



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Verónica da Silva Resende

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Evolução do Sistema de Farmacovigilância Português” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rico, da Dra. Márcia Silva e do Professor Doutor Francisco 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 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Verónica da Silva Resende

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Evolução do Sistema de Farmacovigilância Português” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Rico, da Dra. Márcia Silva e do Professor Doutor Francisco 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 2022

Eu, Verónica da Silva Resende, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016242207, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Evolução do Sistema de Farmacovigilância Português" 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, 1 de setembro de 2022.

Verónica da Silva Resende

(Verónica da Silva Resende)

Agradecimentos

À minha família. Aos meus pais, em primeiro lugar, obrigada por todos os esforços para me proporcionarem sempre o melhor e por me apoiarem sempre. Aos meus irmãos, por todo o apoio e por serem um exemplo. Aos meus avós e à restante família, pelas palavras de incentivo e pela preocupação.

Aos meus amigos de sempre, obrigada por estarem presentes em todas as etapas da minha vida, pelo apoio em todas as decisões e pela cumplicidade.

Às amigas que se criaram, tornámos Coimbra na nossa casa, obrigada pela amizade e por todos os momentos partilhados.

Ao André, por ter sempre a solução e por acreditar em mim. Obrigada por estares sempre do meu lado.

Ao Professor Doutor Francisco Batel-Marques, pela orientação na elaboração desta monografia.

À Dra. Ana Rico e à equipa técnica da Farmácia Central, pelos ensinamentos e compreensão.

À Dra. Márcia Silva e a toda a equipa da DGRM, ao INFARMED, I.P. e às minhas colegas de estágio, pela experiência valiosa que me proporcionaram e por todo o conhecimento partilhado.

A todos, muito obrigada!

Índice

Parte I- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Nota Introdutória.....	9
2. Análise SWOT	10
2.1 Pontos Fortes.....	10
2.2 Pontos Fracos.....	11
2.3 Oportunidades	12
2.4 Ameaças.....	12
3. Considerações Finais	13
4. Casos Práticos.....	14
4.1 Laxantes de contacto.....	14
4.2 Contraceção oral de emergência (COE).....	14
4.3 Antibióticos.....	15
4.4 Congestão nasal e odinofagia.....	15
4.5 Desconforto gastrointestinal	16
Referências Bibliográficas	17

Parte II- Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas	19
1. Nota Introdutória.....	20
2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	20
3. Direção de Gestão de Risco de Medicamentos- DGRM	21
4. Análise SWOT	22
4.1 Pontos Fortes.....	22
4.2 Pontos Fracos.....	23
4.3 Oportunidades	24
4.4 Ameaças.....	25
5. Considerações Finais	26
Referências Bibliográficas	27
Anexos	28

Parte III- Monografia "Evolução do Sistema de Farmacovigilância Português"

Lista de Abreviaturas	30
Resumo	31
Abstract	32

1. Introdução.....	33
2. Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	35
2.1 Criação, desenvolvimento e harmonização com a UE.....	35
2.2 Nova Legislação de FV	38
2.3 Sistemas de informação e notificadores	39
2.4 Unidades Regionais de Farmacovigilância	43
3. Vantagens e desvantagens da notificação espontânea	45
4. Desempenho do SNF em contexto de pandemia.....	48
5. Conclusões	51
Referências Bibliográficas	52
Anexos	58

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Central

Sob orientação da Dra. Ana Maria Martins Rico

Lista de Abreviaturas

DCI Denominação Comum Internacional

FC Farmácia Central

FFUC Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) termina com a aplicação dos conhecimentos adquiridos no contexto de estágio curricular. Realizei o estágio curricular em Farmácia Comunitária no período de 10 de janeiro a 30 de abril (670 horas), na Farmácia Central (FC), em Coimbra, sob a orientação da Dra. Ana Maria Rico, Diretora Técnica da farmácia.

A área da farmácia comunitária é a profissão mais conhecida do setor farmacêutico devido ao contacto direto com a população, onde existe uma intervenção ativa, autónoma e de enorme responsabilidade, que deve ser adaptada às necessidades da comunidade onde está inserida (1).

Dado o fácil acesso à farmácia, a par com a confiança nos profissionais de saúde, é este o primeiro local a que a população se dirige quando precisa de cuidados de saúde e de aconselhamento, sendo evidente que o farmacêutico para além do especialista do medicamento, tem para além disso, um papel importantíssimo como agente de promoção de saúde pública e do bem-estar da população ao exercer serviços diferenciados focados no doente. Deve contribuir ainda para a literacia em saúde e consciencialização do uso racional do medicamento (2).

O estágio curricular é o contacto mais próximo com a realidade da profissão farmacêutica. Onde me foi permitido consolidar e aplicar os conhecimentos que adquiri durante a minha formação académica, não ficando por aqui, desenvolvi novas competências, tanto técnicas como pessoais, que me foram transmitidas pela experiência e profissionalismo de todos os meus colegas.

Pretendo apresentar o relatório de estágio com base numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), ao fazer uma análise e avaliação dos pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*) (relativamente ao ambiente interno), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) (relativamente ao ambiente externo).

I. Análise SWOT

Tabela I- Representação gráfica da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado na Farmácia Central

Pontos Fortes (S)	Pontos Fracos (W)
<ul style="list-style-type: none">• Armazenamento por classe terapêutica• Autonomia• Espírito de entre ajuda• Localização da farmácia	<ul style="list-style-type: none">• Ruído• Número de estagiários• Erros e falhas de <i>stock</i>
Oportunidades (O)	Ameaças (T)
<ul style="list-style-type: none">• Formações• Avaliação de parâmetros bioquímicos	<ul style="list-style-type: none">• Outras farmácias e locais de venda de MNSRM• Requisição indevida de MSRM

1.1 Pontos Fortes

2.1.1 Armazenamento por classe terapêutica

Na FC as formas farmacêuticas orais sólidas encontram-se organizadas por classe terapêutica. Este fator foi, inicialmente, motivo de dificuldade na alocação dos medicamentos e no atendimento, devido à dificuldade em identificar as denominações comuns internacionais (DCI) e nomes comerciais. Apercebi-me de dúvidas que tinha e com a ajuda de toda a equipa rapidamente memorizei os grupos terapêuticos e os nomes dos fármacos.

Considero que este fator foi uma mais-valia, contribuiu para a minha aprendizagem, por agilizar o pensamento entre princípios ativos, marcas e ação terapêutica, dando-nos também confiança no atendimento, devido a sermos capazes de tirar dúvidas, desde cedo, quando confrontados com perguntas dos utentes, o que é muito usual, e pelo facto de visualizarmos os medicamentos para uma patologia específica próximos uns dos outros.

2.1.2 Autonomia

A equipa técnica da FC deu-me sempre autonomia na realização de tarefas. Por não penalizarem os erros, e, pelo contrário, estarem sempre prontos a ajudar, tirar dúvidas e explicar como os corrigir, nunca tive receio de colocar todas as questões que surgiam, o que ajudou a ganhar autonomia e capacidade de resolução de problemas.

2.1.3 Espírito entre ajuda

Durante cerca de dois meses fui a única estagiária na FC. Acredito que foi importante e benéfico porque à medida que aprendia cada tarefa, era-me permitida a repetição da mesma,

o que contribuiu para aumentar confiança, quer em atividades de *backoffice* quer no atendimento.

Contudo, com a vinda de uma colega do MICF, achei que a divisão de responsabilidades e o espírito de entre ajuda foram também fatores positivos que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal.

2.1.4 Localização da farmácia e clientes

A FC localiza-se na baixa da cidade, na Rua da Sofia (Património Mundial da Unesco), perto de transportes e sítios históricos. Para além de ser uma zona turística, é o local de residência de uma grande parte dos utentes da FC, sendo, na maioria, idosos com terapêuticas concomitantes, o que resulta num acompanhamento e fidelização de vários utentes.

1.2 Pontos Fracos

2.2.1 Ruído

A localização da farmácia é, por um lado, benéfica, por outro, apresenta elevado trânsito durante o dia e, a acrescentar, no período de estágio foram realizadas obras nos prédios próximos. Isto afetou o atendimento ao público ao não ser possível, muitas vezes, ouvir o utente, dificultando a compreensão tanto do nosso lado como do deles. Claramente isto foi um ponto negativo ao causar desconforto ao utente por ter de se repetir.

2.2.2 Número de estagiários

No quarto e último mês de estágio passámos a ser três estagiárias. Aponto como ponto negativo tendo em conta que a FC é uma farmácia pequena e assim, para haver rotatividade de tarefas, com mais uma colega, não pude repetir tantas vezes as tarefas, tanto no atendimento como no *backoffice*. Assim, considero que o número de estagiários em cada farmácia deve ser sempre adequado ao seu tamanho e afluência de clientes. Este problema foi ainda agravado por momentos de movimento reduzido na FC.

2.2.3 Erros e falhas de stock

A frequente falha no *stock* de alguns medicamentos criou, por vezes, dificuldade em responder às necessidades dos utentes. Para além disso, aconteceu, por vezes, o *stock* no sistema informático da FC estar errado. Na maior parte das vezes era possível resolver rapidamente devido à receção bidiária dos vários fornecedores.

1.3 Oportunidades

1.3.1 Formações

Tive a oportunidade de participar em várias formações. Uma delas com uma marca de dermocosmética, que teve impacto no meu interesse e conhecimento pela área, outra sobre um fármaco inovador na área da contraceção de emergência e ainda sobre envelhecimento e suplementação.

1.3.2 Avaliação de parâmetros bioquímicos

Considero que uma oportunidade que temos durante o estágio é a possibilidade de ter um papel ativo na avaliação dos parâmetros bioquímicos da população. Permite-nos conhecer o *background* do utente e também aconselhar consoante os valores que apresentarem, enriquecendo o período de estágio.

1.4 Ameaças

1.4.1 Outras farmácias e locais de venda de MNSRM

Na zona onde está localizada a FC existem 4 farmácias num raio de 200 metros. Existem ainda mais duas próximas desse perímetro e assim sendo é lógica a concorrência. Em adição, numa rua paralela encontra-se um local de venda de MNSRM. A farmácia teve alturas de pouco movimento e considero que este é um fator preponderante, limitando o contacto com um maior número de utentes.

1.4.2 Requisição indevida de MSRM

A requisição indevida de MSRM é uma prática recorrente. O farmacêutico, nestas situações, tem o dever de negar a dispensa do medicamento e, explicar qual é o procedimento correto. Frequentemente, o farmacêutico comunitário é confrontado com o não entendimento da razão de não dispensar, sendo um motivo de desconforto e por ter acontecido várias vezes considerarei como ameaça.

2. Considerações Finais

O estágio curricular na FC proporcionou-me uma visão global de várias tarefas da prática farmacêutica e permitiu que consolidasse os conhecimentos teóricos que adquiri durante o curso.

Considero que o papel do farmacêutico comunitário é de uma importância extrema, tendo um lugar privilegiado para garantir um serviço de confiança e qualidade.

Concluo esta etapa com gratidão à equipa técnica da FC e, consciente de que ganhei competências profissionais e pessoais que me permitirão desempenhar a profissão farmacêutica de forma ativa, contribuindo para a saúde e bem-estar da comunidade.

3. Casos Práticos

4.1 Laxantes de contacto

Utente de 50 anos dirige-se à farmácia devido a obstipação e solicita Dulcolax® (bisacodilo 5mg). Ao questionar a utente em relação ao início do problema esta refere ter começado há três dias e que não é habitual, sendo esse o motivo da sua preocupação.

Pergunto se foi iniciada recentemente alguma terapêutica e se tem algum problema de saúde ou de hipersensibilidade, às duas perguntas a resposta foi negativa.

Explico que o Dulcolax® é um laxante de contacto e o mecanismo de ação, ao estimularem a mucosa intestinal levam ao aumento da secreção de água e eletrólitos e induzem contrações cólicas propagadas. O efeito ocorre de 4 a 12 horas após a toma e por isso deverá tomar à noite. Reforcei a importância das medidas não farmacológicas, como assegurar a hidratação adequada, aumento do consumo de fibras solúveis, a prática de exercício físico regular adequado à sua condição física, a redução do consumo de álcool e cafeína e não ignorar reflexos defecatórios e dedicar tempo à evacuação. Faço o aconselhamento de voltar à farmácia caso o problema não tenha resolução nos próximos dias pois o Dulcolax® não deve ser tomado por mais de 5 a 7 dias consecutivos pois esta classe terapêutica causa habituação e, alerto uma segunda vez sobre a ingestão hídrica (3).

4.2 Contraceção oral de emergência (COE)

Utente de cerca de 25 anos dirige-se à farmácia e solicita a pílula do dia seguinte. A importância de entender o motivo é crucial para assegurarmos a necessidade, eficácia e segurança deste método em cada situação, porém, a utente mostrava-se ansiosa sendo uma preocupação minha fazer um questionário apropriado, mas de uma forma não intrusiva. Assim, depois de questionar a utente, esta revela que se esqueceu das últimas três tomas da pílula e que não foi usado método barreira na relação. Ao perguntar há quanto tempo foi a relação, para perceber se tinha ocorrido há menos de 120 horas e consoante a resposta poder adequar a dispensa, esta indica ter sido há cerca de 24 horas. Questiono sobre a fase do ciclo menstrual em que se encontra e esta revela ter passado uma semana desde o último ciclo. Depois de me assegurar de que a utente não corre o risco de interações medicamentosa com a COE, indico a toma de levonorgestrel 1,5mg (Norlevo®) e alerto que no caso de emese será necessário repetir a toma. Relembro que a COE não é um método barreira regular e sim uma alternativa, devendo assim retomar a contraceção hormonal e utilizar preservativo durante 7 dias. Alerto

para perturbações menstruais que podem surgir, como antecipação ou atraso de 1 a 2 dias e, no caso de atraso superior a 5 dias aconselho à realização de um teste de gravidez (4).

No final do atendimento explico que a COE não é um método 100% eficaz, que o uso de preservativo é importante para prevenir a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, qualquer situação não habitual ou reação adversa deverá ser notificada e por isso poderá contactar a farmácia ou caso se sinta mais confortável poderá fazer a notificação ao SNF.

4.3 Antibióticos

Utente de 60 anos dirige-se à farmácia com receita médica de amoxicilina 1000mg, 12 em 12 horas, durante 8 dias. Indica que noutras situações passadas de toma de antibióticos teve episódios de diarreia e por isso está com receio.

Explico que sintomas gastrointestinais, como é o caso da diarreia, vómitos ou náuseas, são efeitos indesejáveis frequentes deste antibiótico. Por isso, aconselho a toma de Prolif[®], que irá ter ação na reposição da flora intestinal, tratar diarreias agudas e prevenir diarreias associadas a antibióticos. É um liofilizado de *Saccharomyces boulardii*, uma levedura, e por isso não é suscetível à ação antibacteriana do antibiótico.

Aconselho a toma do Prolif[®] duas vezes por dia, aquando do antibiótico e alerta sobre as medidas não farmacológicas, como ingestão de água e evitar alimentos com gordura e bebidas alcoólicas. Caso tenha diarreia durante 3 dias seguidos, fezes com sangue ou muco deverá ligar à Saúde 24 ou comunicar a um médico (5).

4.4 Congestão Nasal e odinofagia

Utente de 40 anos desloca-se à farmácia com queixas de dor de garganta (odinofagia), congestão nasal e dor de cabeça, sintomas que se iniciaram há dois dias. Questionei sobre patologia, como *Diabetes mellitus*, hiperplasia benigna da próstata, hipertensão ou asma, ao qual me é respondido que é diabético.

Assim, para a dor de garganta aconselhei a toma de pastilhas Strepfen[®] sem açúcar de 6 em 6h. A substância ativa é o flurbiprofeno, um anti-inflamatório não esteróide com ação analgésica e anti-inflamatória local (6). Para a congestão nasal recomendei o Sinutab[®] II, um a dois comprimidos de 6 em 6 horas. O Sinutab[®] II contém paracetamol e pseudoefedrina na sua composição. O paracetamol sendo um analgésico vai diminuir a dor de cabeça, que provavelmente estará a ser causada pela congestão nasal. A pseudoefedrina é um

vasoconstritor, irá contribuir para o alívio da pressão sentida pela congestão. Alertei para não ultrapassar os 6 comprimidos de Sinutab® II por dia e caso a situação não melhore em três dias deveria procurar um médico. No final lembrei as medidas não farmacológicas, como a ingestão de líquidos, a elevação da cabeceira da cama e o uso de humidificadores (7).

4.5 Desconforto gastrointestinal

Utente de 27 anos dirige-se à farmácia com queixas de mau estar gastrointestinal, refere ter estado, na noite anterior, com desconforto abdominal, náuseas e vômitos apercebendo-se de dificuldade em digerir as refeições desse dia. Revela que é a segunda vez que se sente assim num período de um mês, e que por isso estava preocupado, não sendo habitual ter estes sintomas. Questiono o utente com várias perguntas e obtenho as seguintes informações: não detetou nenhuma relação com alimento específico, não toma nenhuma medicação, após o vômito sente-se mais aliviado, porém sente também alguma acidez no estômago. Durante a conversa revelou que estas situações acontecem desde que testou positivo para a COVID-19 e que para além disso se sente com menos energia.

Uma vez que as náuseas e os vômitos eram autolimitados, e no momento do atendimento o utente estava a sentir-se apenas mais fraco e com alguma acidez no estômago, aconselhei a toma de Gaviscon Duefet®, que está indicado para tratar sintomas de refluxo gastroesofágico relacionados com acidez, como regurgitação ácida, pirose e indigestão, que ocorram após refeições, devendo tomar uma a duas saquetas após as refeições ou ao deitar (8). Alertei para a importância de um estilo de vida saudável, com prática de exercício físico regular, ingestão hídrica adequada e refeições equilibradas, a evitar alimentos fritos, gorduras, picantes, chocolate, citrinos, gás, álcool ou café e fazer refeições mais pequenas e devagar.

Para além disto, tendo em conta queixas de fadiga, aconselhei a toma de uma cápsula por dia, à refeição, do suplemento alimentar BioActivo Q10, para fornecer energia. Uma cápsula deste suplemento contém 30mg de coenzima Q10, coenzima fundamental para a produção de ATP nas células e reduz o stress oxidativo, e 1,4mg de vitamina B2, que contribui para o metabolismo normal de produção de energia (9). Alertei o utente sobre a necessidade de consultar o médico caso os sintomas de indigestão ocorram nos próximos sete dias, para avaliar a situação clínica.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais. [Acedido a 27 março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 15 de abril de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_443_667_6175988472c14020.pdf
3. Dulcolax[®] - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
4. Norlevo[®] - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. Prolif[®] - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. Strepfen[®] sem açúcar - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
7. Sinutab[®]II - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. Gaviscon Duefet[®] - **Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. Sarmiento, A., Diaz-Castro, J., Pulido-Moran, M., Kajarabille, N., Guisado, R., & Ochoa, J. J. (2016). **Coenzyme Q10 Supplementation and Exercise in Healthy Humans: A Systematic Review**. *Current drug metabolism*, 17(4), 345–358.

Parte II

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

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM)

Sob orientação da Dra. Márcia Silva

Lista de Abreviaturas

ATC *Anatomic Therapeutic Chemical*

DCI Denominação Comum Internacional

DGRM Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

DHPC Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde

EMA Agência Europeia do Medicamento

FFUC Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MMR Medidas de Minimização do Risco

RAM Reação(ões) Adversa(s) Medicamentosa(s)

RPS Relatório Periódico de Segurança

SNF Sistema Nacional de Farmacovigilância

SWOT *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAIM Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

URF Unidade Regional de Farmacovigilância

I. Nota Introdutória

No último semestre do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é dada a oportunidade, a todos os alunos, de realizar estágios adicionais, em diferentes áreas do setor farmacêutico, para além do estágio em farmácia comunitária. Esta oportunidade permite-nos vivenciar as diferentes saídas profissionais que as Ciências Farmacêuticas abrangem. Considero esta possibilidade uma mais-valia, tanto a nível profissional com pessoal, tendo em conta que, como estudantes finalistas, prestes a entrar no mercado de trabalho, temos a opção de expandir as nossas capacidades técnicas e científicas.

Assim, ao chegar a esta etapa, dado que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) nos apresenta a opção de realizar o estágio curricular na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (abreviado por INFARMED, I.P), considerei como oportunidade única. Dada a relevância e o meu interesse pela Farmacovigilância, escolhi integrar a equipa da Direção da Gestão de Risco de Medicamentos (DGRM) durante os 3 meses de estágio, sob a orientação da Dra. Márcia Silva.

Este estágio é o primeiro contacto que temos com a área da farmacovigilância, o que o tornou ainda mais desafiante. A equipa da DGRM deu-me sempre todo o apoio e esclarecimento, dando-me mais confiança e segurança de que esta escolha me proporcionou uma experiência que terá impacto no meu futuro.

O relatório em causa baseia-se numa análise crítica da minha experiência profissional nesta instituição, e das atividades desenvolvidas no decurso do processo, reservando e preservando o código de conduta, atualmente em vigor, respeitando o sigilo e confidencialidade do mesmo. Organizei o relatório de modo a fazer um enquadramento do INFARMED e da DGRM, e uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), por fim, apresento uma nota de conclusão.

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

O Infarmed, com sede em Lisboa, foi fundado em 1993, pelo Decreto-Lei n.º 10/93 de 15 de janeiro, com a designação de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Mais tarde, em 2006, foi aprovado um novo estatuto do medicamento- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, e passa a designar como Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (2). O Infarmed é, segundo o 1º e 2º artigo do Decreto-Lei n.º 46/2012 de 24 de fevereiro, um “instituto público de regime especial, nos termos da lei, integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património

próprio. (...) prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro, (...) com jurisdição sobre todo o território nacional” (3).

A missão desta instituição é a de supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e cidadãos a medicamentos e produtos de saúde seguros, eficazes e com qualidade. Sendo assim, o principal interesse é a promoção da saúde pública. A equipa é constituída pelo Conselho Diretivo, composto pelo Presidente, Vice-presidente e por um Vogal, pelo Conselho Consultivo, Fiscal único, Comissões Técnicas Especializadas, e pelo Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos e Produtos de Saúde. Integra também nove unidades orgânicas com funções de negócio, onde se insere a DGRM e cinco Direções com funções de suporte. Esta informação encontra-se em organograma em anexo (4).

3. Direção de Gestão de Risco de Medicamentos- DGRM

A DGRM é uma das unidades orgânicas com funções de negócio, é dirigida pela Diretora de Direção Dr.^a Márcia Silva que assegura a coordenação da mesma. Tem como principais funções, descritas no artigo 4º do anexo da Portaria n.º 306/2015 de 23 de setembro, a coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), a gestão de sistemas de alertas da União Europeia, a monitorização da segurança dos medicamentos, a promoção e realização de estudos epidemiológicos, a coordenação de unidades de farmacovigilância nacionais, a colaboração com entidades nacionais e internacionais, divulgação da informação, aconselhamento, etc. (5).

A DGRM está dividida em duas equipas, a equipa da Gestão do SNF e Gestão do Sinal, e a equipa da Gestão de Risco e Implementação de Medidas de Minimização do Risco (MMR). Apesar de terem funções distintas, tive a oportunidade de trabalhar com ambas e assim tornar a minha aprendizagem mais abrangente. A equipa da gestão do SNF e da gestão do sinal trabalha maioritariamente com as notificações de reações adversas medicamentosas, inseridas no Portal RAM, articula-se com as dez Unidades Regionais de FV (URF), distribuídas por todo o território nacional, e com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) identifica e gere sinais e elabora circulares informativas. A equipa da Gestão de Risco e Implementação de MMR trabalha com materiais educacionais, comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (DHPC), planos de gestão de risco, relatórios periódicos de segurança (RPS) e estudos de segurança pós autorização (estudos PASS).

4. Análise SWOT

Tabela 2- Representação esquemática da análise SWOT referente ao estágio curricular realizado no Infarmed

Pontos Fortes (S)	Pontos Fracos (W)
<ul style="list-style-type: none">• Organização da equipa e integração na mesma• Plano de formações• Plano de estudos do MICF• Responsabilidade e comunicação	<ul style="list-style-type: none">• Microsoft Excel• Falha plataformas e equipamentos eletrónicos
Oportunidades (O)	Ameaças (T)
<ul style="list-style-type: none">• Desenvolvimento trabalho investigação• Relatórios Mensais de monitorização das URF• Melhoria do inglês técnico-médico científico e competências informáticas• Manhã informativas• Portal RAM	<ul style="list-style-type: none">• Consciência reduzida em relação às notificações de RAM• Formação em falta em relação a PS, URF e TAIM

4.1 Pontos Fortes

4.1.1 Organização da equipa e integração na mesma

A equipa da DGRM foi um ponto forte durante o período de estágio uma vez que se mostraram sempre preocupados em ensinar e em envolver-nos nas suas atividades. Foi sempre notória a preocupação, por parte de todos os elementos, em proporcionarem um estágio enriquecedor e que nos fosse útil no futuro. Desde o início estive sempre à vontade para expor as minhas dúvidas, as quais foram prontamente esclarecidas.

4.1.2 Plano de Formações

Na primeira semana do estágio foi nos enviado o plano de formações. Tivemos formações com cada elemento sobre as tarefas pelas quais é responsável no dia a dia, sendo essa a sua área de especialização. As formações proporcionaram-nos a base teórica necessária para o trabalho posterior, para que nos familiarizássemos com plataformas, termos ou métodos de trabalho e compreendêssemos previamente a atividade prática.

4.1.3 Plano de estudos do MICF

Considerarei que o plano de estudos do MICF me deu conhecimentos de extrema importância, sendo que já estava familiarizada com alguns dos temas abordados no estágio.

As unidades curriculares de Indicação Terapêutica e Farmacologias permitiram participação em discussões com a equipa sobre notificações de reações adversas, contribuindo

com opiniões úteis. Foi ainda útil na introdução de DCIs (denominação comum internacional) de substâncias ativas, e a classificação de ATCs (*Anatomical Therapeutic Chemical*) de medicamentos suspeitos de reações adversas. A plataforma INFOMED, foi utilizada diariamente ao longo do estágio, e graças a ter sido uma ferramenta utilizada durante o curso, não tive qualquer problema, uma vez que o conhecimento com as classes farmacoterapêuticas dos medicamentos e substâncias ativas, tornaram esta atividade mais fácil.

A unidade curricular de Gestão e Garantia da Qualidade foi também benéfica, uma vez que uma das formações foi sobre o Sistema de Gestão da Qualidade e é muito importante no exercício da atividade da equipa da Gestão de Risco e Implementação de MMR.

Considero, ainda, uma mais-valia a unidade de Farmacovigilância e Epidemiologia, responsável por conhecimentos que me deram vantagem, a mim e às minhas colegas da FFUC, no que diz respeito ao aproveitamento e compreensão de todo o estágio, tendo sido vantajosa já ter conhecimentos teóricos para aplicar na prática.

4.1.4 Responsabilidade e Comunicação

Ao trabalhar com a equipa da Gestão do Risco e Implementação de MMR a minha capacidade de responsabilidade e de comunicação foi colocada à prova. Foi nos permitida uma aprendizagem *on job*, que consistiu em ficarmos responsáveis por gerir alterações ou atualizações a materiais educacionais ou DHPC dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM). Assim, estabelecer contacto com TAIM, por troca de e-mails, com pedidos de esclarecimento ou concordâncias e verificar se os processos eram cumpridos foi um ponto forte que me permitiu desenvolver autonomia e confiança. Para além disso, por vezes foi também necessário trocar e-mails com TAIM em relação a notificações de Reações Adversas Medicamentosas (RAM), contribuindo também para treinar a capacidade de comunicação.

4.2 Pontos Fracos

4.2.1 Microsoft Excel

Uma dificuldade de que me apercebi foi o uso do *Microsoft Excel*. Uma vez que durante o meu percurso académico apenas me familiarizei com o *Microsoft Word* e *Power Point*, o *Excel* foi motivo de grande dificuldade para mim. Apesar de reconhecer que tem um valor crucial e permite facilitar e acelerar o trabalho, apenas após estar mais à vontade e ter dedicado tempo a estudar e a aprender com os elementos da equipa que me deram dicas, consegui que me facilitasse o meu dia a dia, tornando-se numa oportunidade.

4.2.2 Falha plataformas e equipamentos eletrônicos

Foi recorrente, durante o estágio, que as plataformas eletrônicas, assim como os aparelhos, não funcionassem de forma adequada. Aconteceu o computador ou a ferramenta em uso desligar-se, o que prejudicava o trabalho em causa. Para além disso, o sistema do Outlook esteve várias vezes em baixo, não permitindo o envio e receção de e-mails.

4.3 Oportunidades

4.3.1 Desenvolvimento do trabalho de investigação

No último mês do estágio foi nos dada a oportunidade de desenvolver um trabalho de investigação. A escolha do tema foi feita em conjunto com a equipa, sendo algo que fizesse sentido no contexto da farmacovigilância e que fosse do nosso interesse. Tendo em conta o tema da minha monografia, achei relevante aprofundar o impacto da pandemia COVID-19 no SNF, e decidi que faria sentido comparar o número de casos de RAM notificados em 2019, 2020 e 2021, para poder concluir quais as alterações sofridas e as características das RAM causadas pelas novas vacinas. Este trabalho criou a necessidade de aprender novas competências sobre esta área.

4.3.2 Relatórios Mensais de Monitorização das URF

A DGRM reúne mensalmente para discutir as notificações de cada URF, sendo que cada elemento está responsável por escrever e analisar em forma de relatório as notificações de um determinado número de URF. Os relatórios são discutidos nessa reunião em equipa. Tive a oportunidade de aprender a elaborar um relatório de monitorização tendo em conta os aspetos relevantes a analisar e a participar numa das reuniões.

4.3.3 Inglês técnico-médico científico e competências informáticas

Duas competências minhas onde notei uma grande melhoria foram o meu conhecimento da língua inglesa e as minhas competências informáticas. As suspeitas de reações adversas notificadas no Portal RAM são introduzidas em inglês, seguindo a terminologia MedDRA, ao inserir notificações na plataforma necessitei de fazer a codificação com o dicionário MedDRA, levando a que aumentasse o meu vocabulário inglês nesta área. Para além disso o artigo em desenvolvimento foi escrito em língua inglesa.

Como referido anteriormente, no início do estágio, as ferramentas e sistemas informáticos causaram-me dificuldade, contudo, com o passar do tempo, após compreender

como se utiliza, tornou-se uma vantagem no meu dia-a-dia. Ainda neste âmbito, a rede interna do Infarmed é a *Intranet* e a troca de *e-mails* é feita via *Outlook*.

As inúmeras funcionalidades do *Excel* e o facto de me ter familiarizado com estas ferramentas forneceu-me conhecimento prévio para o futuro, uma vez que várias entidades as utilizam.

4.3.4 Manhã informativas

O Infarmed organiza as “Manhãs informativas”, sessões de esclarecimento sobre temas pertinentes com o objetivo de explicar assuntos específicos relevantes a profissionais de saúde. No período de estágio tive o privilégio de atender duas Manhãs informativas, uma delas sobre *Real Word Data* e a outra sobre a implementação da ICH E2B (R3) pelos sistemas de farmacovigilância, apresentada pela equipa da DGRM. Nesta última foi também abordada a importância da qualidade da informação na gestão de sinal de segurança.

4.3.5 Portal RAM

O Portal RAM, ao possibilitar-me entrar em contacto com os formulários online para notificações de RAM por profissionais de saúde e utentes (6), permitiu-me compreender todos os campos de uma notificação, assim como a linguagem utilizada. Considero que no futuro, como profissional de saúde, estou capaz de notificar devidamente, e de incentivar utentes e outros profissionais de saúde a utilizar o Portal RAM como principal via de notificação, tendo em conta a importância das notificações de RAM para a saúde pública.

4.4 Ameaças

4.4.1 Consciência reduzida em relação às notificações de RAM

A subnotificação de RAM é, de facto, um problema com que nos deparamos no dia-a-dia. Para além da falta de conhecimento, por parte dos utentes, da importância de notificarem RAM, há também uma baixa taxa no que diz respeito aos Profissionais de Saúde. Ao participar na reunião mensal sobre a monitorização das URF foi visível este problema, sendo que grande parte das URF apresentava um número reduzido de notificações para analisar.

4.4.2 Formação em falta em relação a PS, URF e TAIM

Para além da subnotificação, é importante que as notificações recebidas tenham informação com qualidade e estejam preenchidas corretamente, para permitir que os profissionais que fazem a gestão das mesmas sejam capazes de fazer o seu trabalho. Este

trabalho era por vezes comprometido e atrasado, pela necessidade de pedidos de esclarecimento que seriam evitáveis com um aumento da formação nos profissionais de saúde, URF e TAIM.

5. Considerações Finais

Considero que o estágio em análise foi uma experiência única e que me proporcionou competências profissionais e pessoais positivas. Posso concluir que me enriqueceu, como futura profissional, ter tido contacto com diversos profissionais extremamente competentes, com quem aprendi todos os dias e a quem dou valor pelo trabalho realizado.

Compreendi e assisti de perto à abrangência das Ciências Farmacêuticas, o que contribuiu para que a minha visão sobre esta área se tornasse muito mais ampla. Como futura farmacêutica, procuro manter-me sempre atualizada com base em fontes fidedignas para que o meu contributo para a saúde pública seja o melhor possível.

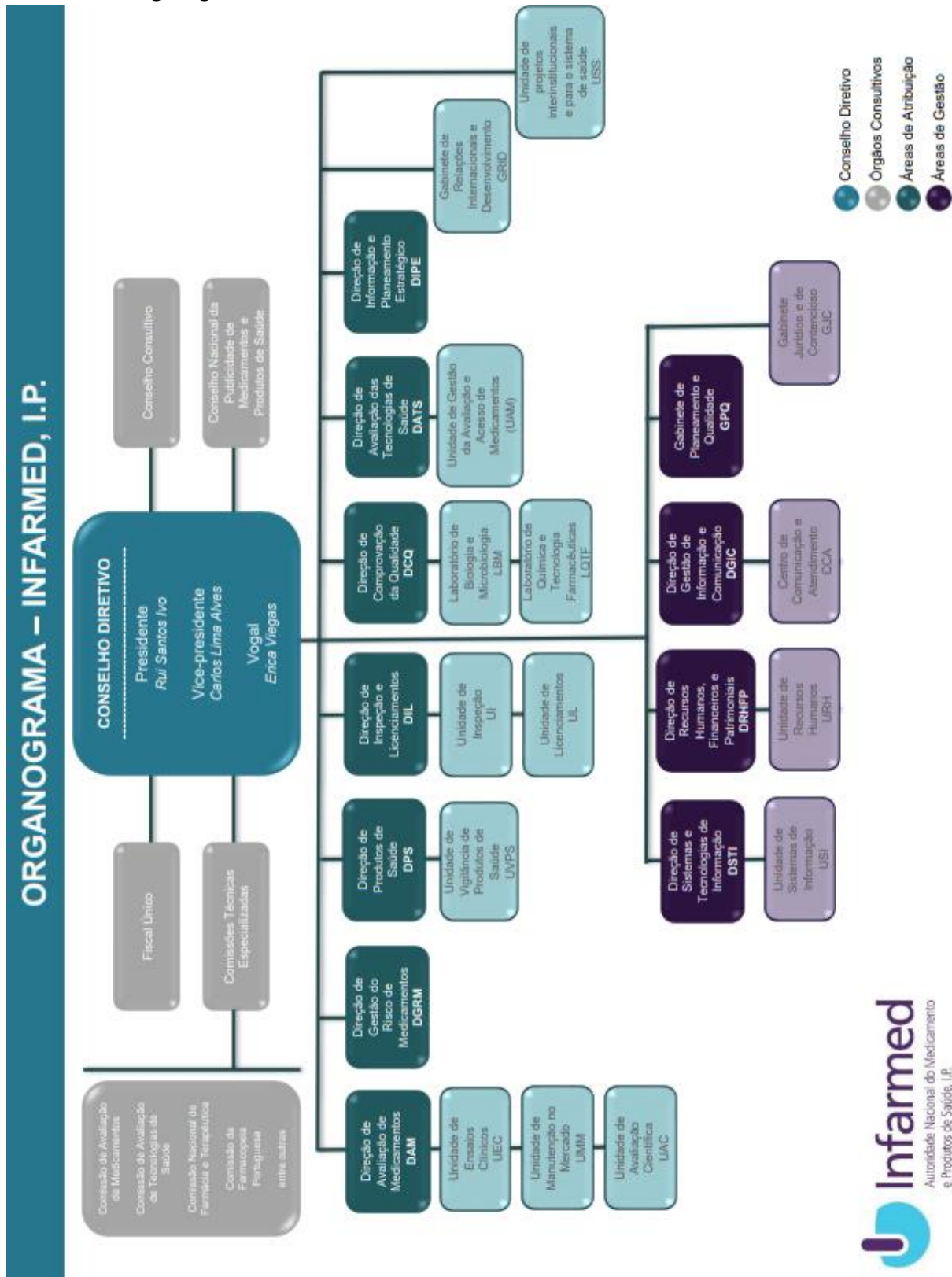
No âmbito da Farmacovigilância, concluo que é uma ciência de valor extremo e que merece um maior investimento na formação e promoção, uma vez que, os medicamentos, após entrada no mercado, podem gerar sinais de segurança que têm de ser detetados e avaliados. O trabalho em equipa, não só dentro da DGRM, mas em conjunto com as URF e em articulação com a EMA é sem dúvida indispensável para a segurança dos medicamentos, sendo uma ferramenta chave para um exercício eficaz e com qualidade que assegure a proteção da sociedade. Assim, com as capacidades adquiridas, sobre procedimentos de farmacovigilância, ou sobre o Portal RAM. Esta etapa tornou-me capaz de informar sobre a farmacovigilância e deu-me conhecimento sobre o exercício dos profissionais desta área.

Por fim, concluo esta etapa com sentimento de gratidão a toda a equipa da DGRM, às minhas colegas e à FFUC pela oportunidade proporcionada. Foi uma fase desafiante, que pôs à prova as minhas capacidades de organização, responsabilidade e comunicação, as quais foram potenciadas. Estou, assim, mais confiante para o futuro e novos desafios.

Referências Bibliográficas

1. SAÚDE – INFARMED, I.P. – **Código de Conduta do INFARMED, I.P.** Deliberação n.º 1141/2018. Diário da República N.º 199/2018, Série II de 2018-10-16, p. 27694–27698.
2. INFARMED, I. P. – **Cronologia.** [Acedido a 3 de agosto 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed//cronologia>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei n.º 46/2012.** Diário da República n.º 40/2012, Série I de 2012-02-24, p. 884–890.
4. INFARMED, I. P. – **Organograma do INFARMED, I. P.** Lisboa: Parque de Saúde de Lisboa, 2020 [Acedido a 3 de agosto 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>
5. MINISTÉRIOS DAS FINANÇAS E DA SAÚDE – **Portaria n.º 306/2015.** Diário da República N.º 186/2015, Série I de 2015-09-23, p. 8433–8439.
6. INFARMED, I. P. – **Ficha de Notificação** [Acedido a 3 de agosto 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

Anexo I- Organograma do INFARMED, I.P.



Parte III

Monografia

“Evolução do Sistema de Farmacovigilância Português”

Sob orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques

Lista de Abreviaturas

- AIM** Autorização de Introdução no Mercado
- ARS** Administração Regional de Saúde
- CEE** Comunidade Económica Europeia
- CEM** Centro de Estudos do Medicamentos
- CNF** Centro Nacional de Farmacovigilância
- DGAF** Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos
- DGRM** Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
- EM** Estados-Membros
- EMA** Agência Europeia do Medicamento
- EV** *Eudravigilance*
- FV** Farmacovigilância
- NFC** Núcleo de Farmacovigilância do Centro
- OCDE** Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
- OMS** Organização Mundial de Saúde
- PGR** Plano de Gestão de Risco
- PRAC** *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
- PS** Profissionais de Saúde
- RAM** Reação Adversa Medicamentosa
- RPS** Relatório Periódico de Segurança
- SNF** Sistema Nacional de Farmacovigilância
- TAIM** Titular de Autorização de Introdução no Mercado
- UE** União Europeia
- UFA** Unidade de Farmacovigilância dos Açores
- UFC** Unidade de Farmacovigilância do Centro
- UFLVT** Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo
- UFN** Unidade de Farmacovigilância do Norte
- UFS** Unidade de Farmacovigilância do Sul
- URF** Unidades Regionais de Farmacovigilância

A Farmacovigilância (FV), é uma ciência essencial para a segurança durante todo o ciclo de vida do medicamento, assenta na interpretação de dados recolhidos na fase pré-clínica, clínica e também pós-comercialização, sendo que a continuidade é um fator crucial. O objetivo é ser capaz de antecipar adversidades e impedi-las, maioritariamente após a comercialização, garantindo aos Profissionais de Saúde (PS) e utentes que o uso de medicamentos, para além de eficaz, é cada vez mais seguro. Ao comprovar relações de causalidade entre um fármaco e uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos torna-se mais robusto. As RAM apresentam um elevado impacto económico, clínico e social, podendo levar a hospitalização, e contribuírem para a morbilidade e mortalidade, factos que incentivaram o desenvolvimento rápido desta ciência nas últimas décadas.

De modo geral, a história é importante para compreendermos o presente e sermos capazes de evoluir para um futuro melhor. Nesse âmbito, este trabalho foi conduzido com o objetivo de fazer uma revisão da progressão do Sistema de Farmacovigilância em Portugal, que atua entre o INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., coordenador do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), as Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e em articulação com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Pretende-se analisar a evolução e desempenho do SNF, tendo em conta a legislação de diplomas legais relevantes, sistemas de informação e a harmonização com a União Europeia (UE). É também caracterizado o desempenho em contexto pandémico e abordada a problemática da subnotificação. Para visualizar o desempenho anual, foram utilizados dados extraídos do Portal RAM a 01/05/2022 e dos relatórios publicados no site do INFARMED, I.P. relativos ao número de notificações espontâneas de suspeitas de RAM em cada ano no SNF.

Conclui-se que a descentralização e o avanço das tecnologias contribuem para a melhoria do SNF, assim como a harmonização com a UE. Comprova-se o crescimento na sensibilização da população e dos PS, motivado por campanhas de promoção à notificação espontânea e levanta-se a hipótese sobre os efeitos de campanhas mais frequentes.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Reação Adversa a Medicamentos; Notificação Espontânea; Sistema Português de Farmacovigilância; Portal RAM.

Pharmacovigilance is an essential science for the entire life cycle of drugs, it is based on the interpretation of pre-clinical and clinical data and also post-marketing information, hence continuity is a crucial factor. The objective is to be capable of anticipate and prevent adversities, assuring the health care professionals and the consumers that the use of medicines is increasingly safer. By verifying causal relationships between a drug and an Adverse Drug Reaction (ADR), the knowledge of the safety profile of active substances becomes more reliable. ADRs show high economic, clinical and social impact, as they can possibly lead and contribute to morbidity and mortality, these factors have encouraged the development of this science in the recent decades to be prompt.

In general, history is important for understanding the present and being able to evolve towards a better future. In this context, this project carried out in order to review the progression of the Pharmacovigilance System in Portugal, wich operates between INFARMED-National Authority for medicines and Health Products, I.P., responsible for the National Pharmacovigilance System (SNF) through the Directorate for Risk Management for Medicines (DGRM), the Regional Pharmacovigilance Units (URF) and in conjunction with the European Medicines Agency (EMA).

This review aims to analyze the evolution and performance of the SNF, considering legislation, information systems and the harmonization with European Union (EU). It is chatacterized the performance while in pandemic context and the issue of underreporting is also addressed. To visualize the annual accomplishments, it was extracted data from Portal RAM on May 1, 2022 and from reports published on the Infarmed, I.P. website concerning the number of spontaneous notifications of suspected ADRs each year in the SNF.

It is concluded that decentralization and the advancement of technologies contribute to the improvement of the SNF, as well as harmonization with the EU. There has been a growth in the awareness of the population and the healthcare professionals, motivated by promotion campaigns, raising the hipotesis about the effects of increasing the frequency of these.

Key-words: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction; ADR Reports; Portuguese Pharmacovigilance System; Portal RAM.

I. Introdução

Os medicamentos, após entrada no mercado, merecem um estudo rigoroso e em tempo-real, uma vez que o total dos riscos associados não são ainda conhecidos na fase pós-AIM. Independentemente de toda a investigação precedente à Autorização de Introdução no Mercado (AIM), a utilização fica alargada a toda a população. Por essa razão, a probabilidade de causar RAM é muito maior, esteja descrita ou não (GUERRA, 2016). Durante os Ensaios Clínicos as condições são restritas, como exclusão de idosos, grávidas ou populações de risco, o número de doentes é restrito, o horizonte temporal é curto e é feita a exclusão de terapêuticas associadas, o que torna difícil a deteção de RAM raras. “O perfil de segurança dos medicamentos não é um conceito estático” (CORRÊA NUNES, 1998), sendo que o benefício irá sempre depender do risco. A análise risco-benefício é o balanço que dita a segurança (PEGO, 2016), feita através da monitorização contínua, pela notificação espontânea ou por estudos observacionais pós-comercialização, ensaios clínicos de fase IV ou por revisão de bases de dados de saúde. Riscos graves acrescidos, ao serem detetados quando o medicamento já se encontra no mercado podem levar a ações regulamentares, entre as quais alterações no resumo das características do medicamento ou folheto informativo, ou à suspensão ou revogação da AIM (Infarmed, 2022).

Para explicar a importância de sistemas reguladores rigorosos, uma revisão de estudos observacionais, feita em 2015 na Europa, concluiu que quase 5% das admissões hospitalares eram causadas por RAM (BOUVY, 2015). Em adição, segundo SILVA (SILVA, *et al.*, 2012), a incidência de RAM em doentes hospitalizados seria de 10 a 20% (LAKSHAMAN, *et al.*, 1986) (LEAPPLE, *et al.*, 1991). Quanto mais exigente for a legislação praticada, mais seguro será o uso de medicamentos.

A FV ganhou forma nas últimas décadas, à medida que se estabeleceu em três disciplinas centrais: gestão de casos, gestão de sinais e gestão do benefício-risco (BENINGER, 2021). O SNF é responsável por estas disciplinas, ao monitorizar a segurança dos medicamentos com AIM, através da avaliação e gestão das notificações de RAM recebidas, permitindo identificar e avaliar riscos associados ao uso de medicamentos, implementar medidas de minimização de risco e comunicar estes riscos aos PS e cidadãos. Além do número de notificações, é de extrema importância a qualidade da informação de cada uma, para ser possível, por parte dos profissionais do SNF, identificar RAM desconhecidas, caracterizá-las e implementar medidas para minimizar o seu risco (Infarmed, 2022).

O SNF, criado em Portugal em 1992, acumula, em 2022, 30 anos de experiência no exercício da FV. É de carácter descentralizado e de notificação obrigatória pelos PS (MOREIRA, *et al.*, 2018), tendo acompanhado as exigências regulamentares da UE.

Atualmente, as notificações de suspeita de RAM são recebidas no SNF por via indireta, no caso dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), que recebem informações pelos utentes ou PS, ou via direta, no caso de utentes ou PS que notificam diretamente ao Infarmed ou URF, pelo Portal RAM (via direta *online*), e-mail, telefone ou correio (SOUSA-FERREIA & TORRE, 2018). Todos os relatórios recebem uma confirmação de submissão e *feedback* personalizado (Infarmed, 2022)

2. Sistema Nacional de Farmacovigilância

2.1 Criação, desenvolvimento e harmonização com a UE

O medicamento com maior impacto na investigação pré-clínica e na exigência dos sistemas reguladores e da monitorização pós-AIM foi, sem dúvida, a Talidomida¹. Após ser publicada, por W.G. McBride no *The Lancet* em 1961, a carta “*Thalidomide and congenital abnormalities*” (MCBRIDE, 1961), a publicação de literatura sobre este assunto tem sido intensiva (por exemplo *Suffer the Children* (Sunday Times, 1979), *Dark Remedy* (STEPHESN & BRYNNER, 2001) e *Silent Schock* (MAGAZANIK, 2015)). A partir daqui o objetivo foi criar autoridades reguladoras competentes e desenvolver os assuntos regulamentares e a FV no sentido de aumentar a segurança no uso de medicamentos (ANDERSON, 2016).

No mesmo período (1957), no Fundão, o consumo de Lipocina por crianças levou a casos fatais. As medidas tomadas assentam na publicação da Lei n.º 41448/57, que impôs o dever de avaliação prévia à autorização de introdução de novos medicamentos no mercado (SILVA, *et al.*, 2012). Segundo SILVA (2012) esta legislação foi pioneira na Europa, mas, mesmo assim, a importância dada à iatrogenia medicamentosa em Portugal não teve o desenvolvimento intencionado (SILVA, *et al.*, 2012).

Em 1978, António Pinto Brojo, Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, propôs, em nome da Ordem dos Farmacêuticos, ao ministro da saúde, a criação de um centro de FV (OF, 2014). Na década de 80, em Coimbra, houve vários incentivos a nível académico que motivaram o exercício da FV no país (TEIXEIRA, 2018). A criação da Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF), sob tutela do Ministério da Saúde, data 1984, tendo sido a primeira tentativa de Portugal em criar uma entidade reguladora de medicamentos, com base no exemplo de outros países, ao integrar na mesma entidade os vários aspetos do medicamento (SOUZA, *et al.*, 2015). Em 1991, foi publicado o Decreto-Lei n.º 72/91 de 8 de fevereiro, onde foram adotadas Diretivas Comunitárias sobre aprovação, controlo de qualidade, fabrico e comparticipação de medicamentos (Decreto-Lei n.º 72/91, 1991). A FV é pela primeira vez referida num diploma legal, ficando estabelecido que os TAIM e PS têm o dever de comunicar à DGAF as RAM de que tenham conhecimento, e ainda que “enquanto não for criado um sistema nacional de farmacovigilância, a DGAF deve estudar

¹ Fármaco indicado como sedativo ou hipnótico. Começou a ser usado *off-label* para enjoos em grávidas. Pelo seu efeito teratogénico levou a vários casos de malformações e anomalias congénitas. Por ser comercializada em diversos países e pela legislação ser ainda permissiva, a causalidade só foi detetada cerca de 5 anos depois da introdução no mercado.

estas informações e propor as medidas que achar convenientes para defesa da saúde pública” (HERDEIRO, *et al.*, 2012). Ainda assim, para além de alterações administrativas, as prioridades basearam-se na contenção das despesas e não no investimento em saúde (SOUSA, *et al.*, 2015).

Em 1992 foi criado o SNF, na sequência do Despacho Normativo n.º 107/92, integrado no Centro de Estudos do Medicamento (CEM), em articulação funcional com a DGAF, regulamentado pelo Estatuto do Medicamento. A implementação do SNF cumpriu os requisitos regulamentares da Comunidade Económica Europeia (CEE), tendo em conta a adesão de Portugal em 1986 (PEGO, 2016). Esses requisitos constavam da Diretiva 65/65/CEE da CEE, que introduziu na EU a obrigação de uma AIM (Artigo 3º), condicionando a comercialização à comprovação do baixo risco iatrogénico (Diretiva 65/65 CEE, 1965).

As décadas de 60 e de 70 do século XX tiveram um grande impacto no desenvolvimento e estudo da epidemiologia das RAM, que influenciou a criação dos Serviços Nacionais de FV na Europa (SILVA, *et al.*, 2012), sendo que em 1966 foi aprovado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um projeto para a criação de um Sistema Internacional de FV, apoiado por Centros Nacionais, e integrava 10 países (SILVA, *et al.*, 2012). Com isto, as exigências às agências nacionais eram altas. Em Portugal, com um número de medicamentos elevado e uma legislação dúbia ou permissiva, onde a sensibilização para reconhecer a iatrogenia por parte de clínicos era uma prática ainda pouco incentivada, ficando aquém do que era necessário para garantir a segurança do uso de medicamentos, a DGAF não se mostrou eficaz, prevendo-se a necessidade de uma nova instituição reguladora (SOUSA, *et al.*, 2015) (SUSANO, *et al.*, 1992).

Em 1993 surge o Infarmed, pelo Decreto-Lei n.º 10/93 de 15 de janeiro, com a designação de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento e no mesmo ano Portugal adere ao Programa da OMS. Em 1995 é criada a EMA (EMA, 2022). A DGAF e o CEM são condensados nesta instituição. Com o Decreto-Lei n.º 353/93 de 7 de outubro, que aprova a orgânica do Infarmed, surge o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) (SOUSA, *et al.*, 2015).

Durante esta primeira década os obstáculos a enfrentar eram a participação dos PS, que era muito reduzida, e a centralização. De notar que até 1997 não foram ultrapassadas as 300 notificações por ano. Neste período definiram-se os princípios técnico-científicos no

² Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto- Primeiro estatuto do medicamento, que transpôs para o direito nacional as diretivas europeias no âmbito do medicamento.

³ Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Irlanda, Reino Unido, Holanda, Checoslováquia, Nova-Zelândia, República Federal da Alemanha e Suécia.

processo de imputação de causalidade, e iniciou-se a formação de técnicos de FV. Publicou-se pela primeira vez, em 1997, o Boletim de Farmacovigilância que, ao momento, tem periodicidade mensal (Infarmed, 2022).

Após a primeira década de atividade foi necessária uma reestruturação, no âmbito de acompanhar a legislação de EU. Foram definidos novos objetivos pela Nova Lei Orgânica do Infarmed e iniciou-se a descentralização (detalhada em 2.4). O CNF passou a “Serviço de Farmacovigilância do Infarmed”, e foi iniciada a atividade dos delegados de FV, baseada na promoção do sistema de FV e da notificação de RAM (SILVA, *et al.*, 2012).

A Diretiva 2001/83/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano e que definiu as obrigações legais da FV, vem refletir o compromisso da EMA e das autoridades nacionais de monitorizar impactos negativos e positivos do uso de medicamentos pela população e contribuir para uma melhor caracterização do perfil benefício-risco. Em 2002, foi publicado em Portugal o Decreto-Lei n.º 242/2002 de 5 de novembro, de forma a harmonizar as normas portuguesas de acordo com o que constava a nível europeu (HERDEIRO, *et al.*, 2012). No ano seguinte foi publicado o novo Regulamento Interno do Infarmed, Portaria n.º 271/2003 de 3 de fevereiro, com uma reestruturação do sistema. Cria-se o Departamento de FV do Infarmed, que coordena a mesma através da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) e integra as URF, os Delegados de FV, os PS, os Serviços de Saúde e os TAIM (SILVA, *et al.*, 2012).

Em 2005, a EMA publica a primeira *guideline* comunitária com os Sistemas de Gestão de Risco de Medicamentos, que integrava o Volume 9A ⁴ (PEGO, 2016).

Em 2006 foi aprovado o novo Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, que transpôs a legislação comunitária em vigor e agregou a legislação dispersa sobre o medicamento (SILVA, *et al.*, 2012). Para além disso, o Infarmed passa a designar como Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed, 2022).

Mesmo com os avanços na legislação, o número de mortes e hospitalizações causadas por RAM continuava elevado. Uma meta-análise publicada por BEIJER & BLAEY em 2002 identificou 68 estudos sobre a percentagem de admissões hospitalares relacionadas com RAM. De 123 mil admissões, 4,9% foram associadas a RAM e, 0,2 a 4,1% levaram a hospitalização (BEIJER & BLAEY, 2002). Outra meta-análise concluiu que quase 50% das RAM que levaram a

⁴ Volume 9A of *The rules governing medicinal products in the European Union*, continha as *guidelines* sobre a FV de medicamentos de uso humano e veterinário, substituído pelas GVP.

serviço de urgência ou hospitalização poderiam ter sido evitadas (WINSTERSTEIN, *et al.*, 2002). Anos mais tarde, em 2008, as RAM continuavam a ser responsáveis por aproximadamente 5% das admissões hospitalares (KONGKAEW, *et al.*, 2008) (SANTORO, *et al.*, 2017) e 197,000 mortes na UE, resultando, para além do sofrimento humano, num custo estimado de 79 mil milhões de euros (SANTORO, *et al.*, 2017). Tanto a severidade como os custos justificam o investimento em sistemas reguladores mais exigentes.

2.2 Nova Legislação de FV

Pelos motivos supracitados, mostrou-se necessária a revisão, pela UE, da legislação em vigor. O resultado foi a adoção pelos Estados-Membros (EM) do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão de 19 de junho de 2012, previsto no artigo 108.º da Diretiva 2010/84/EU e no artigo 87.ºA do Regulamento (UE) n.º 1235/2010. É considerada a maior alteração na regulamentação de medicamentos na UE desde 1995, chamada de “nova legislação”. Em Portugal estava em curso o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (MARTINS & GUIMARÃES, 2018).

Dois objetivos explícitos desta legislação foram a recolha de melhor informação científica e a avaliação rápida de questões relacionadas com a segurança. Esta alteração consolidou a coordenação da EMA, com aumento de suporte técnico, regulamentar e científico (ROMÃO, 2016). Incluindo medidas tais como: a criação do *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), com representantes de cada EM, a implementação da lista de medicamentos de uso humano sujeitos a monitorização adicional (BORG, *et al.*, 2011), a maior abrangência do conceito “RAM”⁵, a notificação de todas as RAM, sejam graves⁶, não graves, descritas ou não, a criação de portais nacionais na *Web* e a apresentação do Plano de Gestão de Risco (PGR) na AIM (ROMÃO, 2016). Em concordância foram aplicadas alterações ao SNF, sendo uma delas, a criação do Portal RAM. O foco foi abandonar a “postura reativa (...) passando a assegurar uma atitude proativa que identifica as áreas importantes de incerteza (...) e aciona as medidas necessárias para a minimização desses eventuais riscos.” (MARTINS & GUIMARÃES, 2018), tendo como objetivos a redução da duplicação de esforços, a simplificação de procedimentos e a garantia de decisões mais rápidas e harmonizadas (ROMÃO, 2016).

⁵ RAM: reação nociva e não intencional a um medicamento que pode ocorrer pela utilização de acordo com a AIM ou não, incluindo por sobredosagem, mau-uso, abuso, erros de medicação ou exposição ocupacional em que existe pelo menos uma possibilidade razoável causal entre o medicamento e a RAM.

⁶ RAM grave: reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento hospitalar, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra situação clinicamente importante

Como referido, uma das medidas foi a criação do PRAC. O PRAC é o comité da EMA responsável pela gestão de risco de medicamentos, avalia os PGR, a efetividade das medidas de minimização de riscos, avalia Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), para além da análise e avaliação de sinais, procedimentos urgentes de segurança da UE, atualização da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional e a lista das datas de referência na EU e periodicidade de apresentação dos RPS. Uma evidência de um perfil benefício-risco não favorável pode levar a ações reguladoras de FV, como retirada, revogação ou suspensão da AIM de um medicamento (EMA, 2017).

A partir das notificações espontâneas e de outras fontes de informação que suportem a medida, a DGRM pode levantar sinais de segurança que serão avaliados pelo PRAC. Um estudo de 2018 concluiu que as decisões tomadas pós-2012 são, cada vez mais, apoiadas por melhor evidência científica e a tomada de decisões é mais célere. Para além disso, concluiu também que é mais difícil obter uma AIM, devido ao facto de o processo ser mais rigoroso, (LANE, 2018) prevenindo e minimizando RAM e problemas de saúde pública.

2.3 Sistemas de informação e notificadores

2.3.1 Ficha de notificação de RAM

A notificação de RAM é, desde o início, o exercício base do SNF. O artigo 94º do Decreto-Lei n.º 72/91 de 8 de fevereiro, já estabelecia que os TAIM e PS deviam comunicar, à DGAF, as RAM de que tivessem conhecimento (Decreto-Lei n.º 72/91, 1991)

A primeira versão da ficha de notificação de RAM em Portugal, surgiu em 1992, inspirada no “*yellow card scheme*”⁷, destinada à utilização apenas por médicos. Mais tarde foi desenvolvida uma ficha de cor roxa que se destinava à notificação por farmacêuticos, mediante a validação clínica de um médico e, ainda, em 1999, a ficha branca destinada à notificação por enfermeiros. (Infarmed, 2022). O registo para a gestão era feito de forma manual numa tabela simples em papel que posteriormente evoluiu para o Access. A par com esse registo utilizava-se o arquivo em papel para fazer a pesquisa de casos de RAM (BRAGANÇA & QUEIROZ, 2018). Em 2012, com a participação dos utentes no SNF, a ficha passou a ter dois formatos, um para PS e outro para utentes. Atualmente já não são utilizadas, tendo sido substituídas, progressivamente, pelo Portal RAM.

Os TAIM utilizavam o CIOMS I (formulário em papel) para notificar as RAM graves. Em 1993, com a elaboração das primeiras “Normas de Notificação para a Indústria

⁷ Sistema britânico de notificação.

Farmacêutica” iniciou-se o envio dos relatórios de RAM para a OMS num modelo informático compatível, com codificação da indicação terapêutica pelo ICD-9⁸ e as RAM eram codificadas com a terminologia WHOART⁹ da OMS (BRAGANÇA & QUEIROZ, 2018).

Em 1997 os farmacêuticos começaram a notificar de forma independente, não sendo precisa a validação por parte de um médico, porém o aumento das notificações provenientes destes PS só foi detetado quatro anos mais tarde (BRAGANÇA & CARMONA, 2018).

2.3.2 *Drugwatch* e SVIG

O esforço para potenciar e desenvolver as atividades de FV foi contínuo. Em 1999, foi incentivada a reformulação de fichas de notificação para PS e a redefinição de normas de notificação para os TAIM. Procedeu-se à aquisição de uma base de dados para registo da informação, a aplicação informática *Drugwatch* (BRAGANÇA & CARMONA, 2018).

Em 2002, por necessidade de maior harmonização, fez-se a conversão das outras terminologias para a terminologia MedDRA¹⁰, que se mantém em uso.

Em 2006, para substituir a *Drugwatch*, foi criada pela DGRM uma base de dados para registo das RAM notificadas, designada por SVIG, onde eram introduzidas as notificações de suspeita de RAM, enviadas pelas URF de Portugal Continental, por PS das regiões autónomas e pelos TAIM, e iniciou-se a transmissão eletrónica dos casos de RAM para a EMA (*Eudravigilance* (EV)), por ficheiro XML¹¹. O *Drugwatch* não permitia fazer este envio automaticamente, sendo uma desvantagem por ter de se criar esses ficheiros fora da base de dados e depois fazer o envio (BRAGANÇA & CARMONA, 2018). Passou a ser possível anexar o registo dos casos na base de dados, dispensando a procura no arquivo em papel. Ressaltar que foi iniciada a transmissão eletrónica pelos TAIM para a DGRM, abandonando o formulário CIOMS, vantajoso porque o envio automático dos casos de RAM reduziu o tempo de envio pelos TAIM (MOUSINHO, *et al.*, 2018).

2.3.3 1º Portal RAM

Em 2012, com a entrada em vigor da nova legislação, passou a ser obrigatório a disponibilização, por parte das agências, de sistemas eletrónicos que permitissem aos cidadãos e PS comunicar diretamente as RAM, por consequência de ter sido estabelecido o direito do

⁸ ICD-9: *International Classification of Diseases, Ninth Revision*

⁹ WHOART: terminologia de codificação de informação clínica relacionada com RAM.

¹⁰ MedDRA, Dicionário Médico para Atividades Regulamentares, aplica-se a todo o ciclo do medicamento.

¹¹ Ficheiros automaticamente comprimidos, ocupam até 75% menos de espaço por tecnologia de compressão zip. O armazenamento e a largura da banda são menores, tendo um impacto na redução de custos.

cidadão europeu a notificar RAM. Nesse âmbito, o Infarmed criou o Portal RAM, que permitia a notificação online (*frontoffice*) e o processamento dos casos recebidos (*backoffice*). Assim, os utentes passam a fazer parte do SNF (MOUSINHO, *et al.*, 2018).

Porém esta primeira aplicação informática apresentava algumas desvantagens, entre as quais: a não incorporação de notificações dos TAIM, a inexistência de ligação direta ao EV, o envio para a base de dados SVIG era feito após as notificações serem processadas e, não era possível realizar pesquisas de RAM (pelo que os esforços eram aumentados) (BRAGANÇA & CARMONA, 2018).

2.3.4 Novo Portal RAM

Com o objetivo de contornar as limitações supracitadas, em 2016 foi iniciado o projeto para obter o Novo Portal RAM, a substituir os dois sistemas existentes (Portal RAM e SVIG). Dotado de 3 funcionalidades: notificação *online* (*frontoffice*), gestão e processamento das notificações (*backoffice*) e o envio automatizado dos casos para o EV. A base de dados nacional passa a ser acessível a todas as URF, aumentando a eficiência na atividade da deteção de sinal. O Infarmed passa a ter acesso a qualquer caso que seja submetido, em tempo real, seja qual for o local de ocorrência (MOUSINHO, *et al.*, 2018).

As vantagens desta segunda versão do Portal RAM, que entrou em funcionamento em 2017, contribuíram para aumentar a proximidade ao notificador, a proatividade do sistema e contrariar a subnotificação. Permite a comunicação direta das RAM, pelos PS e cidadãos, às URF e ao Infarmed. Além de ser possível notificar via telemóvel, o preenchimento de dados foi simplificado, passou a ser mais rápido e existe a opção “ajuda” na maioria dos campos. A saúde pública ficou a ganhar pela facilidade e pelo acesso em tempo real às notificações por parte das autoridades (MOUSINHO, *et al.*, 2018). A via direta *online* (Portal RAM) caracteriza-se pela facilidade, sendo que era esperado que a partir do momento em que se tornou possível notificar via *online* (2012), assistíssemos a um aumento de notificações. Isso não aconteceu, porque a facilidade nessa tarefa é recente.

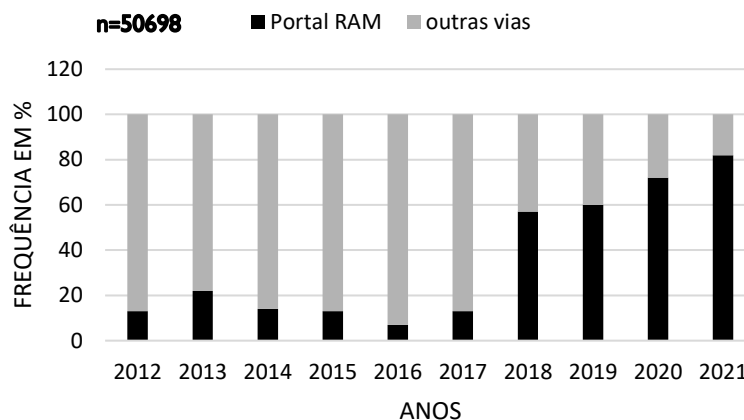


Figura 1- Distribuição das Notificações de via direta: Portal RAM vs outras vias, de 2012 a 2021

Analisando os valores das notificações recebidas pelo Portal RAM ou por outras vias (telefone, ficha de notificação ou e-mail) no período de 2012 a 2021, atendendo às desvantagens acima referidas, observa-se, até 2017, um decréscimo na via *online* (fig.1). Nesse ano há um aumento devido à produção do atual Portal RAM, caracterizado por ser mais intuitivo e simples (MOREIRA, et al., 2018). Importa também referir que o Portal RAM está em constante atualização, pode sofrer *updates* sobre todos os casos introduzidos assim como introdução de novos casos em anos anteriores.

2.3.5 Ligação ao Eudravigilance

O EV é o sistema de gestão e análise de informações sobre suspeitas de RAM da EMA. Lançado em 2001, sofreu em 2017 a maior atualização, por impacto da nova legislação. As vantagens das alterações são inúmeras, uma delas com impacto em Portugal foi o envio pelos TAIM de todos os casos de RAM diretamente para o EV, com posterior reencaminhamento dos mesmo para a DGRM por parte da EMA, reduzindo assim a duplicação de esforços. (BRAGANÇA & CARMONA, 2018).

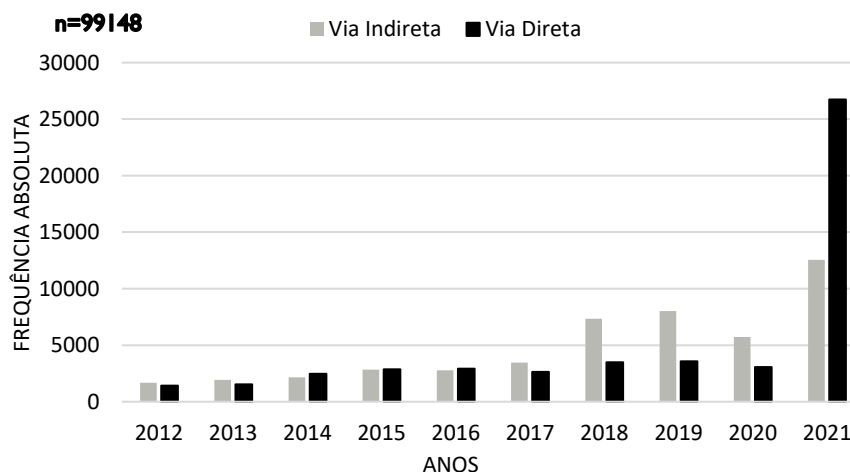


Figura 2- Distribuição das Notificações no SNF por via direta e via indireta de 2012 a 2021

Esta mudança impulsionou as notificações pela via indireta, como demonstrado na Figura 2.

2.4 Unidades Regionais de Farmacovigilância

No ano 2000 foi posta em prática a descentralização do SNF, com o objetivo de cada URF ficar responsável pela divulgação das atividades de FV e da validação, processamento, avaliação e monitorização dos casos na área geográfica adstrita (BATEL-MARQUES, *et al.*, 2015).

Foi criada a Unidade de Farmacovigilância dos Açores (UFA), o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC), a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN) e a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS).

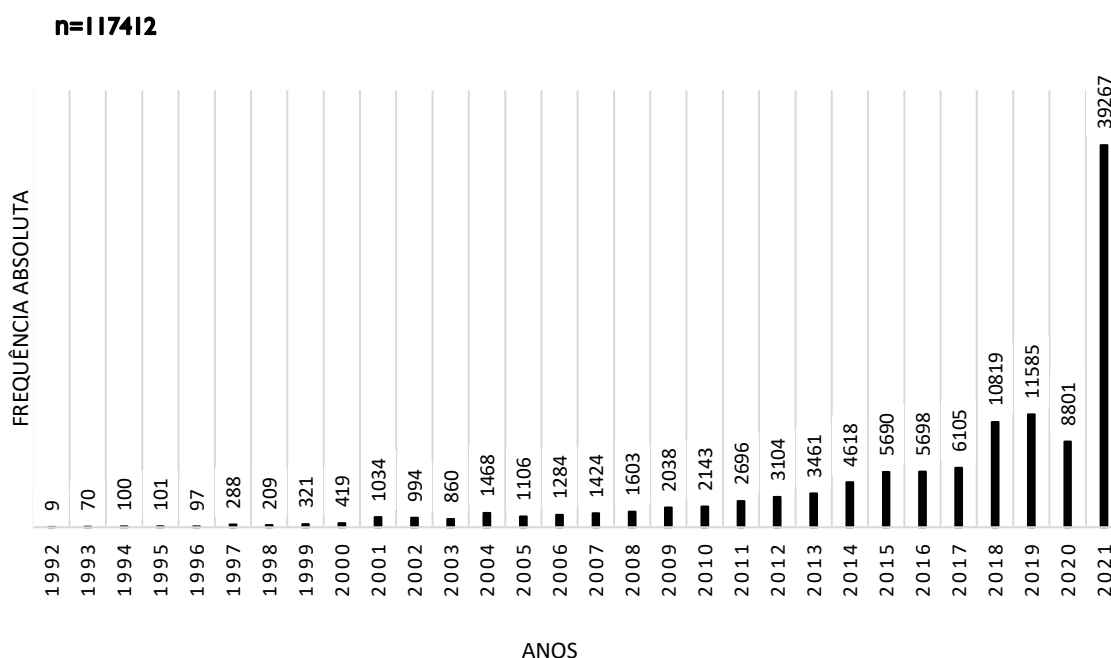


Figura 3- Evolução do número de Notificações de RAM no SNF de 1992 a 2021

As vantagens da descentralização são justificadas com o aumento significativo das notificações no ano de 2001, com 1034 notificações contra 419 de 2000, aumento de 146% (Figura 3). Nos anos seguintes, o SNF passou por várias reestruturações. A UFA cessou atividade em 2003. Em 2004 a UFS passou a designar-se Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (UFLVT) e, ficou responsável pela área geográfica da respetiva Administração Regional de Saúde (ARS). Em janeiro do mesmo ano foi criada a nova UFS, que passou a abranger as áreas das ARS do Alentejo e do Algarve, e o NFC cessou atividade. Em 2008 foi criada a Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), que tal como o NFC, abrangia a área da ARS Centro. Durante este período o aumento de notificações não foi

regular, devido a alterações no número das URF e nas áreas geográficas abrangidas (Figura 3). (BRAGANÇA & CARMONA, 2018)

Resumindo, o SNF estava desdobrado em 4 URF, coordenadas pela DGRM, com sede em Lisboa. Para diminuir as áreas geográficas atribuídas a cada URF, em 2017 foram criadas 3 novas URF, localizadas em Guimarães, Covilhã e Faro. Assim, a UF Coimbra, ex-UFC, transferiu a área geográfica dos distritos de Viseu e Castelo Branco para a UF Beira Interior (Covilhã), a UF Porto, ex-UFN, passou a ser responsável apenas pela área metropolitana do Porto, tendo transferido os distritos de Braga, Viana do Castelo, Vila Real e Bragança para a UF Guimarães (UFG), a UF Setúbal e Santarém, ex-UFS, transferiu os distritos de Portalegre, Évora, Beja e Faro para a UF Algarve e Alentejo (Faro) e, a UF Lisboa mantém a área metropolitana de Lisboa. De 2017 para 2018 o aumento no número de notificações é notável, de 77% (Figura 3) (BRAGANÇA & CARMONA, 2018).

Em maio de 2018 foi criada a nova UFA, na ilha de São Miguel, que ficou responsável pelos casos do arquipélago. Os casos da Madeira eram processados no Infarmed. Em 2019 foi criada a UF do Centro e Norte Alentejano (UFV-CNA), ficando responsável pelos distritos de Évora e Portalegre, e a UF da Região Autónoma da Madeira, responsável pelos casos do arquipélago. No ano passado, em 2021, entrou em funcionamento a UF de Braga, com sede no Hospital de Braga. Em Portugal temos, atualmente, em exercício 10 URF (Infarmed, 2022). As áreas geográficas adstritas a cada unidade encontram-se na Tabela em Anexo.

A investigação realizada por cada unidade é da maior importância para todo o SNF. Por exemplo, a condução de estudos sobre intervenções educativas em PS, ou sobre a inclusão de *hyperlinks* diretos para o formulário de notificação online no registo clínico, (RIBEIRO-VAZ, *et al.*, 2018) o projeto “*Intensive Drug Monitoring COVID-19*” com o objetivo de detetar sinais de risco em tempo real, e atingir números fidedignos de casos de RAM em período pandémico (FERREIRA-DA-SILVA, *et al.*, 2021) realizados pela UFP são contributos para a instalação de estratégias eficazes noutras unidades e noutros sistemas de FV. No mesmo âmbito, a UFC produz informação sobre segurança de medicamentos, atitudes e procedimentos a adotar para proteção dos doentes ou boletins informativos. A sua atividade abrange a investigação e o desenvolvimento clínico (BATEL-MARQUES F. , 2018). Tudo isto contribui para uma prática clínica mais segura.

3. Vantagens e desvantagens da notificação espontânea

Após a implementação de um Sistema de FV, o seu sucesso depende de todos os intervenientes.¹² Em Portugal, o objetivo de 250 notificações por milhão de habitante da OMS é ultrapassado desde 2011. Pelo artigo 168º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os PS e TAIM, estão, por lei, obrigados a notificar RAM (Decreto-Lei n.º 176/2006, 2006). A subnotificação é ainda uma fraqueza do SNF e os valores são reduzidos em todos os grupos de notificadores.

A recolha de informação para levantar sinais de segurança é feita por vários métodos, a notificação espontânea ou publicação de casos (*case-reports/case-series*) (geradores de hipóteses), a monitorização de prescrição-evento (gerador e verificador de hipóteses), e os estudos de coortes, caso-controlo ou ensaios clínicos controlados e aleatorizados (verificadores de hipóteses) (HERDEIRO, *et. al.*, 2012).

A notificação espontânea de suspeita de RAM apresenta várias vantagens: permite a identificação da iatrogenia desconhecida no momento de introdução no mercado, de todos os medicamentos comercializados e em todos os doentes, incluindo os que estão sub-representados em ensaios clínicos (idosos, grávidas, crianças) e levantamento de sinais de segurança que levam à reavaliação do benefício-risco. Possibilita detetar eventos adversos raros e de longo tempo de latência (GOLDMAN, 1998). Não obstante, é uma prática sujeita a vários vieses, à limitação da informação disponível e para além disso, não permite detetar taxas de incidência. O número real de indivíduos sujeitos a um fármaco, assim como o número que experiencia uma RAM é desconhecido (BOUVY, *et al.*, 2015), ao contrário do que acontece nos ensaios clínicos. A importância é elevada porque, mesmo assim, é uma das principais fontes de evidência científica a apoiar as decisões das autoridades na retirada, revogação ou suspensão de medicamentos do mercado (ONAKPOYA, *et al.*, 2016) (ALVES, *et al.*, 2013) Desde 1995 foram confirmados vários problemas de segurança suportados por notificação espontânea na europa, como por exemplo hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT, risco cardiovascular ou risco de cancro, que resultaram em ações regulamentares (RAINE, 2007).

Um estudo comparativo entre países da UE revelou que o aumento das notificações por parte dos utentes está ligado ao uso de diferentes ferramentas de promoção. Porém, a contrastar esta informação, a Finlândia (por exemplo) utiliza apenas a página web da

¹² PS, investigadores, universidades, indústria farmacêutica, governos, organizações internacionais, comunicação social e doentes ou consumidores.

Autoridade Nacional e tem uma elevada percentagem de notificações por utentes, demonstrando que existem outros fatores envolvidos (JANKAUSKIENE & KUBILIENE, 2021). Em Portugal são feitas campanhas de comunicação nas redes sociais, ações de formação dirigidas a utentes, PS, TAIM, investigadores em saúde, etc. Além disso, é feito o incentivo ao ensino pré e pós-graduado em FV e a publicação de artigos em revistas ou jornais para o público em geral.

Em 2013, em Portugal, a percentagem de notificações pelos utentes foi de 1,4%, de um total de 3461 notificações, valor baixo, comparando com a Holanda, onde foram atingidos os 23% por utentes e na Dinamarca 36% (SANTOS, 2015). De salientar que existe uma possível razão singular nos casos da Holanda e da Dinamarca. A notificação por utentes nestes países foi iniciada em 2003¹³, (JANKAUSKIENE & KUBILIENE, 2021) substancialmente prematuro quando comparado com Portugal, apenas em 2012. Em 2021 foram atingidos, os 12,7% por parte dos consumidores. Este aumento, apesar de não ser elevado, permite sugerir que o amadurecimento do sistema é um fator que contribui para aumentar a notificação.

Além da taxa reduzida em consumidores, os números de notificações por PS são baixos e carecem de qualidade, a percentagem de subnotificação pode ser de 94% (DURRIEU, *et al.*, 2016). Apesar de ser compreendido que não existe nenhum medicamento desprovido de riscos, os motivos identificados em literatura para a subnotificação, são vários. As razões apontadas por médicos, farmacêuticos e enfermeiros são, no geral, idênticas. Destacam-se a complacência, por a RAM em causa já estar descrita, a crença de ser difícil atribuir nexo de causalidade, a indiferença ao assumir que um caso individual não terá impacto no conhecimento geral, falta de tempo e falta de consciencialização em relação ao impacto global das RAM nos serviços de saúde (GONZALEZ, *et al.*, 2009) (HERDEIRO, *et al.*, 2005) (HUGHES & WEISS, 2020) (RIBEIRO-VAZ, *et al.*, 2018). Em relação aos farmacêuticos, uma vez que estabelecem contacto com os doentes, antes e durante a terapêutica em ambiente hospitalar e são o único PS em contacto durante a dispensa de medicamentos, seria esperado que a taxa de notificação por este grupo fosse elevada. A título de exemplo, são responsáveis por 88% das notificações no Canadá e 40% nos Países Baixos (HERDEIRO, *et al.*, 2006), porém, em vários países, como em Portugal, a taxa de notificações é baixa, segundo o relatório casuística de 2021, foi de 18%.

¹³ Exemplo seguido pela Itália, 2004, Reino Unido, 2005 e Suécia, 2008.

Intervenções educacionais¹⁴ revelam ter impacto no aumento de notificações e na qualidade das mesmas (HERDEIRO, *et al.*, 2005). Contudo, esse aumento é provisório pois com o passar do tempo os valores tendem a diminuir (HERDEIRO, *et al.*, 2005) (TABALLI, *et al.*, 2009).

¹⁴ *Workshops*, palestras, ações de formação, e-mails, boletins informativos, etc.

4. Desempenho do SNF em contexto de pandemia

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2, que provoca a doença COVID-19, contabilizava a 31 de maio de 2022, no *Worldometer*, cerca de 535 milhões de casos de infeção em todo o mundo e 6,3 milhões de mortes. Em Portugal estimaram-se mais de 4 milhões de casos de infeção e 22 mil mortes (*Worldometer*, 2022).

Em 2020, com o aumento do número de internamentos e tendo em conta o arsenal terapêutico em utilização, poderia ser esperado que as notificações de RAM aumentassem. Porém, segundo FERREIRA DA SILVA (2021) verifica-se, em Portugal, que as notificações obtidas, nesse ano, em relação a medicamentos suspeitos de causar RAM, quer em internamento, quer por medicamentos de dispensa em farmácia, foram baixos. Num total de 8801 notificações, apenas 75 se referem às terapêuticas hospitalares para a COVID-19 (FERREIRA-DA-SILVA, *et al.*, 2021), e o número de notificações total sofreu um decréscimo de 16% em relação a 2019 (Figura 4). Poderá ser justificado pelo facto de os esforços estarem direcionados noutro sentido, a par com os motivos supracitados por PS para não notificar, uma vez que o Sistema Nacional de Saúde, demonstrou uma inferior capacidade de resposta ao risco em relação à média dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), ao considerar o número de PS e de consultas por mil habitantes. Na OCDE, Portugal foi dos países que mais sentiu necessidades médicas por responder, extra-COVID-19 (MONTEIRO & JALALI, 2022). Para além disso, o maior decréscimo foi de casos enviados pelos TAIM (Figura 2). A indústria farmacêutica exerce FV ativa, por monitorização de literatura médica, atividades de pesquisa de mercado, redes sociais, sites, etc. (MADALENO, 2018), uma vez que durante este período o exercício foi prejudicado, poderá justificar-se esse decréscimo. Globalmente, em 2020, não houve um decréscimo das notificações de RAM graves, mas reduziram os números de notificações totais por PS após a 8ª semana do ano, sugerindo a pandemia como fator causal (HAUBEN & HUING, 2021).

As vacinas contra a COVID-19 são o método mais efetivo para reduzir o número de casos de infeção e morte. O desenvolvimento internacional cria a necessidade de recorrer a ferramentas de monitorização de RAM para ser possível atribuir causalidade. Tanto a introdução das vacinas contra a COVID-19 no mercado como a inoculação de milhares de milhões de pessoas foram feitos de forma célere. Em setembro de 2021, 85% da população já tinha o esquema vacinal completo, segundo o *Ourworldindata* (*Worldindata*, 2022). Neste período, a notificação de RAM tornou-se ainda mais importante. A propagação de informação pelos órgãos de comunicação e nas campanhas de informação no ato da vacinação, aliados ao desconhecimento do perfil reatogénico das vacinas contra a COVID-19, levou a que o número

de notificações aumentasse drasticamente (Figuras 1 e 4). É possível esta justificação tendo em conta o referido anteriormente por vários autores (JANKAUSKIENE & KUBILIENE, 2021) (TABALI, *et al.*, 2009) (HERDEIRO, *et al.*, 2005), por consequência das campanhas de promoção, as notificações por utentes e por PS aumentam. Para além destas ações, foi ainda feita a inclusão promoção da notificação nos cartões de vacinação.

Para analisar ao impacto da pandemia nas notificações recebidas no SNF, obtiveram-se, a partir do portal RAM, os valores de 2019, 2020 e 2021. Para a análise ser mais detalhada, utilizaram-se valores dos casos de RAM e não das notificações. De 39267 notificações, obtiveram-se 30149 casos de RAM. Após a introdução das vacinas, em dezembro de 2020, é visível um aumento notório de casos de RAM.

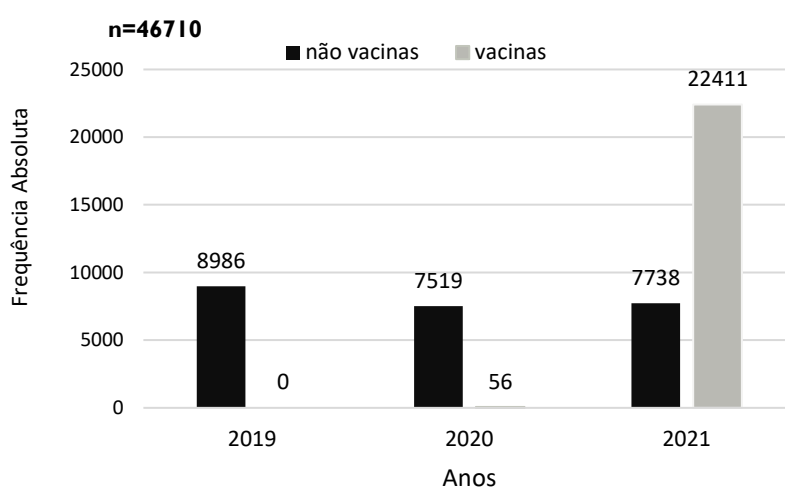


Figura 4 n° casos recebidos no SNF em 2019, 2020 e 2021

Em 2021, ano marcado pela vacinação em massa, 74,3% (22411/30149) dos casos inseridos no Portal RAM têm como medicamento suspeito vacinas contra a COVID-19¹⁵. O valor absoluto de casos causados por outros medicamentos (não vacinas) não sofreu alterações abruptas de 2020 para 2021, mas na totalidade, é visível um aumento de 75% nesse ano, derivado da vacinação. Importa referir que, segunda a análise casuística anual do Infarmed, a percentagem de casos graves por outros medicamentos, tem vindo a rondar, em média, os 54% do total de casos, em cada um dos 3 anos. Os casos graves reportados por vacinas contra a COVID-19 representam 32% do total, em 2021.

A quantidade de notificações recebidas criou a necessidade, aos profissionais do SNF, de implementar estratégias para ser possível tratar toda a informação. Foi implementado no Portal RAM um formulário automático a diferenciar notificações de suspeitas de RAM causadas por vacinas contra a COVID-19 de qualquer outro medicamento. Assim, qualquer indivíduo, ao submeter uma notificação é capaz de escolher qual a origem da RAM, e facilitar o trabalho

¹⁵ As vacinas utilizadas para a pesquisa foram: Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, Janssen e Nuvaxovid.

dos profissionais. Esta ferramenta permitiu que a gestão das notificações, pelos profissionais do SNF, fosse mais célere, contribuindo para a deteção de casos de RAM em tempo real.

5. Conclusões

O SNF atravessou diferentes etapas ao longo do seu crescimento. A melhoria contínua tem como pilares a competência e capacidade de adaptação dos profissionais, os processos desenvolvidos e as tecnologias de suporte à informação. Conclui-se que a descentralização, iniciada em 2000, teve um impacto positivo na sensibilização dos PS e utentes das áreas geográficas que lhes estão adstritas. A participação dos TAIM é uma atividade crucial na monitorização da segurança dos medicamentos. A integração dos utentes tem-se traduzido num maior número de notificações, relevando aumento de consciencialização da sociedade. O caminho a percorrer passa não só pelo incentivo a notificar, como por melhorar a qualidade da informação gerada.

Depreende-se que a diferença no número de notificações entre Portugal e países com mais anos de experiência em notificação por utentes é um fator pertinente no desempenho dos sistemas e que, as ferramentas utilizadas para chegar ao público são importantes. As ferramentas educacionais no círculo dos PS têm também um papel crítico. Uma vez que as razões expostas demonstram estar relacionadas com conhecimentos e atitudes profissionais, e não com motivos pessoais, serão, teoricamente, modificáveis, e por isso, levanta-se a questão sobre a importância de intervenções periódicas de educação sobre notificação de RAM e sobre a FV no pós-AIM. Para além disso, um maior incentivo no ensino poderá vir a ter repercussões positivas nesta área, uma vez que a educação e a literacia nestes temas merecem um investimento. Ainda em relação aos PS, apesar da notificação ser obrigatória, na prática, é difícil monitorizar o cumprimento desta lei.

No âmbito das ferramentas de promoção, devido à atenção dada à vacinação pelos órgãos de comunicação impactar o número de notificações, torna-se ainda mais importante que a avaliação destas seja o mais rigorosa possível. Este exercício tem de ser capaz de fazer a distinção entre aquilo que é uma verdadeira preocupação de segurança de repercussões da elevada atenção causada pelos *media* que podem não indicar risco para a saúde pública. Ainda neste âmbito, a abundante concentração de informação para o público ou PS sobre um assunto específico poderá diminuir a atenção sobre outros e mascarar sinais de alerta. Para explicar, o aumento de infeções pelo SARS-CoV-2, levou ao aumento de terapêuticas, e, ainda assim, o número de notificações recebidas no SNF, salvo por vacinas contra a COVID-19, não aumentou, nem em 2020 nem em 2021.

- ALVES, C., MACEDO, A., & BATEL-MARQUES, F. (27 de julho de 2013). **Sources of information used by regulatory agencies on the generation of drug safety alerts.** *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2083-2094. doi:<https://doi.org/10.1007/s00228-013-1564-y>
- ANDERSON, S. (fevereiro de 2016). **Opportunities Missed, Warnings Ignored: Re-discovering the History of Drug Safety in Great Britain following the Thalidomide Disaster.** *Debater a Europa*. doi:https://doi.org/10.14195/1647-6336_14_3
- BATEL-MARQUES, F. (2018). **Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.** Em *Farmacovigilância em Portugal* (pp. 117-123), ISBN: 978-989-8369-17-8
- BATEL-MARQUES, F., MENDES, D., ALVES, C., PENEDONES, A., DIAS, P., MARTINS, A., MACEDO, T. (2015). **Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro.** *Acta Médica Portuguesa*, 28(2), 222-23.
- BEIJER, H., & BLAEY, C. (2002). **Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies.** *Pharmacy world & science*, 24(2), pp. 46-54.
- BENINGER, P. (2021). **Influence of COVID-19 on the Pharmacovigilance Workforce of the Future.** *Elsevier*, 43(2), 369-371. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.019>
- BORG, J., AISLAITNER, G., PIROZYNSKI, M., & MIFSUD, S. (2011). **Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? A Review of the New EU Legislation on Pharmacovigilance.** *Drug Safety*, 34(3), pp. 187-197.
- BOUVY, J., DE BRUIN, M., & KOOPMANSCHAP, M. (2015). **Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies.** *Drug safety*, 38(5), pp. 437-453. doi:<https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
- BRAGANÇA, F., & CARMONA, R. (2018). **Organização do Sistema Nacional de Farmacovigilância.** Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 57-63). Infarmed, ISBN: 978-989-8369-17-8
- BRAGANÇA, F., & QUEIROZ, S. (2018). **Marcos Históricos e Sistemas de Informação.** Obtido de INFARMED, I.P.

CORRÊA NUNES, A. (1998). **O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento)**. *Cadernos de Saúde Pública*, 14(4), 725-733.

Decreto-Lei n.º 176/2006 D.R. Série I de 2006-08-30, páginas 6297 - 6383.

Decreto-Lei n.º 72/1991. (8 de fevereiro de 1991). *Legislação Farmacêutica Compilada*. Ministério da Saúde.

Decreto-Lei n.º 46/2012. D.R. Série I N.º40/2012 (24 de fevereiro de 2012) 4813 - 4826

Decreto-Lei n.º 10/1993. D.R. Série I-A (15 de janeiro de 1993) 1074

Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. (1965). Official Journal, P22, 18-22. ELI: [http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj\[legislation\]](http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj[legislation])

DURRIEU, G., JACQUOT, J., MEGE, M., BONDON-GUITTON, E., ROUSSEADU, V., MONTASTRUC, F., & MONTRASTRUC, J. (2016). **Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study**. *Drug safety*, 39(12), pp. 1189-1195. doi:<https://doi.org/10.1007/s40264-016-0463-4>

EMA. (2017). **Legal framework: London**. Obtido de European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework-pharmacovigilance>

EMA. (s.d.). **History of EMA**. [Acedido a 21 de abril de 2022] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>

FERREIRA-DA-SILVA, R., RIBEIRO-VAZ, I., MORATO, M., SILVA, A., & POLÓNIA, J. (2021). *Acta Médica Portuguesa*. **The Role of Pharmacovigilance in the COVID-19 Pandemic**, 3, pp. 173-175.

GOLDMAN, S. (1998). **Limitations and strengths of spontaneous reports data**. *Clinical Therapeutics*, 20(3), C40-C44.

GONZALEZ, E., HERDEIRO, M., & FIGUEIRAS, A. (2009). **Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review**. *Drug safety*, 32(1), pp. 19-31. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00002>

GUERRA, L. (2016). **Gestão de Sinal**. Curso Avançado em Assuntos Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde, Lisboa.

- HAUBEN, M., & HUING, E. (2021). **Effects of the COVID-19 Pandemic on Spontaneous Reporting: Global and National Time-series Analyses.** *Clinical therapeutics*, 43(2), 360–368.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.008>. *Clinical Therapeutics*, 43(2), p. 363.
- HAZELL, L., & SHAKIR, S. (2006). **Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review.** 29(5), pp. 385-396. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
- HERDEIRO, M., FERREIRA, M., RIBEIRO-VAZ, I., JUNQUEIRA POLÓNIA, J., & COSTA-PEREIRA, A. (Julho/Agosto de 2012). **O sistema Português de Farmacovigilância.** *Acta Médica Portuguesa*, 241-249.
- HERDEIRO, M., FIGUEIRAS, A., POLÓNIA, J., & GESTAL-OTERO, J. (2005). **Physicians attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal.** *Drug safety*, 28, pp. 825-833. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-200528090-00007>
- HERDEIRO, M., FIGUEIRAS, A., POLÓNIA, J., & GESTAL-OTERO, J. (2006). **Influence of Pharmacists' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting.** *Drug safety*, 29(4), pp. 331-339. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-200629040-00004>
- HUGHES, M., & WEISS, M. (2020). **Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-The barriers and facilitators.** *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 28(12), pp. 1552-1559.
- Infarmed, I. (2022). **Cronologia- Farmacovigilância.** [Acedido a 10 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>
- Infarmed, I. (2022). **Medicamentos de uso humano- Farmacovigilância.** [Acedido a 18 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
- INFARMED, I.P., (2022). **Organograma do INFARMED, I.P.** Lisboa: Parque de Saúde de Lisboa. [Acedido a 10 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>
- Infarmed, I.P., (2022). **Sistema de Farmacovigilância- Contactos.** [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia>

- JANKAUSKIENE, V. A., & KUBILIENE, L. (2021). **Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in 12 European Countries.** *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1507. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18041507>
- KONGKAEW, C., NOYCE, P., & ASHCROFT, D. (2008). **Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies.** *The Annals of pharmacotherapy*, 42(7), pp. 1017–1025. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1L037>
- LAKSHAMAN, M. C., HERSHEY, C., & BERSLAN, D. (1986). **Hospital admissions caused by iatrogenic disease.** *Arch Intern Med*, 146(10), pp. 1931-4.
- LANE, S. (2018). **Investigation assessing the publicly available evidence supporting postmarketing withdrawals, revocations and suspensions of marketing authorisations in the EU since 2012.** *BMJ Open*.
- LEAPPLE, L., BRENNAN, T., LAIRD, N., LAWTHERS, A., LOCALIO, A., BARNES, B., . . . HIATT, H. (1991). **The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study II.** (384, Ed.) *The New England Journal of Medicine*, 324, p. 377. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJM199102073240605>
- LOPEZ-GONZALEZ, E, et. al. (2009). **Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review.** *Drug safety*, 32(1), pp. 19-31.
- MADALENO, S. (2018). **A indústria farmacêutica.** Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 325-333).
- MAGAZANIK, M. (2015). **Silent Shock: The Men Behind the Thalidomide Scandal and an Australian Family's Long Road to Justice.** Text Publishing Company.
- MARTINS, A. S., & GUIMARÃES, M. (2018). **Harmonização em Farmacovigilância- Princípios/ Organização/Ferramentas e Metodologias.** Em *Farmacovigilância em Portugal, 25 anos* (pp. 35-37).
- MCBRIDE, W. (1961). **Thalidomide and congenital abnormalities.** *The Lancet*, 2, 1358.
- MONTEIRO, N., & JALALI, C. (maio de 2022). **Impactos da pandemia de Covid-19 em Portugal.** Em C. J. Nuno Monteiro, *Resumos da Fundação*.
- MOREIRA, A., PÊGO, A., BRAGANÇA, F., & CARVALHAL, J. (2018). **25 anos de SNF: Principais resultados.** Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 65-79). *Infarmed*, 978-989-8369-17-8

MOUSINHO, C, et. al. (2018). **Sistema Nacional de Farmacovigilância: Portal RAM**. Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 81-94). Infarmed, ISBN: 978-989-8369-17-8

MOUSINHO, C., BRAGANÇA, F., & HERGY, F. (2018). **Sistema Nacional de Farmacovigilância: Portal RAM**. Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 81-94). Infarmed, ISBN: 978-989-8369-17-8

Ordem dos Farmacêuticos, (julho/setembro de 2014). Revisitando a criação do SNS. 40.

ONAKPOYA, I., HENEGHAN, C., & ARONSON, J. (4 de fevereiro de 2016). BMC Med. **Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature.**, 14(10).

PEGO, A. (2016). FARMACOVIGILÂNCIA - **Conceitos, enquadramento histórico e regulamentar**. *Curso Avançado em Assunto Regulamentares de Medicamentos e Produtos de Saúde*. Lisboa.

Portaria n.º 306/2015. D.R. nº186/2015 série I de 23 de setembro de 2015, 8436-8439

RAINE, J.M., **Risk Management- a European Regulatory View**. In: **Pharmacovigilance**: eds R D Mann and E B Andrews). London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2007.

RIBEIRO-VAZ, I., MARQUES, J., SILVA, A., POLÓNIA, J., & COSTA PEREIRA, A. (2018). **Unidade de Farmacovigilância do Porto**. Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (p. 111), ISBN: 978-989-8369-17-8

ROMÃO, N. (2016). **Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância**.

SANTORO, A., GENOV, G., SPOONER, A., RAINE, J., & ARLETT, P. (2017). **Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works**. *Drug safety*, 40(10), pp. 855-869.

SANTOS, A. (2015). **Direct Patient Reporting in the European Union: A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States**. Health Action International, Amsterdam.

SILVA, J., SOARES, M., & MARTINS, S. O. (2012). **Reações Adversas a Medicamentos- Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG)**. Relatório Final, Lisboa.

SOUSA, M., PITA, J., & PEREIRA, A. (2015). **O poder institucional e a regulação do medicamento em Portugal, Da DGAF ao INFARMED.** Em *Perspetivas sobre Construir Ciência – Construir o Mundo*. UA Editora – Universidade de Aveiro.

SOUSA-FERREIA, P., & TORRE, C. (2018). Capítulo 4.2 **Notificação espontânea.** Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 165-174), ISBN: 978-989-8369-17-8

STEPHESN, T., & BRYNNER, R. (2001). **Dark Remedy: The impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine.** Cambridge: Perseus Publishing.

Sunday Times. (1979). **Suffer the Children: The Story of Thalidomide.** London: Andre Deutsch Ltd.

SUSANO, R., RALHO, L., & DE QUIRÓS, F. (1992). **Farmacovigilância: Conceitos, objetivos e métodos.** *Acta Médica Portuguesa*, 5, 595-602.

TABALI, M., JESHCKE, E., BOCKELBRINK, A., WITT, C., WILLICH, S., OSTERMANN, T., & MATTHES, H. (31 de julho de 2009). **Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicines.** *BMC Public Health*, 9(274). doi:<https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-274>

TEIXEIRA, F. (2018). **Aspetos históricos da Farmacovigilância.** Em *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (pp. 15-29), ISBN: 978-989-8369-17-8

WINSTERSTEIN, A., SAUER, B., HEPLER, C., & POOLE, C. (2002). **Preventable Drug-Related Hospital Admissions.** *Annals of Pharmacotherapy*, 36(7-8), 1238-1248. doi:<https://doi.org/10.1345/aph.1A225>

Worldindata. (2022). [Acedido a: 31 de maio de 2022] Disponível em: <https://news.google.com/covid19/map?hl=pt-PT&state=7&mid=%2Fm%2F05r4w&gl=PT&ceid=PT%3Apt-150>

Worldometer. (2022). [Acedido a: 31 de maio de 2022] Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/portugal/>

Tabela 3- Organização das Unidades Regionais de Farmacovigilância

Unidade FV	Sede	Área geográfica adstrita
Guimarães	Hospital de Guimarães	Viana do Castelo, Bragança e Vila Real
Braga	Hospital de Braga	Braga
Porto	Faculdade de Medicina da Universidade do Porto	Porto
Coimbra	AIBILI	Aveiro, Coimbra e Leiria
Beira Interior	Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior	Guarda, Viseu e Castelo Branco
Lisboa, Setúbal e Santarém	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa	Lisboa, Setúbal e Santarém
Centro e Norte Alentejano	Universidade de Évora	Évora e Portalegre
Algarve e Baixo Alentejo	Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve	Beja e Faro
Açores	Hospital Divino Espírito Santo	Arquipélago dos Açores
Madeira	Instituto de Administração da Saúde	Arquipélago da Madeira

(Infarmed, 2022)