33	(21%)
Vascular Disorders	5	(3%)
Not Established	3	(2%)
<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>(100%)</b>

## Indicação dos antineoplásicos



**Figura 9** - Indicação dos antineoplásicos notificados.

Em relação às indicações dos antineoplásicos, o cancro mais notificado em relação a RAMs foi o cancro da mama com 44 notificações seguido do carcinoma da mama com um total de 28 o que é congruente com o antineoplásico mais notificado Gosserrelina indicado para o controlo do cancro da mama.

Posteriormente surge o glioblastoma com 19 notificações de RAM, também expectável aparecer como um dos cancros mais notificados uma vez que o segundo antineoplásico que mais aparece nos notificados em relação a RAMs é Temozolomida que está indicado para o glioblastoma.

É ainda importante mencionar o cancro do estomago notificado 7 vezes, carcinoma do colon com 6 notificações e leucemia mieloide crónica com 5 notificações de RAM.

### O farmacêutico como notificador

O farmacêutico é uma peça fundamental e parte ativa da farmacovigilância uma vez que é considerado o profissional do medicamento e por isso, possui os conhecimentos técnicos e fundamentais para a identificação de possíveis efeitos adversos. É por isso de extrema importância que o farmacêutico seja o profissional de excelência a reconhecer e identificar RAMs.

Das 157 notificações 49 foram notificadas por farmacêuticos, o que corresponde a 31% do total de notificações correspondendo à segunda classe que mais notificou uma RAM.

Dessas 49 notificações 46 foram consideradas graves (93,8%) e as restantes 3 classificadas como não graves (6,2%) demonstrando a tendência de notificação recair sobre as RAMs graves. As 49 notificações corresponderam a 134 reações adversas suspeitas documentadas tal como pode ser observado na tabela seguinte.

**Tabela 2** - Classificação RAMs em relação à gravidade.

Gravidade	Definitiva	Provável	Possível	Improvável	Não Classificável	Total(n)
<b>Grave (46)</b>	75	15	26	4	11	131
<b>Não Grave (3)</b>	-	-	6	-	-	6
						137

**Nota:** n corresponde ao número total de reações adversas medicamentosas suspeitas documentadas (137) sendo que o número de notificações corresponde à soma das graves com as não graves (49)

A RAM mais descrita pelo farmacêutico é referente ao antineoplásico Goserrelina com um total de 25 notificações e 50 reações documentadas tais como: dor no local de injeção e complicações durante a inserção do implante. Todas as RAMs foram classificadas como definitivas em relação à sua causalidade.

O segundo antineoplásico que obteve maior número de notificações por parte do farmacêutico é referente ao Imatinib com 11 notificações 2 das quais consideradas não graves, com um total de 54 RAMs descritas.

O terceiro antineoplásico é a oxaliplatina com 4 notificações e 9 RAMs associadas.

Trastuzumab conta com 2 notificações e seguem-se Everolimus, Cetuximab, Cisplatina e Exemestano que contam com 1 notificação cada.

No que é referente à gravidade das RAMs notificadas pelos farmacêuticos, a sua grande maioria foi classificada como clinicamente importante 42 num total de 49 correspondendo assim a 85,7% das RAMs; 3 (6,1%) definidas como incapacidade; 1 (2%) como risco de vida e 3 (6,1%) das notificações foram deixadas em branco.

Em relação aos termos SOC, como demonstrado na Tabela 3, a classe mais notificada foram as *General disorders and Administration site conditions* com 29 notificações representando a maioria das notificações (59,2%).

**Tabela 3** - Classificação SOC de RAMs notificadas por farmacêuticos.

<i>System Organ Class (SOC)</i>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Eye Disorder</i>	1	2,0%
<i>Gastrointestinaal Disorders</i>	9	18,4%
<i>General Disorders and Administration site Condition</i>	29	59,2%
<i>Nervous System Disorders</i>	2	4,1%
<i>Skin and Subcutaneous Disorder</i>	7	14,3%
<i>Vascular Disorder</i>	1	2,0%
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

Estes dados são referentes a dois anos de notificações, demonstrando que assim um valor pouco significativo de notificações de antineoplásicos, seria de esperar mais notificações principalmente neste tipo de grupo farmacológico demonstrando assim a necessidade de educar os profissionais de saúde para a importância de notificar RAMs, principalmente o farmacêutico que como profissional do medicamento devem estar atentos e participar ativamente na notificação de qualquer RAM e educar os pacientes para a importância de informar da mesma.

## Conclusão

A análise de RAMs associadas a neoplasias, mais precisamente à utilização de antineoplásicos em contexto de quimioterapia em ambiente hospitalar oferece uma visão sobre a causalidade, gravidade e evitabilidade de determinadas reações antes da quimioterapia em pacientes com cancro. Este estudo tem como objetivo fornecer uma melhor perceção da importância da FV na prática clínica incidindo particularmente na terapêutica antineoplásica, fornecendo uma visão do medicamento numa fase pós comercialização uma vez que os estudos clínicos não são suficientes para prever todas as possíveis ocorrências de RAMs.

Este tipo de estudo é de grande utilidade para entender a frequência da ocorrência de reações adversas e categorizar a magnitude das mesmas de modo que melhor se possa monitorizar a utilização dos fármacos antineoplásicos nas terapias anticancerígenas no futuro, tirando partido da Farmacovigilância para uma significativa melhoria do bem-estar do doente durante os procedimentos necessários.

Alguns estudos confirmaram a notificação espontânea como sendo uma das principais fontes de informação utilizada pelas autoridades reguladoras sobre a geração de alertas de segurança de medicamentos que levam a reavaliações da relação benefício/risco, confirmando assim o valor do método na deteção de RAMs desconhecidas.<sup>35</sup>

Esta análise destaca o importante papel da monitorização como uma ferramenta importante para uma deteção precoce, avaliação e gestão oportuna de RAMs em pacientes com cancro em regime de quimioterapia.<sup>3</sup> Das RAMs observadas podemos considerar que algumas das descritas podiam ser evitáveis.

A deteção de RAMs, sejam elas graves ou não, proporciona informações importantes acerca do perfil de segurança do fármaco.

É cada vez mais importante sensibilizar e educar não só profissionais de saúde, mas também a população em geral para a importância de notificar RAMs, pois é apenas através deste processo que se torna possível entender as verdadeiras repercussões do fármaco, a notificação de uma única RAM pode ser o suficiente para alertar para um problema de segurança do fármaco levando a uma avaliação de risco do medicamento que poderá ter repercussões para a sua utilização no futuro. Notificar uma RAM é contribuir para o desenvolvimento terapêutico e, simultaneamente, para a saúde pública.

Notificar uma RAM pode, de facto, salvar vidas.

## **Limitações e Perspetivas Futuras**

Apesar da evolução positiva no número de notificações de RAMs, continuam a existir problemas tais como a existência de subnotificações, ausência de *follow-up*, a ausência de dados completos ou atraso na notificação. O escasso número de recursos literários e estudos referentes a RAMs, principalmente no contexto da quimioterapia, são uma desvantagem para a evolução do trabalho da FV.

É indiscutível a mortalidade provocada pelo cancro e da falta de opções terapêuticas disponíveis para o seu tratamento. A FV deve ser vista como uma ciência aliada e de extrema importância para melhorar as condições referentes ao bem-estar do paciente, contribuído de forma indubitável para o sucesso da quimioterapia de modo a evitar repetição de ciclos da mesma e até mesmo interrupções da terapêutica.

## Bibliografia

1. Lorenzi MC. *FARMACOVIGILÂNCIA: CONCEITO MODERNO DE UMA ANTIGA NECESSIDADE PHARMACOVIGILANCE: A NEW CONCEPT OF AN OLD NEED.*
2. Mota DM, Kuchenbecker R de S. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: Uma incursão teórica. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* (2017);20(3):475-486. doi:10.1590/1980-5497201700030010
3. Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, Nongkynrih BS. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* (2017);8(2):61-66. doi:10.1177/2042098616672572
4. Ana Moreira, Alexandra Pego, Fátima Bragança JC. 25 Anos do SNF: principais resultados. *Farmacovigilância em Portugal 25 +.* (2018);22.
5. Mota DM, Kuchenbecker R de S. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: Uma incursão teórica. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* (2017);20(3):475-486. doi:10.1590/1980-5497201700030010
6. WHO. Safety of Medicines - A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. s.l. : World Health Organization, (2002).
7. Burdick E, Seger DL, Ph R, et al. Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *New England Journal of Medicine.* (2003);349(3):303-305. doi:10.1056/nejm200307173490319
8. Mendes D, Rigueiro G, Silva RS, et al. Intensive safety monitoring program of antineoplastic medicines: A pilot study in a Portuguese oncology hospital. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* (2020);26(1):133-140.
9. Pearce A, Haas M, Viney R, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. *PLoS One* (2017).
10. Härmark, L., Lie-Kwie, M., Berm, L., de Gier, H. & van Grootheest, K. (2013) Motivos do paciente para participar da vigilância pós-comercialização ativa. *Farmacoepidemiologia e Segurança de Medicamentos.*
11. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy.* (2018);40(4):832-841. doi:10.1007/s11096-018-0706-9.

12. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176 de 30 de agosto de 2006. *Diário da República*. Published (2006): I-250. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
13. Tuccori M, Montagnani S, Capogrosso-Sansone A, et al. Adverse reactions to oncologic drugs: Spontaneous reporting and signal detection. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. (2014);8(1):61-75. doi:10.1586/17512433.2015.974555
14. Definição Cancro [Consultado a 20 agosto de 2021] disponível em: <https://ron.min-saude.pt/pt/tumor/cancro/>
15. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in (2006). *Annals of Oncology*. 2007;18(3):581-592. doi:10.1093/annonc/mdl498
16. Araújo A, Barata F, Barroso S, et al. Cost of cancer care in Portugal. *Acta medica portuguesa*. (2009);22(5):525-52536. doi:10.20344/amp.1721
17. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema português de farmacovigilância. *Acta Medica Portuguesa*. (2012);25(4):241-249.
18. Silva JC da, Soares M, Martins S. Reações Adversas a Medicamentos-Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG).
19. INFARMED-Portal RAM [Consultado a 20 agosto de 2021] disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM/ANALISE\\_PORTAL\\_RAM/Versao\\_2\\_Relatorio\\_1\\_ano\\_Portal\\_RAM.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ANALISE_PORTAL_RAM/Versao_2_Relatorio_1_ano_Portal_RAM.pdf)
20. Tavares MB, Oliveira JR, Silva VF, Silva Junior GB, Bendicho MT, Xavier RMF. Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. *Brazilian Journal of Health Review*. (2020);3(2). doi:10.34119/bjhrv3n2-083
21. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: Do they matter to you? *Supportive Care in Cancer*. (2004);12(9):626-633. doi:10.1007/s00520-004-0622-5
22. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. (2017);109(11):1-5. doi:10.1093/jnci/djx187
23. GVP Module VI. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1).

- EMA/873138/2011 Rev 1\*. (2014);(September 2014). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WCO0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WCO0b01ac058058f32c)
24. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: Methods, recent developments and future perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology*. (2008);64(8):743-752. doi:10.1007/s00228-008-0475-9
  25. Marquez S. Notificação espontânea de reações adversas a medicamentos pelos enfermeiros. Published (2014).
  26. Battis B, Clifford L, Huq M, Pejoro E, Mambourg S. The impacts of a pharmacist-managed outpatient clinic and chemotherapy- directed electronic order sets for monitoring oral chemotherapy. (2016);119. doi:10.1177/1078155216672314
  27. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Safety*. (2009);32(1):19-31. doi:10.2165/00002018-200932010-00002
  28. Capucho HC. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da Rede Sentinela. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. (2011);2(2):26-30.
  29. Kumar R, Singh S, Arora S, Bhati S. Adverse Drug Reactions: a Comprehensive Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. (2018);8(1):103-107. doi:10.22270/jddt.v8i1.1658
  30. Lisboa U de. Ana Teresa dos Santos Vitória Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (2017).
  31. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louët A, le Beller C, Venot A, Jaulent MC. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Safety*. (2005);28(1):19-34. doi:10.2165/00002018-200528010-00002
  32. RCM - Gossereлина. [Consultado a 25 agosto de 2021] disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
  33. RCM -Temezolomida. [Consultado a 25 agosto de 2021] disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temozolomide-accord-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temozolomide-accord-epar-product-information_pt.pdf)
  34. RCM-Imatinib. [Consultado a 25 agosto de 2021] disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pt.pdf)

35. Batel-marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. Outcomes From the First 6 Years of Operation of the Central Portugal Pharmacovigilance Unit. (2016);00(00):1-7.