



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Perfil de segurança dos Anti-Inflamatórios Não  
Esteroides no idoso: Reações Adversas a  
Medicamentos notificadas na última década em  
Portugal**

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Ana Rita Gonçalves Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclos de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ana Paula Duarte  
Coorientador: Mestre Cristina Monteiro

**Covilhã, junho de 2019**



*“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”*

*Fernando Pessoa*



# Agradecimentos

À Covilhã! Pela boa surpresa que se tornou. Esta cidade neve que nos sabe receber tão bem e que deixa tanto para recordar e saudades.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Paula Duarte, pela oportunidade que me concedeu de abraçar este projeto, pela experiência, pelo conhecimento e orientação.

À minha coorientadora, Mestre Cristina Monteiro, pela dedicação, compreensão e orientação.

A toda a equipa da Farmácia Albarelos pela paciência, partilha, transmissão de conhecimento e por me terem recebido tão bem. Um enorme agradecimento em especial à Dra. Anabela Pereira pelo excelente exemplo que foi e continua a ser.

A todas as amigadas que criei durante estes cinco anos. Obrigada por me terem acompanhado e terem tornado este percurso académico especial. Ana, para ti um obrigada não chega. Foste o melhor que a Covilhã me deu, uma irmã e uma eterna companheira.

Aos que estiveram sempre ao meu lado, que me viram crescer, que me deram força para alcançar os meus objetivos e que vou ter sempre ao meu lado. Obrigada Mãe e Pai pelos valores que me transmitiram, por toda a atenção, carinho e amor.

Ao meu irmão, pela força, coragem e amizade. O meu companheiro desde sempre e para sempre.

Ao Miguel, pelo amor, carinho e compreensão. Por teres sido o meu porto de abrigo durante este percurso e por toda a força.

Obrigada a todos que fizeram parte deste caminho.



# Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em dois capítulos. O primeiro capítulo intitula-se “Perfil de segurança dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides no idoso: Reações Adversas a Medicamentos notificadas na última década em Portugal”. O segundo capítulo refere-se ao relatório de estágio curricular em Farmácia Comunitária.

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) são uma das principais causas de morbilidade associada a medicamentos, particularmente em idosos. Além disso, este grupo farmacológico figura na lista de fármacos mais usados por esta faixa etária e, por conseguinte, aumenta o risco de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). Neste sentido, é fundamental caracterizar o perfil de segurança dos AINEs nos idosos através das RAMs notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), pelo que foi realizado um estudo para a última década, entre 2007 e 2017. Descreveu-se o número de casos associados a cada AINE, caracterizou-se a demografia da população, caracterizou-se as RAM e, por fim a Denominação Comum Internacional (DCI) de outros medicamentos suspeitos. Os nossos resultados evidenciam que o AINE com maior número de notificações foi o metamizol magnésico e a maioria dos casos de suspeita de RAM corresponde à faixa etária compreendida entre os 65-74 anos e ao género feminino. Há um elevado número de casos considerados graves e as afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, as doenças gastrointestinais e as perturbações gerais e do local de administração foram os grupos do *System Organ Class* (SOC) da terminologia do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) mais frequentes. Todos os AINEs foram considerados como únicos medicamentos suspeitos na maioria dos casos notificados. Este estudo reforça a importância da Farmacovigilância e do seu contributo para conhecer melhor o perfil de segurança dos AINEs, evitando riscos associados às RAM nos idosos.

O segundo capítulo descreve as atividades no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária. Durante o período de aprendizagem existiu um contacto real com a prática farmacêutica, permitindo consolidar o que foi aprendido ao longo do curso e ter aumentado consciência do papel fundamental do farmacêutico na sociedade.

## Palavras-chave

AINEs; Farmácia comunitária; Farmacovigilância; Idosos; Reações adversas a medicamentos.



# Abstract

This work is divided into two chapters. The first chapter is entitled "Safety profile of Non Steroid Anti-inflammatories drugs in the elderly: adverse reactions notified in the last decade in Portugal". The second chapter refers to the report on the internship in Community Pharmacy.

NSAIDs are a major cause of drug-associated morbidity, mainly in elderly people. In addition, this pharmacological group is on the list of most used drugs by this age group therefore, the ADRs risk increases. In this sense, it is fundamental to characterize the NSAIDs safety profile in elderly people taking into account the ADRs reported to the National System of Pharmacovigilance (NSF) in the last decade, between 2007 and 2017. The number of cases associated with each NSAID was described and the population demographics were characterized, ADRs were characterized, and finally the International Nonproprietary Name (INN) of other suspected drugs were described. Our results show that the NSAID with the highest number of notifications was metamizole and the majority of cases of suspected ADRs correspond to the age group between 65-74 years and the female gender. There are a large number of cases considered to be severe and the skin and subcutaneous tissue disorders, gastrointestinal disorders and general disorders and administration site conditions were the SOC groups of the most frequent MedDRA terminology. All NSAIDs were considered as the only suspect drugs in the majority of reported cases. This study reinforces the importance of pharmacovigilance and its contribution to better understand the safety profile of NSAIDs, avoiding risks associated with ADRs in the elderly.

The second chapter describes the activities within the scope of the curricular internship in Community Pharmacy. The learning period involved actual contact with the pharmaceutical practice, allowing the researcher to consolidate what was learned throughout the course and to become more aware of the pharmacist's crucial role in the society.

## Keywords

Adverse Drug Reaction; Community pharmacy; Elderly; NSAIDs; Pharmacovigilance.



# Índice

## Capítulo 1. Perfil de segurança dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides no idoso: Reações Adversas a Medicamentos notificadas na última década em Portugal ..... 1

1.1.	Introdução .....	1
1.1.1.	Farmacovigilância .....	2
1.1.2.	Reações Adversas a Medicamentos .....	4
1.1.3.	Sistema Nacional de Farmacovigilância .....	6
1.1.4.	Agência Europeia do Medicamento .....	7
1.1.5.	Notificação Espontânea .....	8
1.1.6.	Uso de medicamentos na população idosa .....	9
1.1.7.	Anti-inflamatórios não esteroides e os idosos .....	10
1.2.	Objetivos .....	12
1.3.	Material e Métodos .....	13
1.3.1.	População .....	13
1.3.2.	Variáveis .....	13
1.3.2.1.	Caracterização demográfica da população .....	14
1.3.2.2.	Caracterização das Reações Adversas a Medicamentos .....	14
1.3.2.2.1.	Gravidade e critério de gravidade .....	14
1.3.2.2.2.	Descrição da Reação Adversa a Medicamento .....	14
1.4.	Resultados .....	16
1.4.1.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas aos Anti-inflamatórios Não Esteroides .....	16
1.4.1.1.	Número de casos associados aos Anti-inflamatórios Não Esteroides .....	16
1.4.2.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao aceclofenac .....	16
1.4.2.1.	Caracterização demográfica da população .....	16
1.4.2.2.	Caracterização das RAM associadas ao aceclofenac .....	17
1.4.2.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao aceclofenac .....	18
1.4.3.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao celecoxib .....	19
1.4.3.1.	Caracterização demográfica da população .....	19
1.4.3.2.	Caracterização das RAM associadas ao celecoxib .....	19
1.4.3.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao celecoxib .....	20
1.4.4.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao diclofenac .....	21
1.4.4.1.	Caracterização demográfica da população .....	21
1.4.4.2.	Caracterização das RAM associadas ao diclofenac .....	22

1.4.4.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao diclofenac .....	23
1.4.5.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao etoricoxib	24
1.4.5.1.	Caracterização demográfica da população .....	24
1.4.5.2.	Caracterização das RAM associadas ao etoricoxib .....	25
1.4.5.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao etoricoxib .....	26
1.4.6.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao ibuprofeno	27
1.4.6.1.	Caracterização demográfica da população .....	27
1.4.6.2.	Caracterização das RAM associadas ao ibuprofeno.....	28
1.4.6.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao ibuprofeno .....	29
1.4.7.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao meloxicam	30
1.4.7.1.	Caracterização demográfica da população .....	30
1.4.7.2.	Caracterização das RAM associadas ao meloxicam.....	30
1.4.7.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao meloxicam .....	31
1.4.8.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao metamizol magnésico .....	32
1.4.8.1.	Caracterização demográfica da população .....	32
1.4.8.2.	Caracterização das RAM associadas ao metamizol magnésico .....	33
1.4.8.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao metamizol magnésico .....	34
1.4.9.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao naproxeno.	35
1.4.9.1.	Caracterização demográfica da população .....	35
1.4.9.2.	Caracterização das RAM associadas ao naproxeno .....	36
1.4.9.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao naproxeno .....	37
1.4.10.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao nimesulida .....	38
1.4.10.1.	Caracterização demográfica da população .....	38
1.4.10.2.	Caracterização das RAM associadas ao nimesulida .....	38
1.4.10.3.	DCI dos medicamentos suspeitos associados ao nimesulida .....	39
1.4.11.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao piroxicam .....	40
1.4.11.1.	Caracterização demográfica da população .....	40
1.4.11.2.	Caracterização das RAM associadas ao piroxicam .....	41
1.4.11.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao piroxicam .....	42
1.4.12.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas aos AINEs ≤5 casos .....	42
1.4.12.1.	Caracterização demográfica da população .....	42
1.4.12.2.	Caracterização das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos.....	43
1.4.12.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados aos AINEs ≤5 casos .	44

1.4.13.	Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associados à associação de Anti-Inflamatórios Não Esteroides .....	45
1.4.13.1.	Caracterização demográfica da população .....	45
1.4.13.2.	Caracterização das RAM associadas à associação de AINEs .....	46
1.4.13.3.	DCI dos outros medicamentos suspeitos associados à associação de AINEs .....	47
1.5.	Discussão .....	49
1.5.1.	Número de casos associados aos Anti-Inflamatórios Não Esteroides .....	49
1.5.2.	Caracterização demográfica da população .....	49
1.5.3.	Caracterização das Reações Adversas a Medicamentos .....	50
1.5.4.	DCI dos outros medicamentos suspeitos.....	52
1.6.	Conclusões .....	53
1.7.	Referências bibliográficas .....	55
<b>Capítulo 2.</b>	<b>Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>59</b>
2.1.	Introdução .....	59
2.2.	Organização da Farmácia .....	60
2.2.1.	Localização e enquadramento da farmácia.....	60
2.2.2.	Espaço físico da farmácia .....	60
2.2.2.1.	Espaço exterior .....	60
2.2.2.2.	Espaço interior .....	60
2.2.2.2.1.	Zona de atendimento ao público .....	61
2.2.2.2.2.	Zona de armazenamento .....	61
2.2.2.2.3.	Laboratório.....	62
2.2.2.2.4.	Zona de receção de encomendas.....	62
2.2.2.2.5.	Gabinete da direção técnica.....	63
2.2.2.2.6.	Gabinete de atendimento personalizado.....	63
2.2.2.2.7.	Zona de recolher noturno .....	63
2.2.2.2.8.	Copa .....	63
2.2.2.2.9.	Instalações sanitárias .....	63
2.2.3.	Recursos humanos .....	63
2.2.4.	Equipamentos gerais e específicos .....	64
2.2.5.	Sistema informático- SIFARMA 2000.....	64
2.3.	Informação e documentação científica.....	65
2.4.	Medicamentos e outros produtos de saúde .....	65
2.5.	Aprovisionamento e armazenamento .....	66
2.5.1.	Gestão de encomendas .....	66
2.5.2.	Armazenamento .....	68

2.5.3.	Gestão do armazenamento .....	68
2.6.	Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	69
2.6.1.	Informação ao utente.....	69
2.6.2.	Farmacovigilância .....	70
2.6.3.	Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso .....	70
2.7.	Dispensa de medicamentos .....	70
2.7.1.	Prescrição médica.....	71
2.7.2.	Regimes de comparticipação.....	73
2.7.3.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes.....	74
2.7.4.	Medicamentos genéricos .....	74
2.7.5.	Medicamentos não sujeitos a receita médica .....	75
2.8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	76
2.8.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene .....	76
2.8.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	76
2.8.3.	Medicamentos de uso veterinário .....	76
2.8.4.	Produtos de puericultura.....	77
2.8.5.	Dispositivos médicos .....	77
2.8.6.	Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais.....	77
2.9.	Preparação de medicamentos manipulados .....	78
2.9.1.	Cálculo do PVP dos medicamentos manipulados.....	79
2.9.2.	Prescrição e comparticipação de medicamentos manipulados.....	79
2.10.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia .....	80
2.10.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos e outros.....	80
2.10.1.1.	Pressão arterial .....	80
2.10.1.2.	Glicémia.....	80
2.10.1.3.	Colesterol e triglicéridos .....	81
2.10.1.4.	Ácido úrico.....	81
2.10.1.5.	Teste para despiste de infeção urinária .....	81
2.11.	Preparação individualizada da medicação .....	82
2.12.	Receituário e faturação .....	82
2.13.	Atividades de promoção de saúde .....	83
2.14.	Conclusão .....	83
2.15.	Referências bibliográficas .....	85
<b>Anexos.....</b>		<b>87</b>

# Lista de Figuras

Figura 1: Número de casos associados aos Anti-Inflamatórios Não Esteroides. ....	16
Figura 2: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associadas ao aceclofenac. ....	17
Figura 3: Distribuição dos casos por género associados ao aceclofenac. ....	17
Figura 4: Gravidade das RAM associadas ao aceclofenac. ....	17
Figura 5: Critérios de gravidade das RAM associadas ao aceclofenac. ....	18
Figura 6: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao aceclofenac. ....	18
Figura 7: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao celecoxib. ....	19
Figura 8: Distribuição dos casos por género associado ao celecoxib. ....	19
Figura 9: Gravidade das RAM associadas ao celecoxib. ....	20
Figura 10: Critérios de gravidade das RAM associadas ao celecoxib. ....	20
Figura 11: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao celecoxib. ....	21
Figura 12: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao diclofenac. ....	21
Figura 13: Distribuição dos casos por género associados ao diclofenac. ....	21
Figura 14: Gravidade das RAM associadas ao diclofenac. ....	22
Figura 15: Critérios de gravidade das RAM associados ao diclofenac. ....	22
Figura 16: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao diclofenac. ....	23
Figura 17: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao etoricoxib. ....	24
Figura 18: Distribuição dos casos por género associados ao etoricoxib. ....	24
Figura 19: Gravidade das RAM associadas ao etoricoxib. ....	25
Figura 20: Critérios de gravidade das RAM associados ao etoricoxib. ....	25
Figura 21: DCI dos medicamentos suspeitos ou interações associadas ao etoricoxib. ....	26
Figura 22: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao ibuprofeno. ....	27
Figura 23: Distribuição dos casos por género associados ao ibuprofeno. ....	27
Figura 24: Gravidade das RAM associadas ao ibuprofeno. ....	28
Figura 25: Critérios de gravidade das RAM associadas ao ibuprofeno. ....	28
Figura 26: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao ibuprofeno. ....	29
Figura 27: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao meloxicam. ....	30
Figura 28: Distribuição dos casos por género associados ao meloxicam. ....	30
Figura 29: Gravidade das RAM associadas ao meloxicam. ....	31
Figura 30: Critérios de gravidade das RAM associadas ao meloxicam. ....	31
Figura 31: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao meloxicam. ....	32
Figura 32: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao metamizol. ....	32
Figura 33: Distribuição dos casos por género associado ao metamizol. ....	32
Figura 34: Gravidade das RAM associadas ao metamizol. ....	33
Figura 35: Critérios de gravidade das RAM associadas ao metamizol. ....	33
Figura 36: DCI dos medicamentos suspeitos ou interações associadas ao metamizol. ....	34

Figura 37: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao naproxeno. ....	35
Figura 38: Distribuição dos casos por género associados ao naproxeno. ....	35
Figura 39: Gravidade das RAM associadas ao naproxeno. ....	36
Figura 40: Critérios de gravidade das RAM associadas ao naproxeno. ....	36
Figura 41: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associados ao naproxeno. ....	37
Figura 42: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associadas ao nimesulida. ....	38
Figura 43: Distribuição dos casos por género associado ao nimesulida. ....	38
Figura 44: Gravidade das RAM associadas ao nimesulida. ....	39
Figura 45: Critérios de gravidade das RAM associadas ao nimesulida. ....	39
Figura 46: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao nimesulida. ....	40
Figura 47: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao piroxicam. ....	40
Figura 48: Distribuição dos casos por género associado ao piroxicam. ....	40
Figura 49: Gravidade das RAM associadas ao piroxicam. ....	41
Figura 50: Critérios de gravidade das RAM associadas ao piroxicam. ....	41
Figura 51: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao piroxicam. ....	42
Figura 52: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associado aos AINEs ≤5 casos. ....	42
Figura 53: Distribuição dos casos por género associados aos AINEs ≤5 casos. ....	43
Figura 54: Gravidade das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos. ....	43
Figura 55: Critérios de gravidade das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos. ....	44
Figura 56: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado aos AINEs ≤5 casos. ....	45
Figura 57: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados à associação de AINEs. ....	45
Figura 58: Distribuição dos casos por género associado à associação de AINEs. ....	46
Figura 59: Gravidade das RAM associadas à associação de AINEs. ....	46
Figura 60: Critérios de gravidade das RAM associadas à associação de AINEs. ....	47

# Lista de Tabelas

Tabela 1: Unidades Regionais de Farmacovigilância do Sistema Nacional de Farmacovigilância em 2019. ....	7
Tabela 2: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao aceclofenac. ....	18
Tabela 3: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao celecoxib. ....	20
Tabela 4: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao diclofenac. ....	23
Tabela 5: Diclofenac associado a outros medicamentos suspeitos. ....	24
Tabela 6: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao etoricoxib. ....	26
Tabela 7: Etoricoxib associado a outros medicamentos suspeitos. ....	27
Tabela 8: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao ibuprofeno. ....	28
Tabela 9: Ibuprofeno associado a outros medicamentos suspeitos. ....	29
Tabela 10: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao meloxicam. ....	31
Tabela 11: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao metamizol. ....	34
Tabela 12: Metamizol magnésico associado a outros medicamentos suspeitos. ....	35
Tabela 13: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao naproxeno. ....	37
Tabela 14: Naproxeno associado a outros medicamentos suspeitos. ....	37
Tabela 15: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao nimesulida. ....	39
Tabela 16: Nimesulida associado a outros medicamentos suspeitos. ....	40
Tabela 17: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao piroxicam. ....	41
Tabela 18: Piroxicam associado a outros medicamentos suspeitos. ....	42
Tabela 19: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas aos AINEs ≤5 casos. ....	44
Tabela 20: AINEs ≤5 casos associados a outros medicamentos suspeitos. ....	45
Tabela 21: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas à associação de AINEs. ....	47
Tabela 22: Casos de suspeita de RAM associados à associação de AINEs. ....	48



# Lista de Acrónimos

AA	Ácido Araquidónico
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroide
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CHMP	Comité dos Produtos Farmacêuticos de Uso Humano
CIM	Centro de Informação de Medicamentos
CMDh	Grupo de Coordenação para Reconhecimento Mútuo e Descentralizado de Procedimentos Humanos
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
CV	Cardiovascular
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
DCI	Denominação Comum Internacional
DGRM	Direção Geral do Risco do Medicamento
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FA	Farmácia Albarelos
FGP	Formulário Galénico Português
FIFO	<i>First In, First Out</i>
FP	Farmacopeia Portuguesa
GI	Gastrointestinais
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estatística
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
OMS	Organização Mundial de Saúde
PG	Prostaglandinas
PIC	Preço Impresso na Cartonagem

PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PRAC	Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância
PT	<i>Preferred term</i>
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SF	Sistema de Farmacovigilância
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SOC	<i>System Organ Class</i>
UE	União Europeia
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância

# Capítulo 1. Perfil de segurança dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides no idoso: Reações Adversas a Medicamentos notificadas na última década em Portugal

## 1.1. Introdução

O medicamento, segundo o Estatuto do Medicamento, define-se como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”<sup>1</sup>.

Os medicamentos são fundamentais na vida quotidiana das pessoas para o tratamento, prevenção ou diagnóstico de patologias. No entanto é importante uma ponderação racional, da relação risco-benefício<sup>2</sup>, uma vez que qualquer substância capaz de produzir um efeito terapêutico, pode também causar um efeito indesejado ou adverso<sup>3</sup>.

Neste sentido, face ao conhecimento limitado do perfil de segurança de alguns medicamentos, em particular das novas moléculas, salienta-se a importância da Farmacovigilância e da notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM)<sup>2</sup>.

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) tem como responsabilidade a monitorização da segurança dos medicamentos, a identificação e avaliação dos riscos associados à utilização de medicamentos e a implementação de medidas de minimização dos riscos<sup>4</sup>. Assim, o SNF torna-se de extrema importância para garantirmos a segurança do paciente, em particular dos idosos, visto que estes apresentam várias morbilidades, alterações da farmacocinética, polifarmácia e maior vulnerabilidade a RAMs<sup>5</sup>.

### 1.1.1. Farmacovigilância

Os medicamentos representam um dos recursos imprescindíveis à saúde do Homem contra a doença, ao longo dos anos. O aumento da utilização de medicamentos pela população, o aumento progressivo da esperança média de vida e o envelhecimento da população levou a uma maior prevalência de doenças crónicas e degenerativas e consequentemente uma utilização mais prolongada de medicamentos, assim como uma incidência crescente de reações adversas, em especial nos idosos, por se tratar de uma população com risco acrescido para o desenvolvimento de reações adversas<sup>6</sup>.

A primeira grande epidemia de iatrogenia medicamentosa ocorreu nos Estados Unidos da América, em 1937, causando uma centena de mortes por insuficiência renal em resultado da utilização de um elixir de sulfanilamida que utilizava o dietilenoglicol como solvente. Este acontecimento teve um grande impacto político, sanitário e social, tendo dado origem à publicação da lei “*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*”, que exigia a realização de testes comprovativos da segurança dos medicamentos antes da sua comercialização <sup>6,7</sup>.

No início dos anos 50, a crescente confirmação da associação entre o uso de medicamentos e eventos adversos graves e fatais, designadamente o consumo de cloranfenicol e a anemia aplástica, originou o registo de reações adversas a medicamentos e, em 1952, a publicação do primeiro tratado de reações adversas (“*Meyler, L. Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier; 1952*”) <sup>6,7</sup>.

Em 1961, ocorreu um evento crucial para a Farmacovigilância, o “desastre da talidomida”. A talidomida era utilizada como hipnótico e antiemético tornando-se rapidamente popular para o tratamento de náuseas e vômitos na gravidez. Tragicamente, o fármaco provou ser um potente teratogénico causando defeitos congénitos em milhares de crianças, centenas de mortes neonatais e um número indeterminável de abortos espontâneos<sup>6,8</sup>. Este desastre impulsionou os primeiros esforços para abordar questões de segurança de medicamentos a nível global e evidenciou a importância das RAMs como problema de Saúde Pública<sup>6,9,10</sup>. Assim, passou a ser obrigatória a demonstração da eficácia clínica dos produtos terapêuticos, nos EUA a partir de 1962, com a publicação da Emenda “*Kefauver-Harris*”<sup>6,7</sup>.

A Décima Sexta Assembleia da Saúde Mundial, em 1963, reafirmou a necessidade de uma ação precoce para que haja uma rápida disseminação da informação relativa a reações adversas a medicamentos e definiu a Farmacovigilância como uma prioridade para a saúde no mundo <sup>6,10</sup>. Posteriormente, em 1968, há a criação do Projeto Piloto de Pesquisa para a Monitorização Internacional de Medicamentos. Este projeto teve como objetivo desenvolver um sistema com aplicação internacional para deteção de reações adversas anteriormente desconhecidas ou

pouco conhecidas, de modo a melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e a evitar novos desastres. Surgiu, assim, o conceito e a ciência da Farmacovigilância<sup>10</sup>.

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a ciência e atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos e todos os outros problemas relacionados a medicamentos<sup>11</sup>. Esta ciência visa melhorar a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos; promover a saúde pública; contribuir para a avaliação do benefício, risco e eficácia de medicamentos, encorajando o seu uso seguro, racional e mais eficaz; promover a educação dos profissionais de saúde e utentes em farmacovigilância e mostrar a importância da notificação de RAM<sup>10,12</sup>.

A sua relevância é bastante perceptível para todos nós, pois através da Farmacovigilância é possível monitorizar e avaliar as RAMs. Os medicamentos quando estão a ser investigados têm um tempo escasso para que as reações adversas sejam detetadas e as reações consideradas graves podem não se manifestar durante os ensaios clínicos.<sup>10</sup> Além disso, as pessoas que participam em ensaios clínicos são, em regra, selecionadas e em número limitado, usufruindo do medicamento em condições diferentes da prática clínica<sup>13</sup>. Neste sentido, é relevante que todos os medicamentos, essencialmente medicamentos novos, sejam monitorizados para a avaliação da sua eficácia e segurança em condições reais de utilização e durante longos períodos de tempo<sup>12</sup>.

Esta ciência foca-se em pontos variados, nomeadamente nos erros de medicação; no uso de medicamentos para indicações não aprovadas e para as quais não existem estudos suficientes; na sub e sobredosagem de medicamentos; nas interações entre medicamentos e substâncias químicas e/ou alimentos; na avaliação dos efeitos do medicamento nas populações especiais, como idosos, crianças, insuficientes renais e hepáticos, grávidas, entre outros e na avaliação da mortalidade e/ou morbidade relacionada com os medicamentos<sup>11</sup>.

Os Sistemas de Farmacovigilância (SF) foram criados para monitorizar continuamente a segurança dos medicamentos, avaliando o seu risco-benefício após comercialização. Após a análise do risco-benefício são tomadas as medidas apropriadas, podendo resultar na alteração do folheto informativo ou Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou restringir, contraindicar ou descontinuar o seu uso<sup>14</sup>.

Em síntese, um sistema confiável de farmacovigilância é necessário para a saúde pública e para o uso racional, seguro e económico dos medicamentos em todos os países<sup>10</sup>.

## 1.1.2. Reações Adversas a Medicamentos

Os medicamentos têm contribuído favoravelmente para a terapêutica de variadas patologias. Todavia, em certas situações, a sua utilização desencadeia efeitos indesejáveis à saúde, como por exemplo, o desenvolvimento de RAMs<sup>15</sup>.

Uma RAM é definida como uma resposta nociva e não intencional a um medicamento. Assim, as RAM surgem: da utilização de medicamentos nos termos de AIM; da utilização fora dos termos de AIM, designadamente sobredosagem, uso off-label, uso indevido, abuso e erros de medicação e da exposição ocupacional<sup>16</sup>.

As RAMs manifestam-se de muitas maneiras diferentes, afetam qualquer sistema do corpo humano e exercem qualquer mecanismo de doença que ocorra naturalmente<sup>17</sup>. Neste sentido, as RAMs podem ser classificadas consoante o seu efeito farmacológico. As RAMs do tipo A, designadas “Aumentadas”, aumentam o efeito fisiológico normal do medicamento e tendem a ser previsíveis e menos graves, sendo que, após a diminuição da dose do medicamento suspeito, geralmente ficam resolvidas. Deste modo, a sua manifestação associa-se a uma dose elevada do medicamento ou a diminuição da sua metabolização e/ou excreção. A ocorrência de hemorragias com a utilização de AINEs ou o aparecimento de bradicardia com o uso de bloqueadores beta são exemplos deste tipo de reação adversa. As reações do tipo B (“Bizarrras”), como as reações de hipersensibilidade, não são previsíveis considerando a farmacologia do medicamento e não estão relacionadas com a dose, pelo que tendem a ser incomuns. Como tal, quando ocorrem, a diminuição da dose não é efetiva, resultando na necessidade de suspender o medicamento. Este tipo de reações assume especial interesse na farmacovigilância, uma vez que, face às suas características, apenas são detetadas aquando a sua comercialização. As reações crónicas, tipo C, como por exemplo a tolerância às benzodiazepinas, derivam do uso prolongado do medicamento. No que concerne às reações do tipo D (derivam do inglês “*delayed*”), estas geralmente ocorrem após algum tempo do uso do medicamento, como o aparecimento de carcinogénese nas filhas das mulheres que tomaram dietilestilbestrol durante a gravidez. A suspensão de um fármaco pode levar ao surgimento de RAMs, como é o caso da Síndrome de abstinência de opioides. Estas reações são denominadas reações do tipo E, do inglês “*end of use*”. Por fim, a ocorrência das reações do tipo F (“Falha”) está relacionada com a dose e muitas vezes são causadas por interações entre medicamentos, como é o caso da falha do anticoncepcional coadministrado com indutores enzimáticos<sup>3,15,17</sup>.

As reações adversas raramente são específicas para um determinado medicamento, pelo que poucas reações adversas são “certas” ou “improváveis”. Muitos sistemas foram desenvolvidos para a avaliação da causalidade, ou seja, analisar a probabilidade de um medicamento ter provocado uma certa reação adversa, permitindo caracterizar o perfil de segurança de medicamentos e auxiliar a tomada de decisões clínicas. Para tal, é essencial estabelecer uma

relação causal entre a administração do fármaco e o aparecimento da RAM, sendo designado por imputação de causalidade<sup>18,19</sup>.

A imputação de causalidade é um processo complexo e deve ser analisado por métodos estruturados e validados. Existem três métodos de avaliação de causalidade: método baseado em cálculos de probabilidade; método baseado em algoritmos e método da introspeção global. Relativamente ao método de cálculo de probabilidade, trata-se de um método complexo que expressa a probabilidade de um fármaco originar um acontecimento adverso antes e depois de fatores determinantes (relação temporal, características do doente) e necessita de programas informáticos para ser aplicado. No que diz respeito ao método baseado em algoritmos, este comporta uma sequência de perguntas com uma escala de qualificação associada, em que no final é possível estabelecer a causalidade por categorias. Este método apresenta alguns inconvenientes, tais como: grande variabilidade inter e intravaliador e a existência de várias reações adversas que dificultam a escolha do algoritmo mais indicado. O Algoritmo de Naranjo é um dos exemplos deste método que, embora seja simples e rápido, possui vários parâmetros cuja obtenção exige maior grau de dificuldade. O Algoritmo de Jones, outro exemplo do método baseado em algoritmos, consiste numa árvore decisional baseada em seis perguntas, em que cada ramificação poderá levar a uma conclusão. A introspeção global, que é o método mais utilizado pela autoridade portuguesa, compreende a avaliação por uma equipa de especialistas da informação do caso. Esta equipa deve ter em conta o perfil do medicamento (indicações, contraindicações, interações, farmacocinética, farmacodinâmica), o perfil da RAM (plausibilidade temporal/farmacológica, tipo A-F, gravidade, evolução após descontinuação, efeito da reexposição, frequência) e o contexto (patologias de base/concomitantes, medicação concomitante, tipo e qualidade da informação disponível)<sup>18</sup>.

Posteriormente à introspeção global é realizada a avaliação da causalidade através da atribuição dos graus de probabilidade definidos pela OMS em 1991 (definitiva; provável; possível; improvável; condicional/não classificada; não classificável). Uma RAM é classificada como definitiva quando ocorre uma relação temporal plausível entre o evento adverso e a administração do medicamento e que não pode ser explicado por outras doenças ou outros fármacos. Neste caso, a suspensão do fármaco leva à suspensão da RAM e o acontecimento pode ser explicado do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico. Quando o evento adverso possui uma relação temporal aceitável com a administração do fármaco e a ocorrência do evento e é pouco provável estar associado a doenças concomitantes ou a outros fármacos, estamos perante de uma RAM com um grau de probabilidade provável. Relativamente a uma RAM classificada como possível, o evento adverso e a administração do fármaco apresenta uma relação temporal aceitável, mas não pode ser explicado por outras doenças ou outros fármacos e os dados relativos à evolução após suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva. Quando ocorre um acontecimento clínico com uma relação temporal que torna

improvável o nexo de causalidade com o medicamento e a associação com outros fármacos e/ou doenças e possui uma explicação plausível, estamos na presença do grau de probabilidade improvável. Se for necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou o processo de avaliação ainda está a decorrer, a RAM é classificada como condicional/não classificada. Caso não seja possível realizar a avaliação da causalidade por informação insuficiente ou contraditória, a RAM é não classificável<sup>18,20</sup>.

As RAMs constituem um obstáculo na prática dos profissionais de saúde. As reações adversas na faixa etária dos idosos originam hospitalizações frequentes, aumento de tempo de permanência hospitalar e morbilidade e mortalidade. Isto acontece porque muitas vezes as reações adversas não são identificadas corretamente, sendo confundidas como uma nova patologia, sendo instituída medicação para tal. Além disso, afetam negativamente a qualidade de vida do utente, aumentam os custos dos serviços das entidades prestadoras de cuidados de saúde e não permitem uma terapêutica segura e eficaz<sup>15,21,22</sup>.

Cumprir ressaltar que todos os profissionais de saúde devem estar continuamente atentos a todos os sinais e sintomas do doente, para identificar devida e atempadamente as RAMs<sup>23</sup>.

### **1.1.3. Sistema Nacional de Farmacovigilância**

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, possui diversas funções, designadamente, a responsabilidade de monitorizar a segurança dos medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM), através da recolha e avaliação das notificações de RAM, a identificação e avaliação dos riscos associados à utilização de medicamentos, a implementação de medidas de minimização dos riscos e a comunicação com os profissionais de saúde, doentes, consumidores e cidadãos em geral<sup>4,24</sup>.

No início dos anos 90 anunciou-se a criação do SNF, bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF). Em 2000, são fundadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Norte, a Unidade de Farmacovigilância do Sul, a Unidade de Farmacovigilância dos Açores e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro. Ao longo dos anos, as URF têm vindo a sofrer reestruturações e, atualmente, o SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena, e por sete URF: Guimarães, Porto, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Faro e Ponta Delgada. As URF abrangem as áreas indicadas na tabela 1<sup>24,25</sup>.

A descentralização do SF, através da criação de novas URF, visa desenvolver uma farmacovigilância reforçada na proximidade, com maior cobertura populacional e redução da dispersão geográfica, facilitando o processo de notificação de RAM. Esta reestruturação pretende

ainda uma maior ligação a universidades e/ou centros de investigação, motivando a investigação na área da farmacovigilância e farmacoepidemiologia<sup>2,4</sup>.

Tabela 1: Unidades Regionais de Farmacovigilância do Sistema Nacional de Farmacovigilância em 2019.

URF	Área geográfica
URF de Guimarães	Braga, Vila Real, Bragança e Viana do Castelo
URF do Porto	Porto
URF de Coimbra	Aveiro, Coimbra e Leiria
URF da Beira Interior	Guarda, Viseu e Castelo Branco
URF de Setúbal e Santarém	Lisboa, Setúbal e Santarém
URF do Algarve e Alentejo	Portalegre, Évora, Beja e Faro
URF dos Açores	Açores
Infarmed	Madeira

#### 1.1.4. Agência Europeia do Medicamento

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) é responsável, essencialmente, por fornecer recomendações sobre a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos e sobre aspetos gerais para a promoção da saúde pública sobre medicamentos; implementar medidas para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, salvaguardando que os benefícios superam os riscos; publicar informações sobre medicamentos e o seu uso e desenvolver normas regulamentares de avaliação e supervisão de medicamentos na Europa<sup>23</sup>.

Conforme definido pela legislação da União Europeia (UE), os recursos científicos destinados às atividades de Farmacovigilância incluem, em particular: o Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC), o Comité dos Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (CHMP) e o Grupo de Coordenação para Reconhecimento Mútuo e Descentralizado de Procedimentos Humanos (CMDh). O PRAC compreende os aspetos relacionados com a gestão do risco incluindo a deteção, avaliação, minimização e comunicação de RAMs. O CHMP é responsável pela elaboração dos pareceres da agência sobre medicamentos de uso humano e desempenha um papel relevante na avaliação do risco-benefício dos medicamentos, emitindo recomendações para a Comissão Europeia relacionados com a suspensão ou retirada de um medicamento. A avaliação de questões referentes à AIM é da obrigação do CMDh<sup>23</sup>.

A EMA assegura um sistema de Farmacovigilância de qualidade através do cumprimento das suas obrigações legais, monitorizando a segurança dos medicamentos autorizados e detetando e analisando alterações do risco-benefício dos medicamentos<sup>23</sup>.

### **1.1.5. Notificação Espontânea**

A vigilância dos medicamentos baseia-se maioritariamente na notificação espontânea de RAM efetuada quer por profissionais de saúde, quer por utentes, quer por titulares de AIM à Autoridade Infarmed, através de preenchimento do formulário online, disponível na página de entrada do Infarmed ou através de outros métodos, tais como ficha de notificação, e-mail e telefone<sup>25,26</sup>. Continua a ser consensual, que o método da notificação espontânea é o mais eficiente para identificar suspeitas de RAM<sup>2</sup>.

O sistema de notificação espontânea apresenta numerosas vantagens, constituindo um recurso efetivo para a deteção de RAM, particularmente RAM raras ou inesperadas, permitindo a geração de sinais de alerta que devem ser analisados<sup>25</sup>. Após a validação da suspeita de RAM, são tomadas medidas que podem afetar simplesmente a rotulagem, ou em casos mais graves a formulação ou mesmo a comercialização do medicamento. Na maioria dos casos resulta na atualização da informação e do conhecimento sobre o perfil de risco do medicamento<sup>2</sup>.

Existem vários fatores que podem interferir na notificação da RAM, no entanto a principal desvantagem do sistema atual é a subnotificação, com a conseqüente limitação na avaliação do risco do medicamento e atraso na geração de sinais de risco, sendo refletido negativamente na saúde pública<sup>25,27</sup>.

Todas as notificações que reportam a ocorrência de RAMs permitem monitorizar de forma contínua e eficaz a segurança dos medicamentos pós-comercialização, identificar potenciais reações adversas desconhecidas, quantificar e/ou melhor caracterizar reações adversas previamente identificadas e implementar medidas que permitam minimizar o risco da sua ocorrência<sup>24</sup>. Neste sentido, a notificação espontânea é um alicerce fundamental no conhecimento da iatrogenia de medicamentos.

### 1.1.6. Uso de medicamentos na população idosa

Um estudo recente do Instituto Nacional de Estatística (INE) revela que quase metade da população portuguesa terá mais de 65 anos dentro dos próximos 60 anos. Atualmente, cerca de 20% da população portuguesa é idosa e em 2080, atingirá quase 40%<sup>28</sup>. O número de idosos com mais de 85 anos tem vindo a aumentar mais rapidamente comparativamente às outras faixas etárias<sup>5</sup>. Além disso, os avanços na farmacologia ao longo dos últimos séculos contribuíram para o aumento do número e da longevidade dos idosos<sup>29</sup>.

Com o avançar da idade, verifica-se um declínio progressivo nos sistemas de órgãos, resultando em alterações fisiológicas. Estas alterações podem afetar a farmacoterapia do doente, nomeadamente a farmacocinética e a farmacodinâmica<sup>30</sup>.

Relativamente às alterações fisiológicas que modificam a farmacocinética, a absorção e a distribuição são afetadas e verificam-se alterações no prolongamento do tempo de esvaziamento gástrico, alterações no volume de distribuição, alterações na composição corporal e aumento da resistência periférica. O metabolismo e a excreção são igualmente afetados, constatando-se a diminuição da massa e do seu fluxo sanguíneo hepático e renal que pode prolongar o tempo de semivida do fármaco, aumentando o potencial de toxicidade e consequentemente RAMs<sup>5,29-31</sup>.

No que diz respeito às alterações farmacodinâmicas, a resposta ao fármaco é alterada, devido a alterações no número e afinidade do recetor, alterações pós-recetoras e comprometimento dos mecanismos homeostáticos relacionados com a idade<sup>29-31</sup>.

A polipatologia característica desta faixa etária expõe os idosos ao consumo excessivo de fármacos. Este consumo juntamente com as alterações fisiológicas, estão na origem do aumento da incidência de RAMs<sup>32</sup>. De facto, verifica-se que as RAM são mais comuns com o aumento da idade<sup>5,33</sup>.

No entanto, a maioria das RAM em idosos são do tipo A e, como tal, são previsíveis e potencialmente evitáveis. Neste sentido, é fundamental conhecer os princípios farmacológicos e o modo como o envelhecimento afeta a cinética e a resposta do fármaco, bem como identificar corretamente o diagnóstico, a medicação e RAMs prévias e garantir uma boa comunicação entre os profissionais de saúde, promovendo uma terapêutica segura e eficaz<sup>5,21</sup>.

### 1.1.7. Anti-inflamatórios não esteroides e os idosos

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) constituem uma das classes de fármacos mais usadas em todo o mundo e são utilizados no tratamento da dor e das condições inflamatórias, mais especificamente na artrite reumatoide, osteoartrite, dor aguda e crônica, lesões musculoesqueléticas e doenças neurológicas<sup>33,34</sup>. Possuem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas e a sua ação resulta da inibição da síntese de Prostaglandinas (PG), derivadas do Ácido Araquidónico (AA), por meio da inibição das enzimas Cicloxigenase-1 (COX-1) e Cicloxigenase-2 (COX-2)<sup>34</sup>.

A isoforma COX-1, presente na maioria dos tecidos, é uma enzima constitutiva que promove a homeostasia e produz PG responsáveis pela citoproteção gastrointestinal e função plaquetária. Por sua vez, a COX-2 é uma enzima induzida pela inflamação que produz PG responsáveis pela percepção da dor e inflamação e está presente, essencialmente no Sistema Nervoso Central (SNC), rins e endotélio. Ambas estão envolvidas diretamente na produção de PG, as quais desempenham um papel notório na manutenção de órgãos e tecidos. Assim, ao inibir estas enzimas a regulação destes órgãos é afetada, provocando alterações funcionais<sup>33,34</sup>.

Neste âmbito, os principais efeitos secundários associados aos AINEs incluem complicações gastrointestinais (GI), eventos cardiovasculares e toxicidade renal. Os AINEs não seletivos aumentam o risco de efeitos colaterais, pois inibem tanto a COX-1, como a COX-2. A sua inibição é a causa principal da maior incidência de ulceração GI e perfuração e sangramento do trato GI. Os inibidores seletivos da COX-2, também conhecidos como coxibes, têm uma especificidade para a isoforma COX-2, melhorando o perfil de segurança GI, porém, verifica-se o aumento do risco cardiovascular (CV)<sup>33-37</sup>. Outros efeitos secundários não relacionados com o alvo terapêutico podem ocorrer, nomeadamente efeitos hepáticos, efeitos imunológicos e efeitos no sistema nervoso central<sup>33</sup>.

Os AINEs são uma das principais causas de morbilidade associada a medicamentos nos idosos<sup>33</sup>. O seu uso, particularmente o uso crónico, aumenta com a idade e estima-se que uma grande parte das pessoas com mais de 65 anos utilizem AINEs diariamente<sup>34</sup>. Assim, os idosos são uma classe vulnerável às RAMs deste grupo farmacológico, particularmente RAMs GI (úlceras gástricas e hemorragia e perfuração GI), CV (aumenta o risco de eventos trombóticos, hipertensão, enfarte do miocárdio), renais (insuficiência renal), hepáticas (insuficiência hepática) e cerebrovasculares (aumenta o risco de acidente vascular cerebral)<sup>38</sup>.

Apesar de terem eficácia terapêutica semelhante, os diferentes AINEs disponíveis mostram variabilidade no perfil de segurança. O risco de complicações GI e CV variam de acordo com o AINE, com a dose e com a duração do tratamento, além da presença de fatores de risco<sup>33,36</sup>.

Assim, antes da utilização de AINEs por idosos deve avaliar-se o risco-benefício individualmente, dando foco aos efeitos a nível GI, CV e renal<sup>38</sup>.

Portanto, foram identificadas estratégias para diminuir o risco de complicações secundárias à terapêutica com AINEs, tais como: prescrição correta e adesão adequada ao tratamento gastroprotetor; limitação da dose e duração do tratamento e escolha do AINE adequado a cada utente<sup>35,36</sup>. Existem ainda outras medidas não farmacológicas relevantes para minimizar ou evitar o uso de AINEs, especialmente a perda de peso, o exercício físico e a fisioterapia<sup>33</sup>. Assim, é fundamental caracterizar o perfil de segurança dos AINEs nos idosos através das RAMs notificadas ao SNF.

## 1.2. Objetivos

O objetivo primordial deste estudo prende-se com a caracterização das RAM nos idosos associadas aos AINEs, notificadas às diversas URF de Portugal na última década, entre 2007 e 2017. As notificações foram analisadas tendo em conta a demografia do doente, a reação adversa e a DCI dos medicamentos suspeitos de RAM. Esta década foi o alvo de estudo, uma vez que se apresenta como a fonte de informação mais atual relativa ao perfil de notificações suspeita de RAMs. A caracterização das notificações visa identificar os AINEs, as reações adversas e a DCI de outros medicamentos suspeitos notificados na população idosa em Portugal.

Neste sentido, as notificações foram caracterizadas para cada substância ativa pertencente aos AINEs. No que diz respeito à caracterização demográfica da população, os casos de notificação foram agrupados em três faixas etárias e classificados em termos do género. Relativamente à caracterização da RAM, avaliou-se a gravidade, o critério de gravidade e classificou-se o evento adverso. Para os casos de suspeita de RAM classificados com o critério de gravidade morte, ainda foram analisadas as reações *Preferred Term* (PT). A DCI dos outros medicamentos suspeitos associados aos AINEs também foi alvo de análise.

## 1.3. Material e Métodos

Este trabalho é um estudo de farmacoepidemiologia, observacional retrospectivo e baseado no sistema de notificação espontânea.

Os dados em análise foram recolhidos através das notificações enviadas para o SNF. As notificações pertencentes à base de dados do Portal RAM foram introduzidas pela Direção Geral do Risco do Medicamento (DGRM) ou pelas várias URF. Neste âmbito, realizou-se uma pesquisa na base de dados do SNF por DCI, grupo etário (65 anos e ou mais) e década de 2007 a 2017.

A análise estatística dos dados foi realizada através do *Microsoft Office Excel 365 ProPlus*.

É ainda importante destacar que cada notificação diz respeito a um único caso, porém para cada notificação pode estar associado mais do que uma RAM, critério de gravidade e mais do que um medicamento suspeito de RAM. Os fármacos que apresentaram menos de cinco casos de suspeita de RAM foram agrupados num único grupo (AINEs  $\leq 5$  casos). Esses fármacos são: bendazac, indometacina, acemetacina, etodolac, flubiprofeno, cetoprofeno, dexibuprofeno, lornoxicam e parecoxib.

### 1.3.1. População

Neste estudo, a população foi constituída pelos casos de suspeita de RAM notificados ao SNF, nos quais apenas se considerou as notificações por AINE e que apresentavam idade superior ou igual a 65 anos. Foram excluídas as notificações que não apresentavam os dados necessários para a caracterização das RAM, nomeadamente as que não referiam a idade e as duplicadas.

Inicialmente, na base de dados do SNF constavam 282 notificações, das quais 29 eram duplicadas e 14 não referiam a idade. Assim, ficou para análise 239 notificações espontâneas de AINEs de utentes com idade igual ou superior a 65 anos.

### 1.3.2. Variáveis

As variáveis foram definidas de acordo com os objetivos de caracterização demográfica da população, caracterização das RAM e das DCI dos outros medicamentos suspeitos.

### **1.3.2.1. Caracterização demográfica da população**

A população foi caracterizada quanto à faixa etária e ao género. As faixas etárias consideradas foram dos 65 aos 74 anos, dos 75 aos 84 anos e com idade igual ou superior a 85 anos e o género foi classificado como feminino ou masculino.

### **1.3.2.2. Caracterização das Reações Adversas a Medicamentos**

Os parâmetros definidos para caracterização das RAM foram: gravidade, critérios de gravidade, descrição da RAM [*System Organ Class (SOC) - Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedRA)*] e análise das reações *Preferred Term (PT)* para o critério de gravidade morte.

#### **1.3.2.2.1. Gravidade e critério de gravidade**

No que concerne à gravidade, as notificações foram agrupadas em graves ou não graves. De acordo com as *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, uma a RAM grave é definida como uma reação adversa que seja causa de morte, ou em que ocorra risco de vida, hospitalização do doente ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, ou provoque o aparecimento de defeito(s) congénito(s)<sup>39</sup>. Tendo em conta a faixa etária analisada, não foi considerado o critério de gravidade correspondente à anomalia congénita.

#### **1.3.2.2.2. Descrição da Reação Adversa a Medicamento**

A descrição da RAM é da responsabilidade do notificador que, posteriormente, é codificada de acordo com a terminologia do *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*.

A terminologia MedDRA, criada em 1994, é uma terminologia internacional médica desenvolvida pela *International Conference on Harmonization (ICH)*. Tem como objetivo uniformizar a terminologia médica internacional facilitando a comunicação entre os profissionais de saúde sobre produtos farmacêuticos. Os termos MedDRA têm a particularidade de um termo poder ser representado por mais do que um grupo SOC<sup>40</sup>.

Os seus termos encontram-se hierarquicamente organizados em *System Organ Class (SOC)*; *High Level Group Term (HLGT)*; *High Level Terms (HLT)*; *Preferred Term (PT)* e *Lowest Level Term (LLT)*, sendo que o nível SOC é o mais abrangente e o nível LLT o mais específico. A título de exemplo, vasculopatias (termo SOC); afeções de hipertensão vascular (termo HLGT); Hipertensão associada à gravidez (termo HLT); hipertensão (termo PT) e tensão arterial alta (termo LLT).<sup>40</sup>

O termo SOC, usado para a análise dos casos de RAM, corresponde ao nível mais amplo. As SOC são agrupadas por etiologia, local de manifestação e propósito, excetuando o grupo SOC “Circunstancias Sociais” que considera os dados pessoais e não o evento adverso. A atribuição do grupo SOC é feita de acordo com o guia introdutório à terminologia MedDRA. No anexo 1 consta a lista de grupos sistêmicos definidos pela terminologia MedDRA<sup>40</sup>.

Para o critério de gravidade morte, foram analisadas as reações PT. Este termo tem grande especificidade, sendo indicado o sintoma ou o sinal<sup>40</sup>.

## 1.4. Resultados

### 1.4.1. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas aos Anti-inflamatórios Não Esteroides

#### 1.4.1.1. Número de casos associados aos Anti-inflamatórios Não Esteroides

De acordo com a figura 1, o número de casos associados a cada AINE é bastante variável. O metamizol magnésico (49 casos) foi o fármaco que apresentou maior número de casos de RAMs, seguido do diclofenac (37 casos).

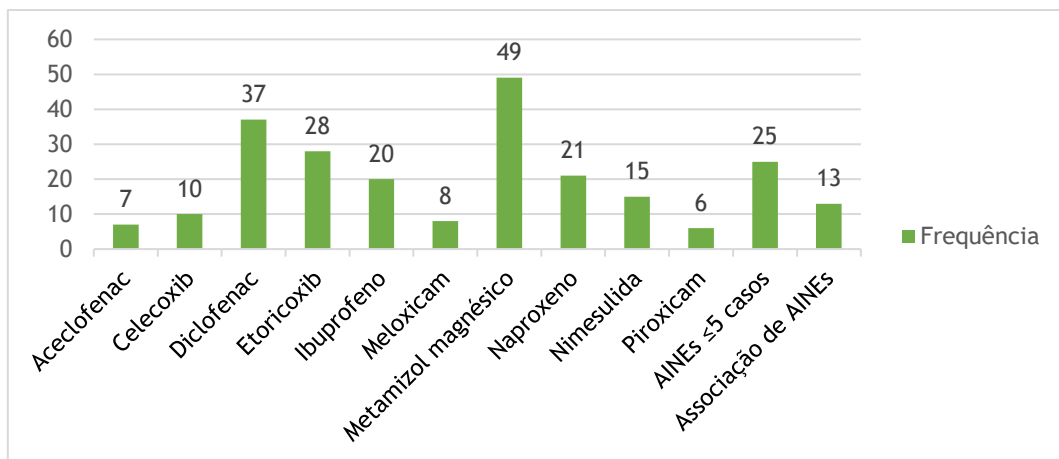


Figura 1: Número de casos associados aos Anti-Inflamatórios Não Esteroides.

### 1.4.2. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao aceclofenac

#### 1.4.2.1. Caracterização demográfica da população

Na população em análise existem 4 casos com idade compreendida entre os 65-74 anos, 2 casos entre os 75-84 anos e 1 caso com idade superior a 85 anos (figura 2). Em relação ao gênero, 57% dos casos com suspeita de RAM corresponde ao sexo feminino e 43% ao sexo masculino (figura 3).

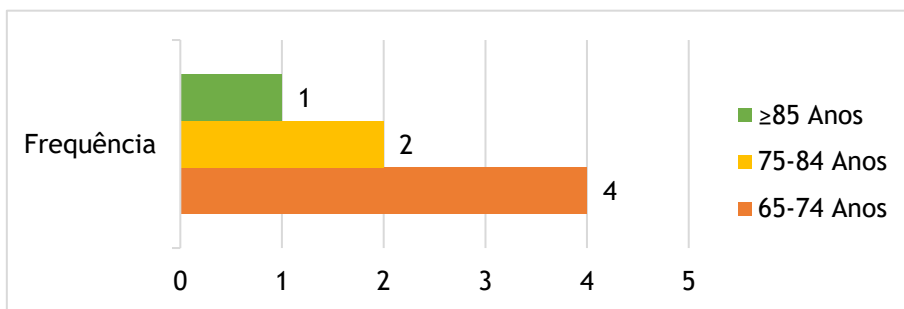


Figura 2: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associadas ao aceclofenac.

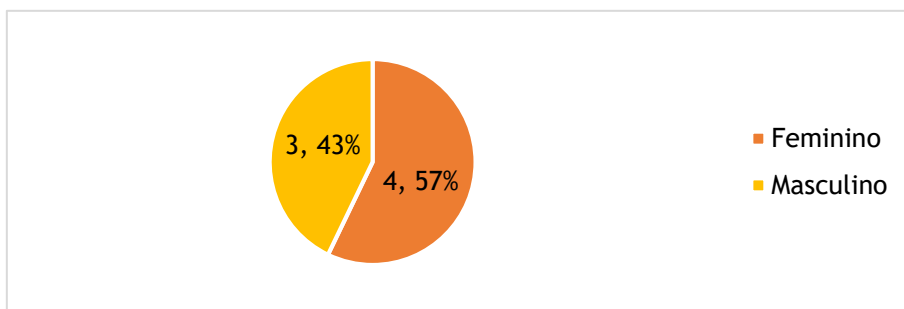


Figura 3: Distribuição dos casos por gênero associados ao aceclofenac.

#### 1.4.2.2. Caracterização das RAM associadas ao aceclofenac

Grande parte dos casos (86%) foram considerados graves (figura 4). Tendo em conta que existem casos em que o notificador selecionou mais do que um critério de gravidade, 4 casos foram considerados clinicamente importante e 2 casos levaram a hospitalização (figura 5).

Quanto à classificação das reações adversas em termos SOC, os resultados foram os seguintes: afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, afecções oculares, doenças respiratórias, torácicas e do mediastino e doenças gastrointestinais 14,3%; doenças do sistema nervoso, perturbações gerais e do local de administração, doenças renais e urinárias, afecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo, vasculopatias e doenças congénitas, familiares e genéticas 7,1% (tabela 2).

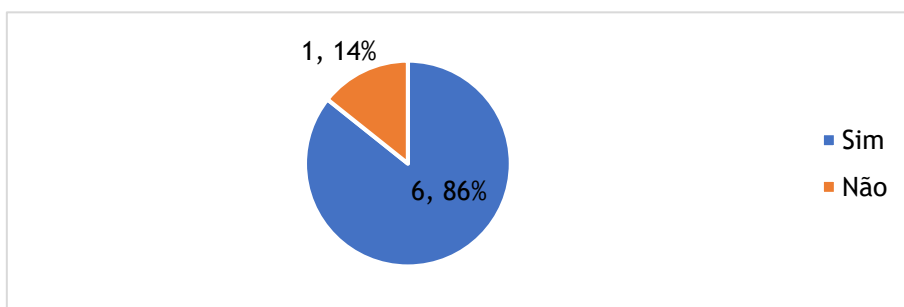


Figura 4: Gravidade das RAM associadas ao aceclofenac.

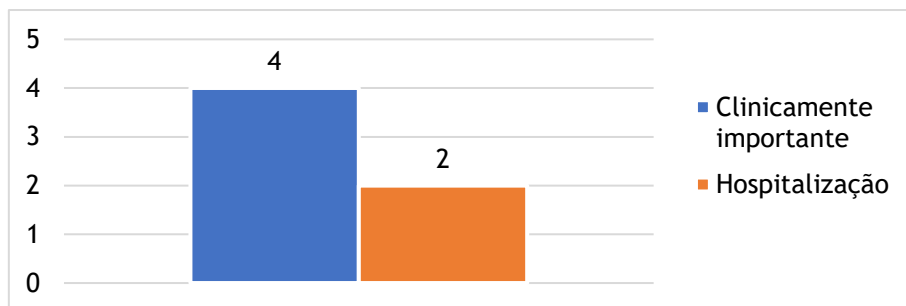


Figura 5: Critérios de gravidade das RAM associadas ao aceclofenac.

Tabela 2: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao aceclofenac.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	14,3%
Afeções oculares	2	14,3%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	2	14,3%
Doenças gastrointestinais	2	14,3%
Doenças do sistema nervoso	1	7,1%
Perturbações gerais e do local de administração	1	7,1%
Doenças renais e urinárias	1	7,1%
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	1	7,1%
Vasculopatias	1	7,1%
Doenças congénitas, familiares e genéticas	1	7,1%
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.2.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao aceclofenac

O aceclofenac foi considerado medicamento suspeito de RAMs em 86% dos casos e em 14% associado a outros medicamentos suspeitos (figura 6). O caso em que está associado a outro medicamento suspeito corresponde ao aceclofenac e levoceterizina.

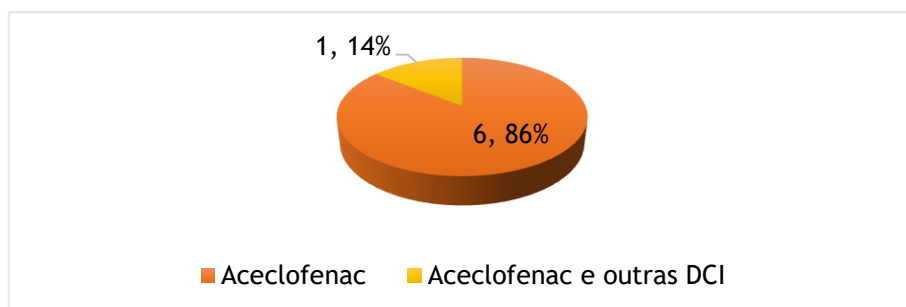


Figura 6: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao aceclofenac.

### 1.4.3. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao celecoxib

#### 1.4.3.1. Caracterização demográfica da população

Dos casos com suspeita de RAM, 6 correspondem a idade compreendida entre os 65-74 anos e 4 correspondem a idade entre os 75-84 anos (figura 7), sendo que 80% dos casos são referentes ao sexo feminino e 20% ao sexo masculino (figura 8).

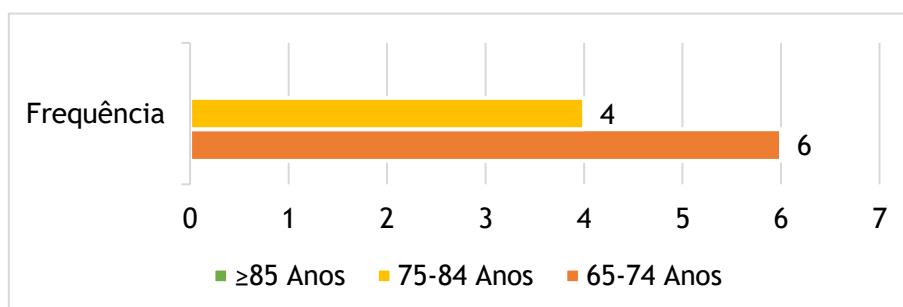


Figura 7: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao celecoxib.

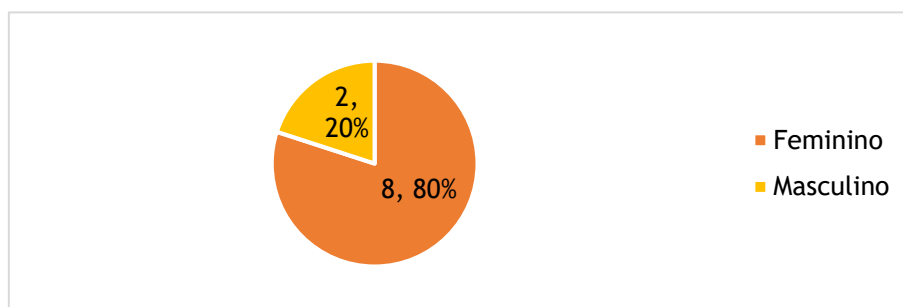


Figura 8: Distribuição dos casos por gênero associado ao celecoxib.

#### 1.4.3.2. Caracterização das RAM associadas ao celecoxib

Relativamente à gravidade das RAM, 60% dos casos foram considerados graves (figura 9). Os critérios de gravidade correspondem a 3 casos considerados clinicamente importante, 2 casos que obrigaram a hospitalização e 2 casos que deram origem a incapacidade, de acordo com a figura 10.

Os resultados da classificação das reações adversas em termos SOC foram os seguintes: 31,8% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 9,1% doenças do sistema nervoso; perturbações gerais e do local de administração, doenças renais e urinárias, afeções oculares, investigação e 4,5% doenças gastrointestinais, afeções do ouvido e do labirinto, doenças do sangue e do sistema linfático, infeções e infestações e vasculopatias (tabela 3).

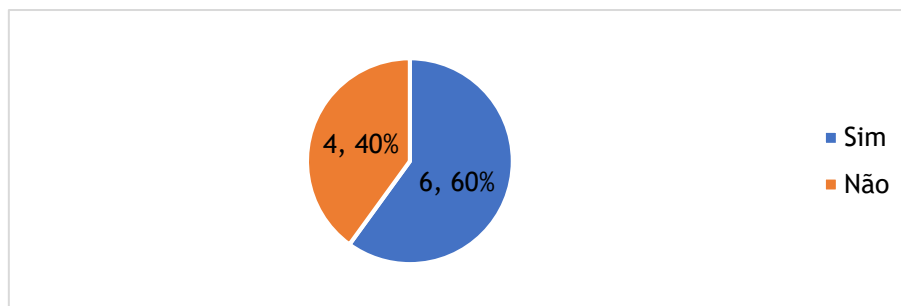


Figura 9: Gravidade das RAM associadas ao celecoxib.

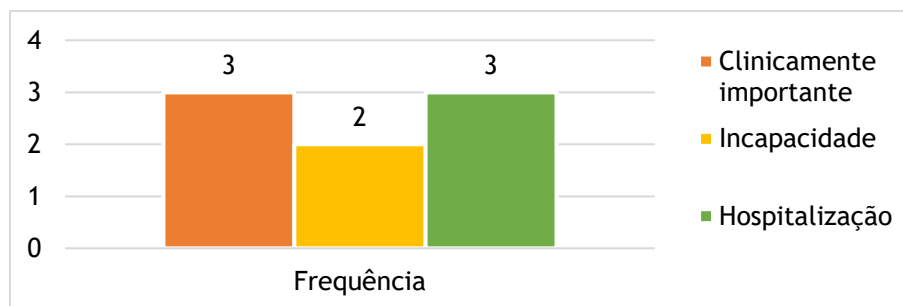


Figura 10: Critérios de gravidade das RAM associadas ao celecoxib.

Tabela 3: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao celecoxib.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	7	31,8%
Doenças do sistema nervoso	2	9,1%
Perturbações gerais e do local de administração	2	9,1%
Investigação	2	9,1%
Doenças renais e urinárias	2	9,1%
Afeções oculares	2	9,1%
Doenças gastrointestinais	1	4,5%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	4,5%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	4,5%
Infeções e infestações	1	4,5%
Vasculopatias	1	4,5%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.3.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao celecoxib

O celecoxib representa 80% dos casos de RAMs como o único medicamento suspeito (figura 11). Em apenas 2 casos, o celecoxib está associado a outros medicamentos suspeitos: um caso associado ao renelato de estrôncio e outro caso associado a tizanidina.

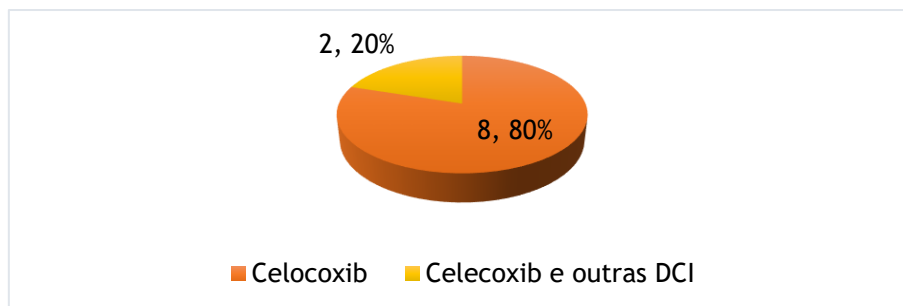


Figura 11: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao celecoxib.

#### 1.4.4. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao diclofenac

##### 1.4.4.1. Caracterização demográfica da população

Nas notificações em estudo 24 casos pertenciam a doentes com idade compreendida entre os 65-74 anos e 13 casos entre os 75-84 anos (figura 12). O número de casos com suspeita de RAM no sexo feminino foi superior ao número de casos no sexo masculino, representando 59% dos nossos casos de RAM notificados (figura 13).

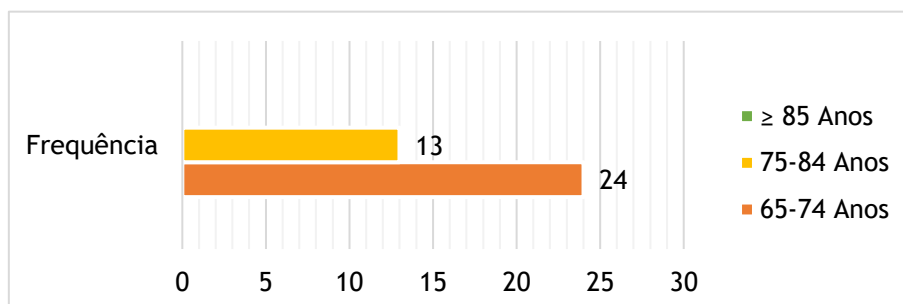


Figura 12: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao diclofenac.

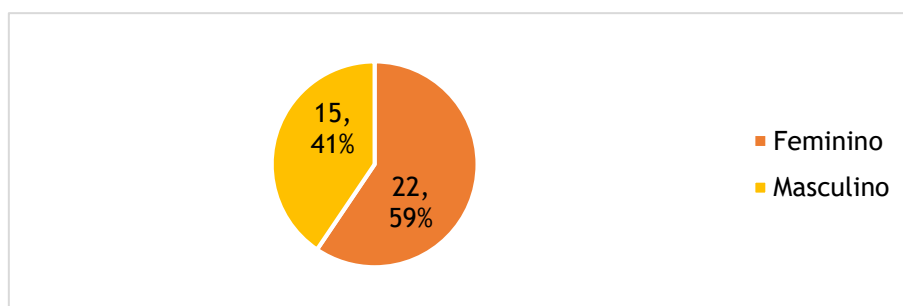


Figura 13: Distribuição dos casos por género associados ao diclofenac.

#### 1.4.4.2. Caracterização das RAM associadas ao diclofenac

A maioria das RAM (65%) foram consideradas graves (figura 14). Em termos de critérios de gravidade foram sinalizados 11 casos em que foram considerados clinicamente importante, em 7 houve risco de vida, 3 levou a incapacidade, 7 a hospitalização e 1 a morte (figura 15), sendo que temos casos em que o notificador selecionou mais que um critério de gravidade.

Em relação à classificação das reações adversas em termos SOC, os resultados foram os seguintes: afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos 20,2%; perturbações gerais e do local de administração 13,8%; doenças gastrointestinais 10,6%; doenças respiratórias, torácicas e do mediastino 9,6%; doenças renais e urinárias, doenças do sistema nervoso e doenças do sistema imunitário 7,4%; investigação e vasculopatias 6,4%; complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações 5,3%; cardiopatias, infeções e infestações, afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo, doenças hepatobiliares e afeções oculares 1,1% (tabela 4).

Tendo em conta o caso de RAM notificado com o critério de gravidade morte, as reações PT descritas foram as seguintes: lesão renal aguda, pressão arterial imensurável, broncoespasmo, dificuldade respiratória, hipotensão, hipoxia, diminuição da saturação do oxigénio, taquicardia sinusal, rash e hiperidrose. A autoridade reguladora estabeleceu a relação com a reação destas reações PT, estando a causa de morte relacionada com outro medicamento suspeito que não AINE (tioquicolsido).

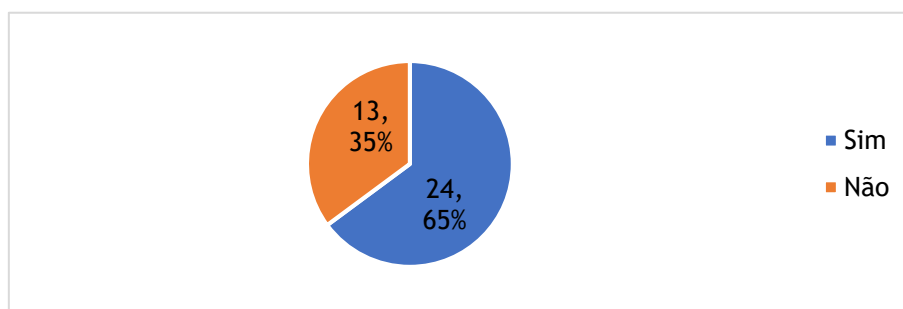


Figura 14: Gravidade das RAM associadas ao diclofenac.

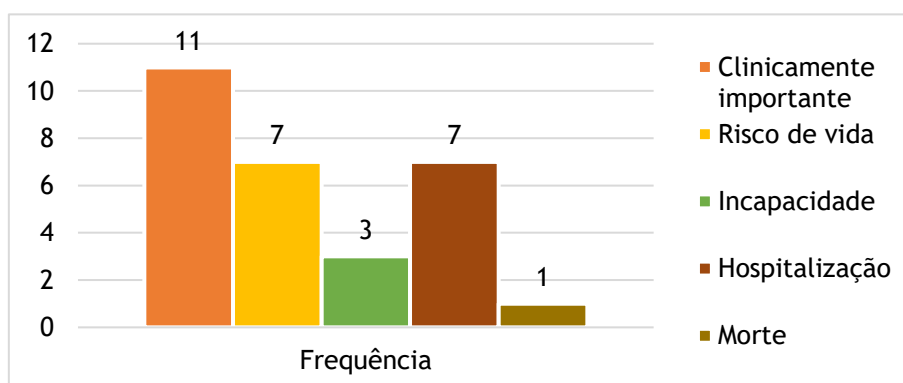


Figura 15: Critérios de gravidade das RAM associados ao diclofenac.

Tabela 4: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao diclofenac.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	19	20,2%
Perturbações gerais e do local de administração	13	13,8%
Doenças gastrointestinais	10	10,6%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	9	9,6%
Doenças renais e urinárias	7	7,4%
Doenças do sistema nervoso	7	7,4%
Doenças do sistema imunitário	7	7,4%
Investigação	6	6,4%
Vasculopatias	6	6,4%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	5	5,3%
Cardiopatias	1	1,1%
Infeções e infestações	1	1,1%
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	1	1,1%
Doenças hepatobiliares	1	1,1%
Afeções oculares	1	1,1%
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.4.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao diclofenac

O diclofenac foi considerado como o único medicamento suspeito de RAMs em 68% e em 32% associado a outros medicamentos suspeitos (figura 16). Dos casos de RAM notificadas do diclofenac associado a outros medicamentos suspeitos (tabela 5), pode-se realçar a associação do diclofenac com o tiocolquicosido (41,7%).

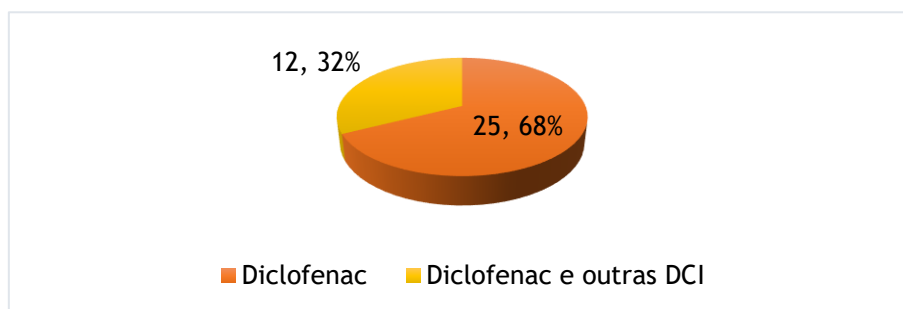


Figura 16: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao diclofenac.

Tabela 5: Diclofenac associado a outros medicamentos suspeitos.

Diclofenac associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Diclofenac;Tiocolquicosido	5	41,7%
Diclofenac + Misoprolol; Amantadina	1	8,3%
Diclofenac; Ácido Acetilsalicílico	1	8,3%
Diclofenac; Colquicina	1	8,3%
Diclofenac; Paracetamol	1	8,3%
Diclofenac; Paracetamol+Tiocolquicosido	1	8,3%
Diclofenac; Flunarizina	1	8,3%
Diclofenac ; Varfarina	1	8,3%
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100,0%</b>

### 1.4.5. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao etoricoxib

#### 1.4.5.1. Caracterização demográfica da população

No estudo em causa 17 dos casos pertenciam a doentes com idade compreendida entre os 65-74 anos, 10 casos entre os 75-84 anos e 1 caso com idade  $\geq 85$  anos (figura 17). A maior parte dos nossos casos de RAM notificados correspondem ao sexo feminino (61%) (figura 18).

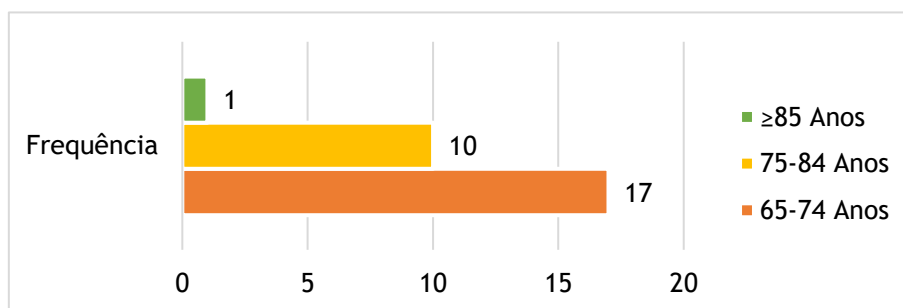


Figura 17: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao etoricoxib.

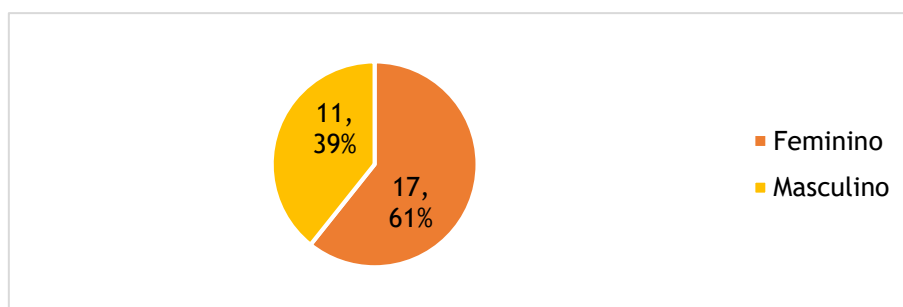


Figura 18: Distribuição dos casos por género associados ao etoricoxib.

#### 1.4.5.2. Caracterização das RAM associadas ao etoricoxib

De acordo com a figura 19, grande percentagem das RAMs foram consideradas graves (71%). Os critérios de gravidade apresentados correspondem a 14 casos considerados clinicamente importante, 4 casos com risco de vida, 2 casos notificados com incapacidade, 4 casos que desencadearam hospitalização e 1 caso que levou à morte (figura 20).

No que concerne à classificação das reações adversas no âmbito das SOC, 22,2% dos casos estão associados a afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 15,9% a perturbações gerais e do local de administração; 14,3% a doenças gastrointestinais; 7,9% a afeções oculares e a doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; 6,3% a investigações e vasculopatias; 3,2% a doenças do sistema nervoso, a infeções e infestações e a perturbações do foro psiquiátrico; 1,6% a cardiopatias, doenças renais e urinárias, doenças do sistema reprodutivo e da mama, circunstâncias sociais, doenças do sangue e do sistema linfático e complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (tabela 6).

O caso de RAM notificado com o critério de gravidade morte apresentou as seguintes reações PT: fadiga, hipertensão pulmonar, pneumonia e insuficiência respiratória. De acordo com a autoridade reguladora, a relação com a reação como causa de morte associada ao etoricoxib foi classificada como “possível” para todas as reações PT.

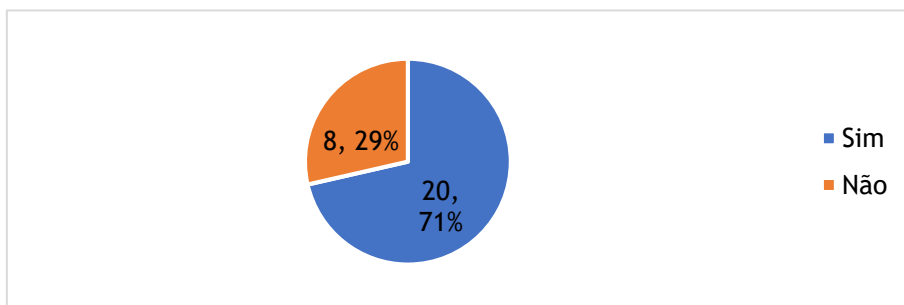


Figura 19: Gravidade das RAM associadas ao etoricoxib.

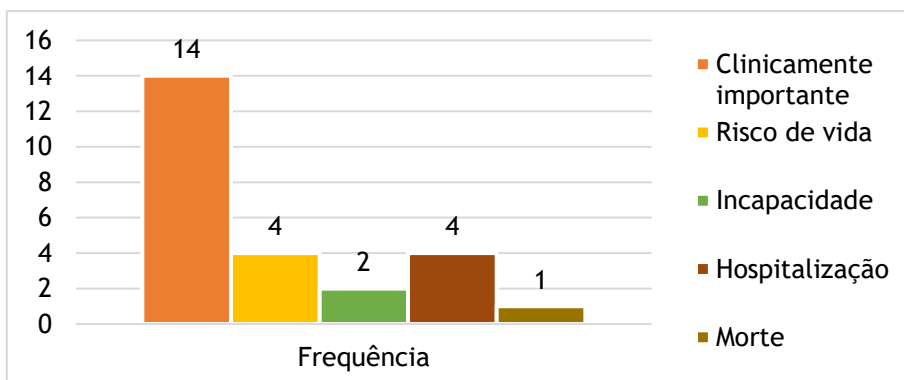


Figura 20: Critérios de gravidade das RAM associados ao etoricoxib.

Tabela 6: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao etoricoxib.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	14	22,2%
Perturbações gerais e do local de administração	10	15,9%
Doenças gastrointestinais	9	14,3%
Afeções oculares	5	7,9%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	5	7,9%
Investigação	4	6,3%
Vasculopatias	4	6,3%
Doenças do sistema nervoso	2	3,2%
Infeções e infestações	2	3,2%
Perturbações do foro psiquiátrico	2	3,2%
Cardiopatias	1	1,6%
Doenças renais e urinárias	1	1,6%
Doenças do sistema reprodutivo e da mama	1	1,6%
Circunstâncias sociais	1	1,6%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	1,6%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	1,6%
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.5.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao etoricoxib

Em 64% dos casos, o etoricoxib foi o único medicamento suspeito de RAMs (figura 21). Os casos notificados do etoricoxib associados a outros medicamentos suspeitos estão apresentados na tabela 7.

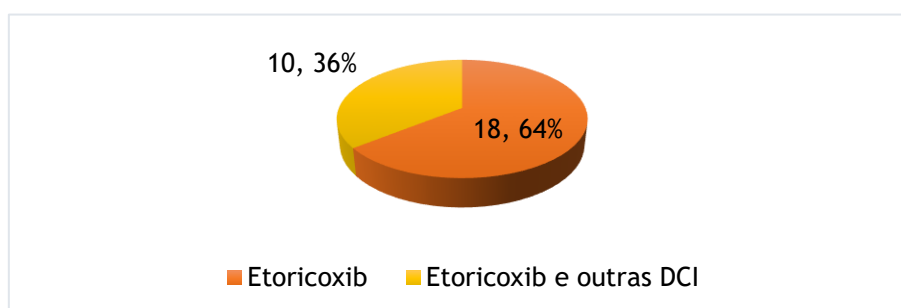


Figura 21: DCI dos medicamentos suspeitos ou interações associadas ao etoricoxib.

Tabela 7: Etoricoxib associado a outros medicamentos suspeitos.

Etoricoxib associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Etoricoxib; Varfarina	2	20,0%
Etoricoxib; Metotrexato	1	10,0%
Etoricoxib; Tramadol+Paracetamol	1	10,0%
Etoricoxib; Candesartan+Hidroclorotiazida	1	10,0%
Etoricoxib; Ciprofloxacina	1	10,0%
Etoricoxib; Amiodarona; Dabigatrano etexilato	1	10,0%
Etoricoxib; Renelato de estrôncio	1	10,0%
Etoricoxib; Pregabalina	1	10,0%
Etoricoxib; Flucloxacilina; Olmesartan medoxomilo + Hidroclorotiazida; Bisoprolol	1	10,0%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.6. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao ibuprofeno

##### 1.4.6.1. Caracterização demográfica da população

A população em estudo evidenciou 11 casos com idade compreendida entre os 65-74 anos, 6 casos entre os 75-84 anos e 3 casos com idade  $\geq 85$  anos (figura 22). O número de casos com suspeita de RAM no sexo feminino foi superior ao número de casos no sexo masculino, representando 70% dos nossos casos de RAM notificados (figura 23).

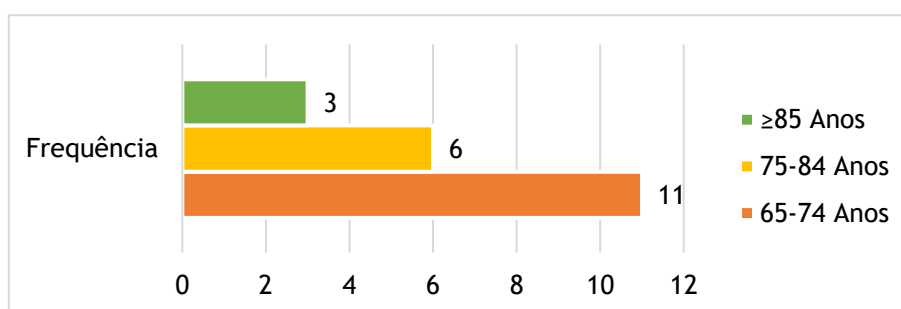


Figura 22: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao ibuprofeno.

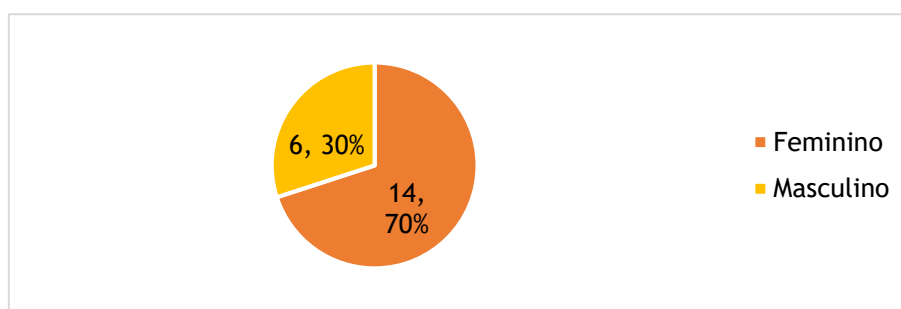


Figura 23: Distribuição dos casos por gênero associados ao ibuprofeno.

#### 1.4.6.2. Caracterização das RAM associadas ao ibuprofeno

Das RAM associadas ao Ibuprofeno, 85% foram consideradas graves (figura 24). Em relação aos critérios de gravidade 13 casos foram sinalizados clinicamente importante, 1 caso que causou incapacidade e 7 casos que conduziu a hospitalização (figura 25).

Os resultados da classificação das reações adversas em termos SOC foram os seguintes: 20,8% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e doenças gastrointestinais; 15,1% perturbações gerais e do local de administração; 7,5% doenças renais e urinárias, doenças do sistema nervoso e doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; 5,7% afeções oculares; 3,8% doenças do metabolismo e nutrição e complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações e 1,9% vasculopatias, afeções do ouvido e labirinto, investigação e doenças do sangue e do sistema linfático (tabela 8).

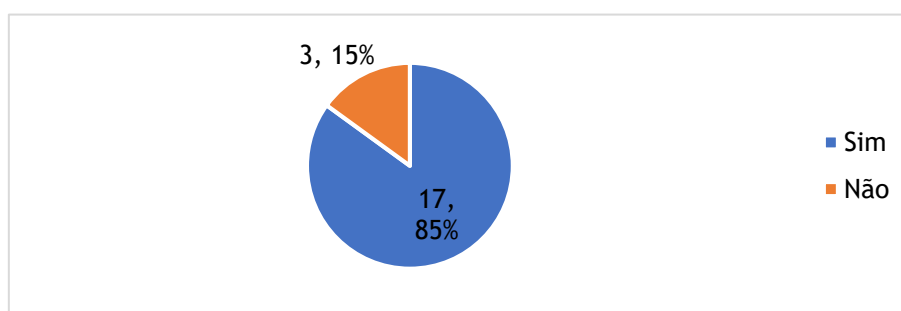


Figura 24: Gravidade das RAM associadas ao ibuprofeno.

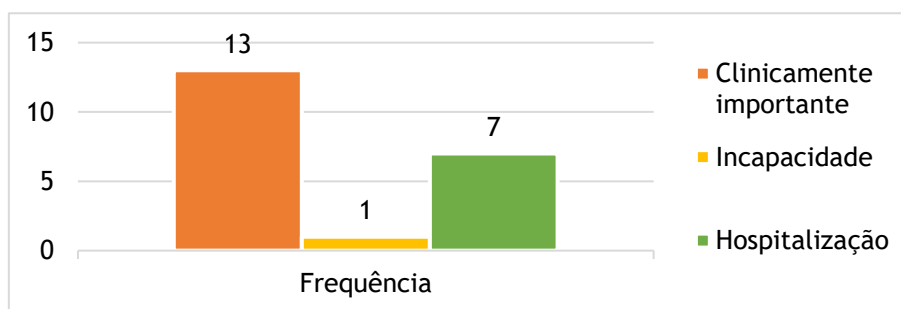


Figura 25: Critérios de gravidade das RAM associadas ao ibuprofeno.

Tabela 8: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao ibuprofeno.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	11	20,8%
Doenças gastrointestinais	11	20,8%
Perturbações gerais e do local de administração	8	15,1%
Doenças renais e urinárias	4	7,5%
Doenças do sistema nervoso	4	7,5%

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	4	7,5%
Afeções oculares	3	5,7%
Doenças do metabolismo e nutrição	2	3,8%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	2	3,8%
Vasculopatias	1	1,9%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	1,9%
Investigação	1	1,9%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	1,9%
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.6.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao ibuprofeno

Em 65% dos casos analisados o ibuprofeno foi considerado o único medicamento suspeito de RAMs, segundo a figura 26. Dos 35% dos casos associados a outros medicamentos suspeitos, pode realçar-se a associação do ibuprofeno com flucloxacilina (28,6%) e ibuprofeno com alopurinol (28,6%) (tabela 9).

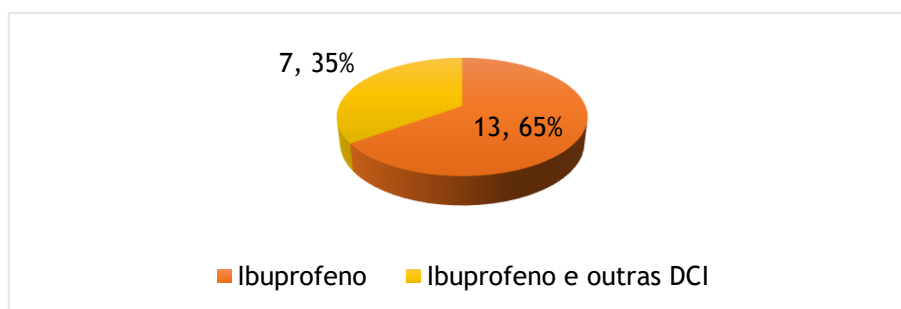


Figura 26: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao ibuprofeno.

Tabela 9: Ibuprofeno associado a outros medicamentos suspeitos.

Ibuprofeno associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Ibuprofeno; Flucloxacilina	2	28,6%
Ibuprofeno; Alopurinol	2	28,6%
Ibuprofeno; Ribavarina; Lepipasvir+Sofosbuvir	1	14,3%
Ibuprofeno; Escitalopram	1	14,3%
Ibuprofeno; Metformina	1	14,3%
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0%</b>

## 1.4.7. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao meloxicam

### 1.4.7.1. Caracterização demográfica da população

Nas notificações estudadas há 2 casos com idade compreendida entre os 65-74 anos, 5 casos entre os 75-84 anos e 1 caso com idade  $\geq 85$  anos, segundo a figura 27. O número de casos com suspeita de RAM do género feminino foi maior do que o número de casos do género masculino, refletindo 62% dos nossos casos de RAM notificados (figura 28).

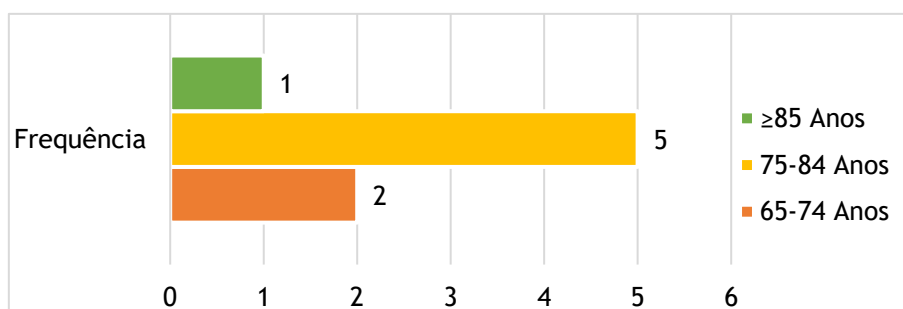


Figura 27: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao meloxicam.

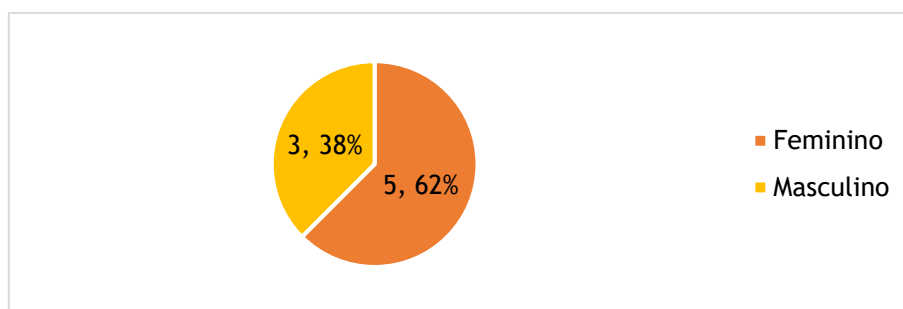


Figura 28: Distribuição dos casos por género associados ao meloxicam.

### 1.4.7.2. Caracterização das RAM associadas ao meloxicam

Mais de metade das RAM notificadas (75%) foram reportadas graves (figura 29). Em relação aos critérios de gravidade foram indicados 3 casos em que foram considerados clinicamente importante, 1 que levou a incapacidade e 2 a hospitalização (figura 30).

Quanto à classificação das reações adversas em termos SOC, 16,7% dos casos representam doenças gastrointestinais e perturbações gerais e do local de administração; 11,1% a doenças do sistema nervoso, afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e investigação e 5,6% a doenças do metabolismo e nutrição, vasculopatias, perturbações do foro psiquiátrico, doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo e afeções oculares (tabela 10).

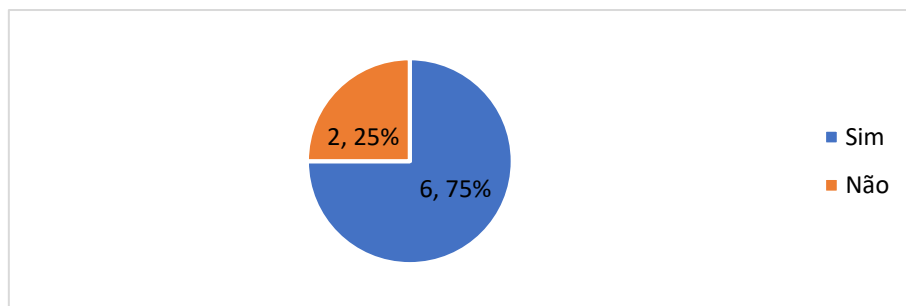


Figura 29: Gravidade das RAM associadas ao meloxicam.

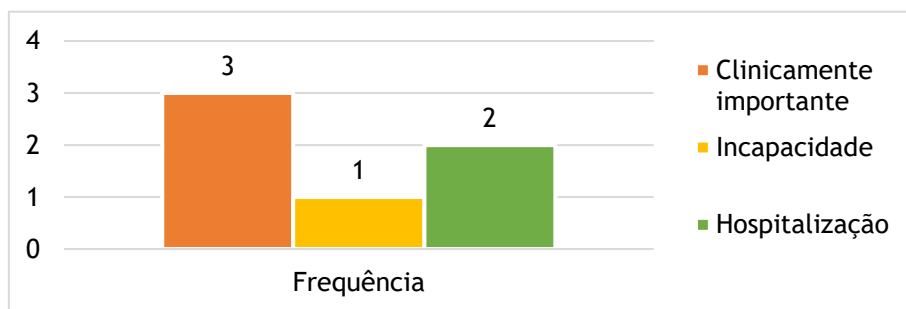


Figura 30: Critérios de gravidade das RAM associadas ao meloxicam.

Tabela 10: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao meloxicam.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Doenças gastrointestinais	3	16,7%
Perturbações gerais e do local de administração	3	16,7%
Doenças do sistema nervoso	2	11,1%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	11,1%
Investigação	2	11,1%
Vasculopatias	1	5,6%
Perturbações do foro psiquiátrico	1	5,6%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	1	5,6%
Doenças do metabolismo e nutrição	1	5,6%
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	1	5,6%
Afeções oculares	1	5,6%
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>

#### 1.4.7.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao meloxicam

O meloxicam foi referenciado como o único medicamento suspeito de RAMs na maior parte dos casos, representando 87% (figura 31). Quanto ao meloxicam associado a outros medicamentos suspeitos, apenas foi reportado 1 caso (meloxicam, tramadol+paracetamol).

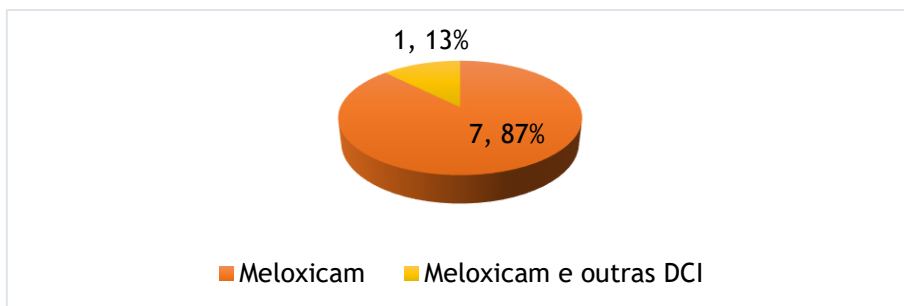


Figura 31: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao meloxicam.

## 1.4.8. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao metamizol magnésico

### 1.4.8.1. Caracterização demográfica da população

Nos casos de RAM notificados 22 casos correspondem a doentes com idade compreendida entre os 65-74 anos, 22 casos entre os 75-84 anos e 5 com idade  $\geq 85$  anos (figura 32), 69% dos casos de RAM estão associados ao sexo feminino e 31% associado ao sexo masculino (figura 33).

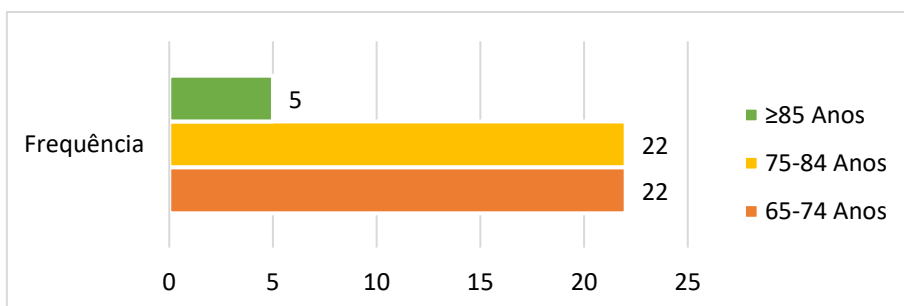


Figura 32: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao metamizol.

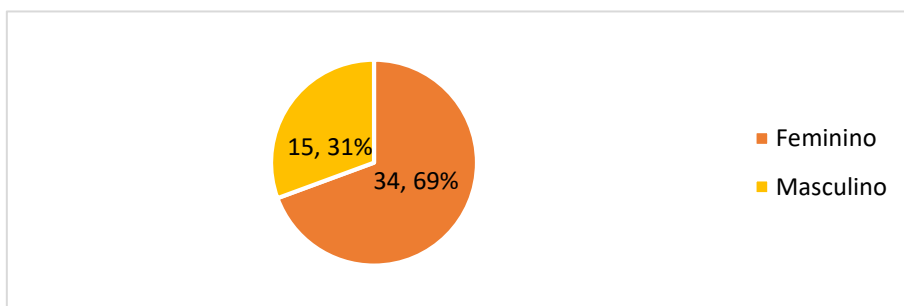


Figura 33: Distribuição dos casos por género associado ao metamizol.

#### 1.4.8.2. Caracterização das RAM associadas ao metamizol magnésico

Tendo em conta a figura 34, a maioria das RAM (76%) foram reportadas como graves. Quanto aos critérios de gravidade foram sinalizados 15 casos clinicamente importante, 14 apresentaram risco de vida, 2 incapacidade, 15 levou a hospitalização e 1 caso provocou a morte (figura 35).

Os resultados relacionados com a classificação das reações adversas SOC foram os seguintes: 22,6% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 12,3% doenças gastrointestinais; 9,4% perturbações gerais e do local de administração e doenças do sistema imunitário; 8,5% doenças respiratórias, torácicas e do mediastino; 5,7% vasculopatias e investigação; 4,7% cardiopatias; 3,8% doenças do sangue e do sistema linfático e doenças do sistema nervoso; 2,8% infeções e infestações e perturbações do foro psiquiátrico; 1,9% doenças hepatobiliares, doenças do metabolismo e nutrição e doenças renais e urinárias; 0,9% afeções oculares, doenças do sistema reprodutivo e da mama e complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações (tabela 11).

No que concerne ao caso de suspeita de RAM notificado com o critério de gravidade morte, a reação PT descrita foi agranulocitose, sendo que a autoridade reguladora não estabeleceu a relação com a reação e a causa de morte.

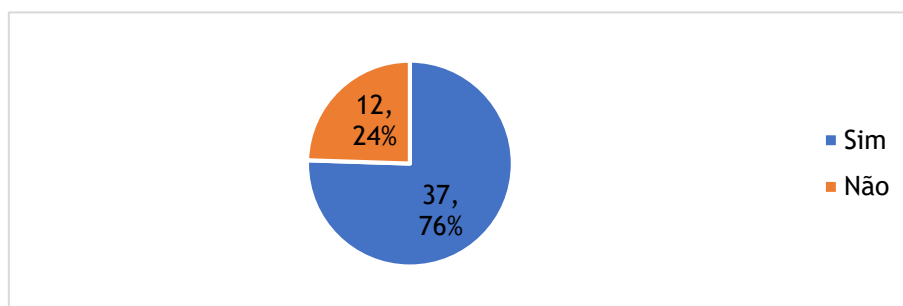


Figura 34: Gravidade das RAM associadas ao metamizol.

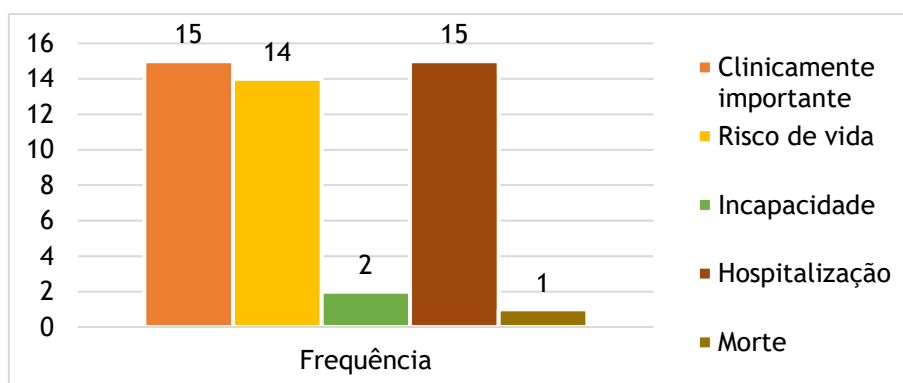


Figura 35: Critérios de gravidade das RAM associadas ao metamizol.

Tabela 11: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao metamizol.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	24	22,6%
Doenças gastrointestinais	13	12,3%
Perturbações gerais e do local de administração	10	9,4%
Doenças do sistema imunitário	10	9,4%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	9	8,5%
Vasculopatias	6	5,7%
Investigação	6	5,7%
Cardiopatias	5	4,7%
Doenças do sangue e do sistema linfático	4	3,8%
Doenças do sistema nervoso	4	3,8%
Infeções e infestações	3	2,8%
Perturbações do foro psiquiátrico	3	2,8%
Doenças hepatobiliares	2	1,9%
Doenças do metabolismo e nutrição	2	1,9%
Doenças renais e urinárias	2	1,9%
Afeções oculares	1	0,9%
Doenças do sistema reprodutivo e da mama	1	0,9%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	0,9%
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.8.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao metamizol magnésico

O metamizol magnésico foi considerado como medicamento suspeito de RAMs em 82% e em 18% associado a outros medicamentos suspeitos (figura 36). Dos casos de RAMs do metamizol magnésico associado a outros medicamentos suspeitos, podemos salientar a associação com o tiocolquisido (22,2%) e com a cefazolina (22,2%), de acordo com a tabela 12.

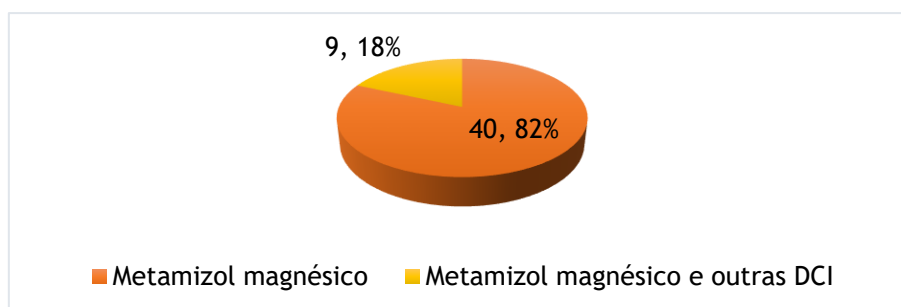


Figura 36: DCI dos medicamentos suspeitos ou interações associadas ao metamizol.

Tabela 12: Metamizol magnésico associado a outros medicamentos suspeitos.

Metamizol magnésico associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Metamizol magnésico; Tiocolquicosido	2	22,2%
Metamizol magnésico; Cefazolina	2	22,2%
Metamizol magnésico; Losartan+Hidroclorotiazida	1	11,1%
Metamizol magnésico; Paracetamol+Tiocolquicosido	1	11,1%
Metamizol magnésico; Levofloxacina	1	11,1%
Metamizol magnésico; Cefuroxima; Metoclopramida	1	11,1%
Metamizol magnésico; Tramadol; Paracetamol	1	11,1%
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100,0%</b>

### 1.4.9. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao naproxeno

#### 1.4.9.1. Caracterização demográfica da população

Nas notificações analisadas 7 casos pertenciam a doentes com idade compreendida entre os 65-74 anos, 11 casos entre os 75-84 anos e 3 casos com idade  $\geq 85$  anos, como demonstra a figura 37. Relativamente ao género, o número de casos com suspeita RAM no sexo feminino foi bastante superior ao sexo masculino, refletindo 81% dos nossos casos de RAM notificados (figura 38).

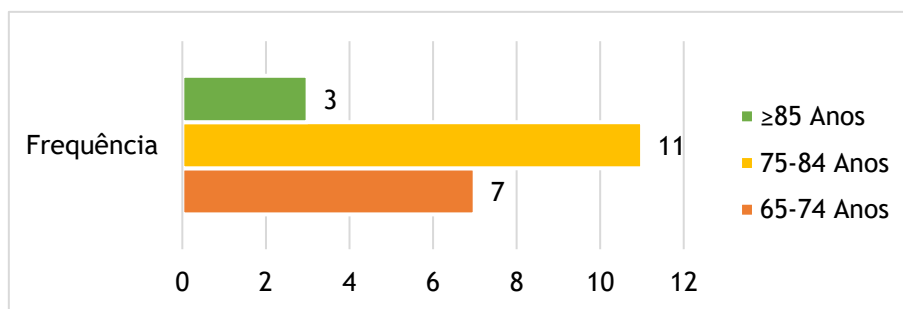


Figura 37: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao naproxeno.

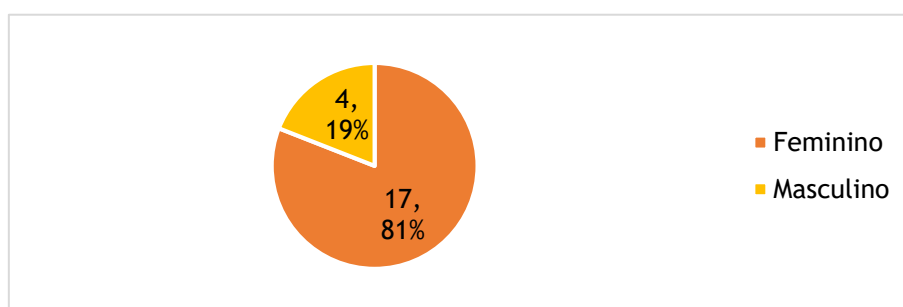


Figura 38: Distribuição dos casos por género associados ao naproxeno.

#### 1.4.9.2. Caracterização das RAM associadas ao naproxeno

Com base na figura que se segue (figura 39), podemos constatar que a maioria das RAM (71%) foram consideradas graves. Os critérios de gravidade sinalizados na figura foram os seguintes: 10 casos considerados clinicamente importante; 3 casos houve risco de vida; 2 levou a incapacidade; 3 a hospitalização e 1 a morte (figura 40).

Na tabela 13 pode-se observar a classificação das reações adversas por SOC. Assim observam-se os seguintes resultados: 19,4% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos e doenças gastrointestinais; 12,9% perturbações gerais e do local de administração; 9,7% investigação; 6,5% doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, doenças renais e urinárias e doenças do sistema nervoso; 3,2% doenças do metabolismo e nutrição, perturbações do foro psiquiátrico, afeções do ouvido e do labirinto, afeções oculares, infeções e infestações e doenças do sangue e do sistema linfático.

O caso de RAM notificado com o critério de gravidade morte exibe melenas e hemorragia gastrointestinal como reações PT. Segundo a relação com a reação estabelecida pela autoridade reguladora, a causa de morte parece estar associada a outro medicamento suspeito que não o naproxeno (dabigatrano etexilato).

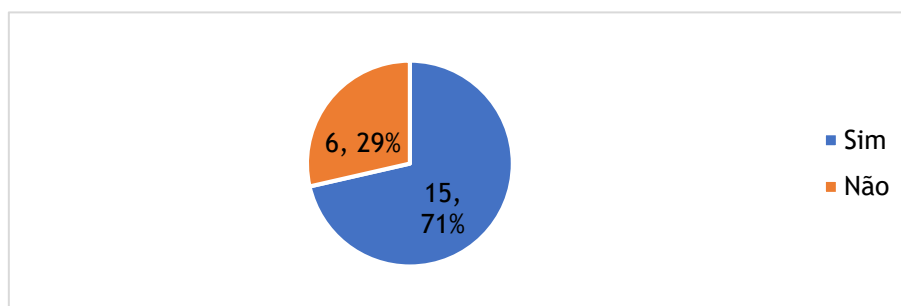


Figura 39: Gravidade das RAM associadas ao naproxeno.

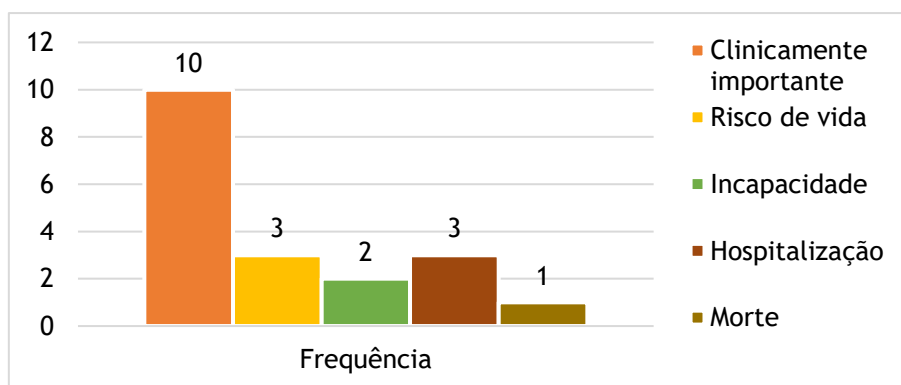


Figura 40: Critérios de gravidade das RAM associadas ao naproxeno.

Tabela 13: Caracterização das RAMs (SOC MedDRA) associadas ao naproxeno.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6	19,4%
Doenças gastrointestinais	6	19,4%
Perturbações gerais e do local de administração	4	12,9%
Investigação	3	9,7%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	2	6,5%
Doenças renais e urinárias	2	6,5%
Doenças do sistema nervoso	2	6,5%
Doenças do metabolismo e nutrição	1	3,2%
Perturbações do foro psiquiátrico	1	3,2%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	3,2%
Afeções oculares	1	3,2%
Infeções e infestações	1	3,2%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	3,2%
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.9.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao naproxeno

O naproxeno, conforme a figura 41, foi considerado o único medicamento suspeito de RAMs em 67% e em 33% associado a outros medicamentos suspeitos. A tabela 14 demonstra os medicamentos suspeitos associados ao naproxeno, destacando-se a associação naproxeno+esomeprazol (28,6%).

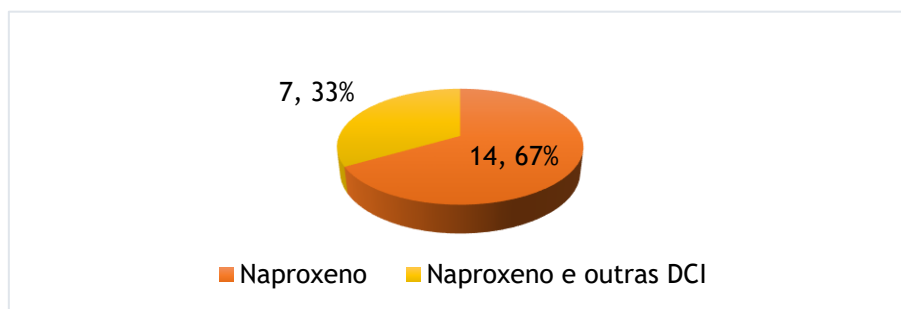


Figura 41: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associados ao naproxeno.

Tabela 14: Naproxeno associado a outros medicamentos suspeitos.

Naproxeno associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Naproxeno+esomeprazol	2	28,6%
Naproxeno; Dabigatano etexilato	1	14,3%
Naproxeno; Dabigatano etexilato; Benzilpenicilina benzatínica	1	14,3%
Naproxeno; Candesartan	1	14,3%
Naproxeno; Metformina	1	14,3%
Naproxeno; Metformina+Vildagliptina	1	14,3%
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0%</b>

## 1.4.10. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao nimesulida

### 1.4.10.1. Caracterização demográfica da população

Na figura 42 verifica-se que a faixa etária que apresentou mais casos com suspeita de RAM corresponde a idade compreendida entre os 65-74 anos (9 casos), seguida da idade entre os 75-84 anos (5 casos) e depois idade  $\geq 85$  anos (1 caso). A percentagem de casos com suspeita de RAM no sexo feminino (73%) supera a percentagem no sexo masculino (27%), como demonstra a figura 43.

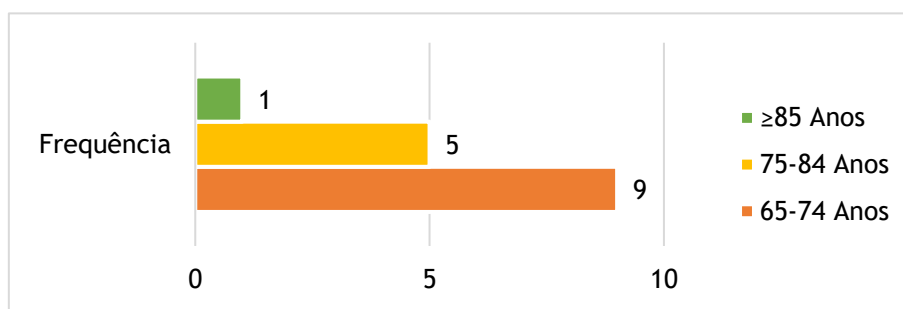


Figura 42: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associadas ao nimesulida.

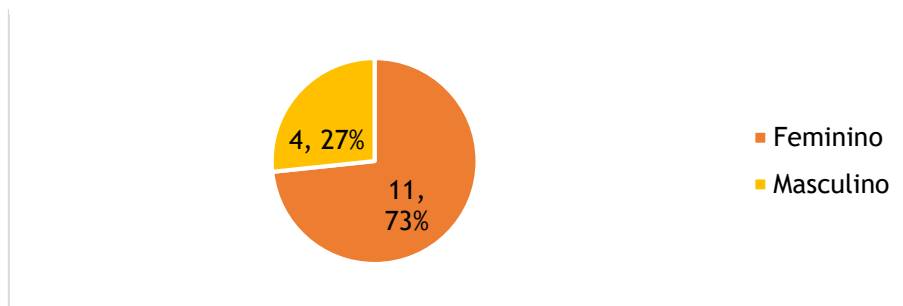


Figura 43: Distribuição dos casos por gênero associado ao nimesulida.

### 1.4.10.2. Caracterização das RAM associadas ao nimesulida

Na figura 44, a maioria das RAM (67%) foi considerada grave. Somente 33% dos casos foram notificados não graves. Em termos de critérios de gravidade foram indicados na figura 45, 7 casos clinicamente importante e 5 casos que levaram a hospitalização.

Em termos SOC, os resultados da classificação das reações adversas apresentados na tabela 15 foram os seguintes: 28,1% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 18,8% investigação; 15,6% perturbações gerais e do local de administração; 9,4% doenças gastrointestinais; 6,3% afeções oculares e doenças do sistema nervoso; 3,1% vasculopatias, afeções do ouvido e do labirinto, doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, procedimentos cirúrgicos e médicos e doenças do sistema reprodutivo e da mama.

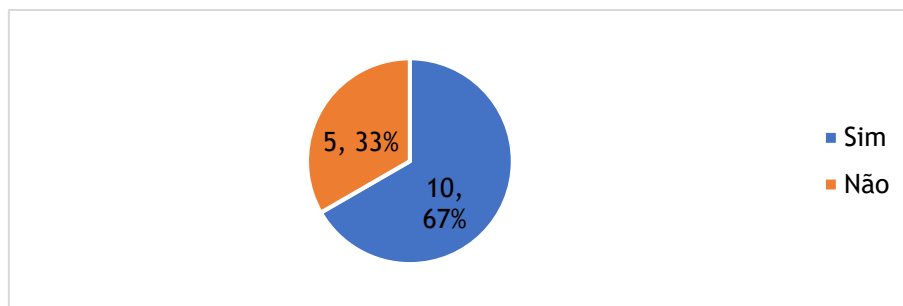


Figura 44: Gravidade das RAM associadas ao nimesulida.

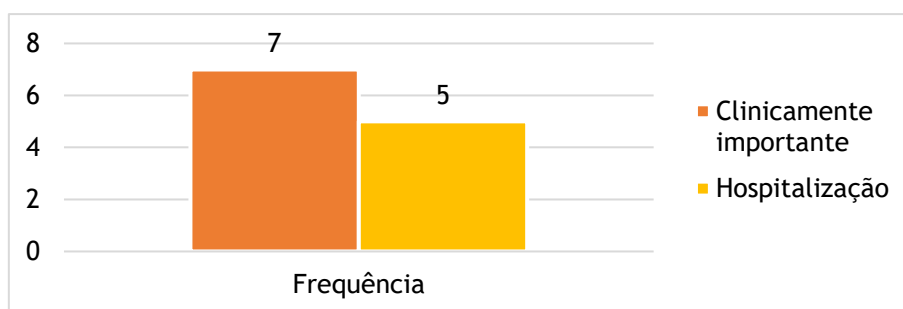


Figura 45: Critérios de gravidade das RAM associadas ao nimesulida.

Tabela 15: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao nimesulida.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	9	28,1%
Investigação	6	18,8%
Perturbações gerais e do local de administração	5	15,6%
Doenças gastrointestinais	3	9,4%
Afeções oculares	2	6,3%
Doenças do sistema nervoso	2	6,3%
Vasculopatias	1	3,1%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	3,1%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	1	3,1%
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1	3,1%
Doenças do sistema reprodutivo e da mama	1	2,9%
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.10.3. DCI dos medicamentos suspeitos associados ao nimesulida

O nimesulida como único medicamento suspeito de RAMs foi considerado em 11 casos, representando 73% dos nossos casos de RAM notificados (figura 46). Na tabela 16 é demonstrado os casos em que o nimesulida está associado a outros medicamentos suspeitos.

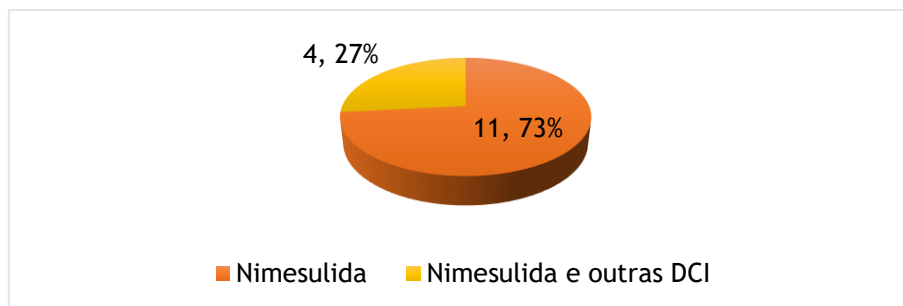


Figura 46: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao nimesulida.

Tabela 16: Nimesulida associado a outros medicamentos suspeitos.

Nimesulida associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Nimesulida; Gabapentina; Cianocobalamina+Pridoxina+Tiamina	1	25,0%
Nimesulida; Doxiciclina	1	25,0%
Nimesulida; Amoxicilina+Ácido clavulânico	1	25,0%
Nimesulida; Moxifloxacina; Amisulprida	1	25,0%
Total	4	100,0%

## 1.4.11. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas ao piroxicam

### 1.4.11.1. Caracterização demográfica da população

A população em estudo manifestou 5 casos com idade compreendida entre os 65-74 anos e 1 caso com idade  $\geq 85$  anos (figura 47). O número de casos de RAM notificados no sexo feminino e no sexo masculino foi equivalente (3 casos) (figura 48).

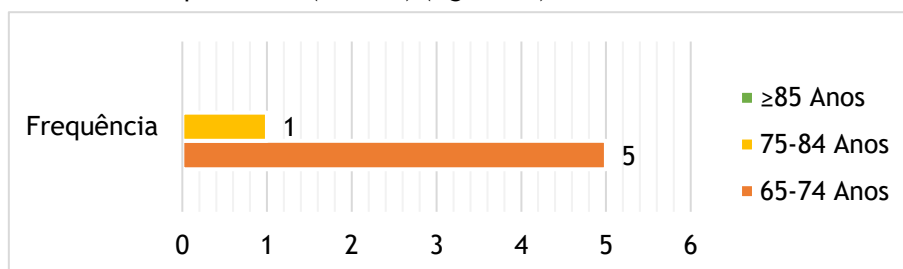


Figura 47: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados ao piroxicam.

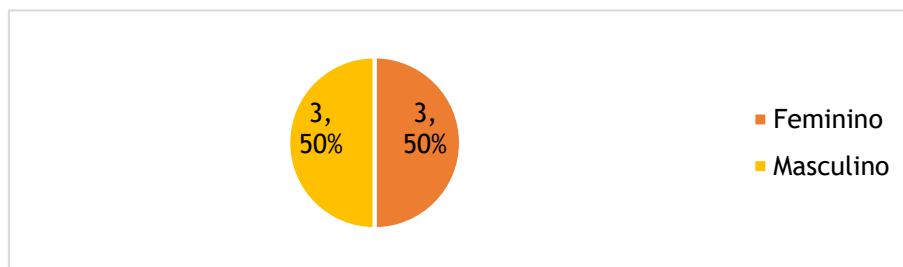


Figura 48: Distribuição dos casos por gênero associado ao piroxicam.

#### 1.4.11.2. Caracterização das RAM associadas ao piroxicam

A percentagem de RAM notificadas de acordo com a gravidade, foram consideradas graves em 50% dos casos (figura 49), dos quais foram sinalizados 1 caso clinicamente importante, 1 caso que levou a incapacidade e 1 caso a hospitalização (figura 50).

Em relação à classificação SOC das reações adversas, os resultados foram os seguintes: 42,9% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 21,4% perturbações gerais e do local de administração e 7,1% doenças gastrointestinais, doenças hepatobiliares, doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, doenças do sistema imunitário e afeções oculares (tabela 17).

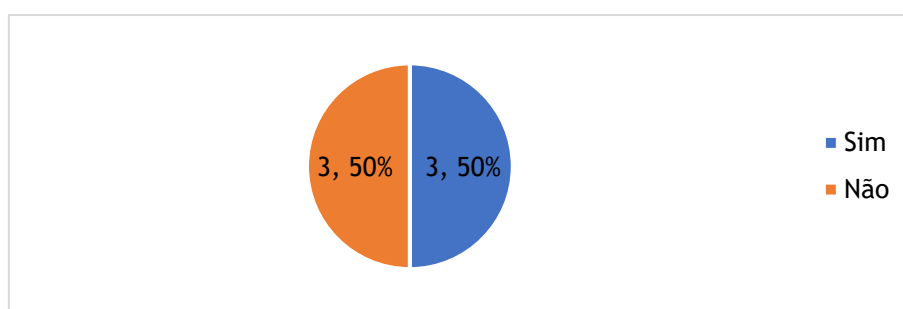


Figura 49: Gravidade das RAM associadas ao piroxicam.

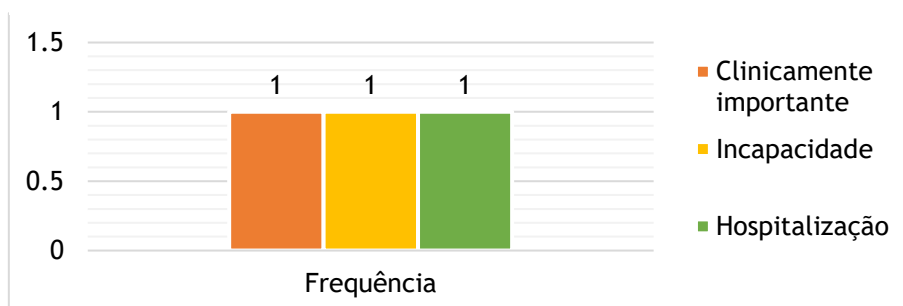


Figura 50: Critérios de gravidade das RAM associadas ao piroxicam.

Tabela 17: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas ao piroxicam.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6	42,9%
Perturbações gerais e do local de administração	3	21,4%
Doenças gastrointestinais	1	7,1%
Doenças hepatobiliares	1	7,1%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	1	7,1%
Doenças do sistema imunitário	1	7,1%
Afeções oculares	1	7,1%
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,0%</b>

### 1.4.11.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados ao piroxicam

Como se verifica na figura 51, 50% dos casos correspondem ao piroxicam e outros 50% correspondem ao piroxicam associado a outros medicamentos suspeitos. A tabela 18 evidencia os casos do piroxicam e outras DCI.

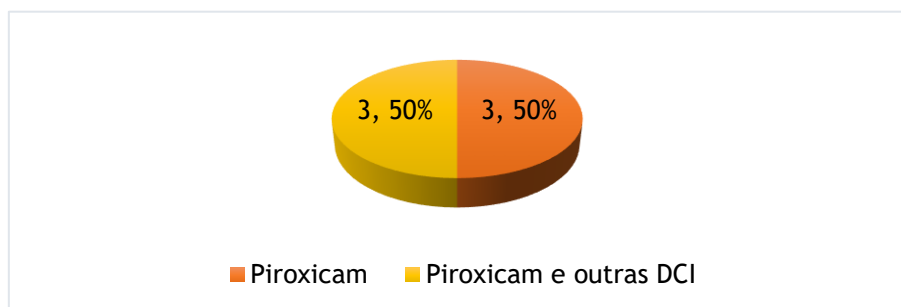


Figura 51: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado ao piroxicam.

Tabela 18: Piroxicam associado a outros medicamentos suspeitos.

Piroxicam associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Piroxicam; Tiocolquicosido; Cianocobalamina+Piridoxina+Tiamina	1	33,3%
Piroxicam; Mirabegrom	1	33,3%
Piroxicam; Tiocolquicosido	1	33,3%
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100,0%</b>

### 1.4.12. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associadas aos AINEs ≤5 casos

#### 1.4.12.1. Caracterização demográfica da população

De acordo com a figura 52, obteve-se 14 casos com idade compreendida entre os 65-74 anos, 10 casos entre 75-84 anos e 1 caso com idade ≥85 anos. A percentagem de casos notificados foi superior no sexo feminino (56%) comparativamente ao sexo masculino (44%) (figura 53).

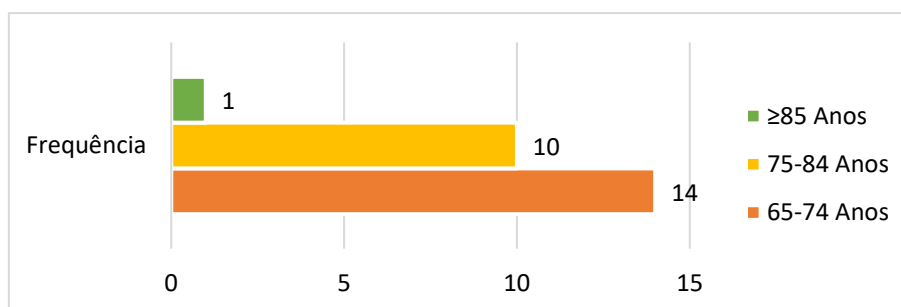


Figura 52: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associado aos AINEs ≤5 casos.

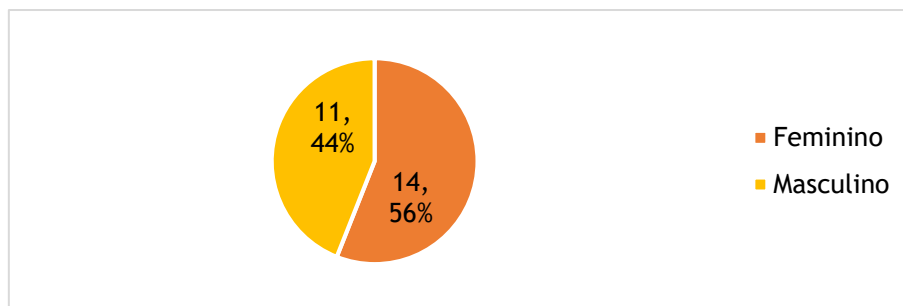


Figura 53: Distribuição dos casos por gênero associados aos AINEs ≤5 casos.

#### 1.4.12.2. Caracterização das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos

A figura 54 demonstra que o número de casos de RAM consideradas graves (14 casos) foi superior ao número de casos de RAM considerados não graves (11 casos). Em relação aos critérios de gravidade foram relatados 7 casos clinicamente importante; 4 casos em que houve risco de vida; 3 casos que levou a incapacidade, 4 casos a hospitalização e 1 caso a morte (figura 55).

Quanto à classificação das reações adversas em termos SOC, 24,4% dos casos representam doenças gastrointestinais; 20,0% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 15,6% perturbações gerais e do local de administração; 13,3% doenças do sistema nervoso; 6,7% investigação; 4,4% vasculopatias, afeções oculares e doenças do sistema imunitário; 2,2% cardiopatias, doenças do sangue e do sistema linfático e afeções do ouvido e do labirinto (tabela 19).

O caso de suspeita de RAM relatado com o critério de gravidade morte envolveu o parecoxib. A autoridade reguladora estabeleceu a relação entre a causa de morte e as reações PT descritas (prurido generalizado, falência de múltiplos órgãos, coma, paragem cardíaca e reação anafilática) como “provável” para o AINE referido.

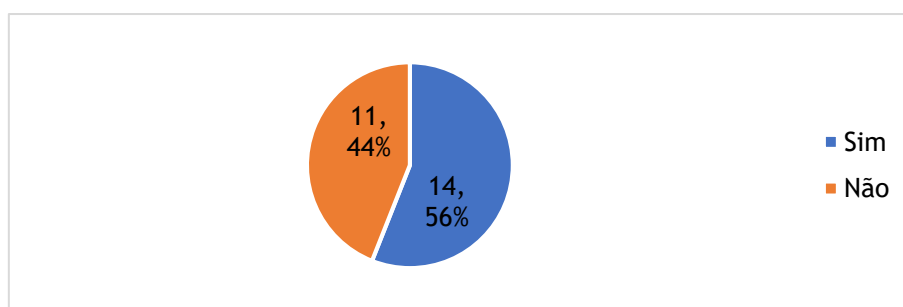


Figura 54: Gravidade das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos.

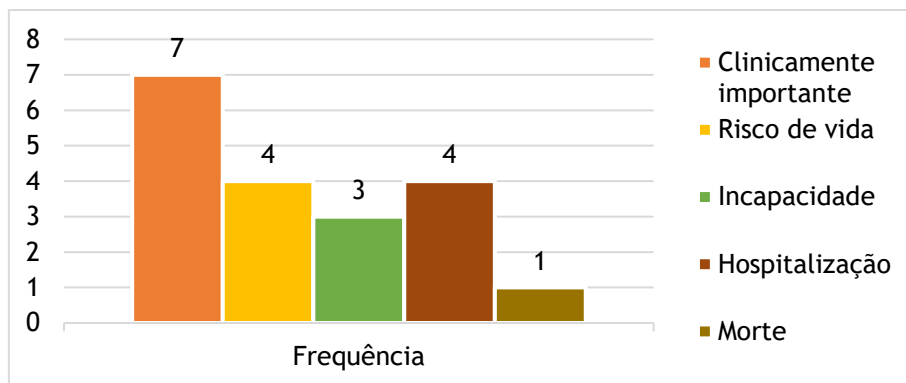


Figura 55: Critérios de gravidade das RAM associadas aos AINEs ≤5 casos.

Tabela 19: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas aos AINEs ≤5 casos.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Doenças gastrointestinais	11	24,4%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	9	20,0%
Perturbações gerais e do local de administração	7	15,6%
Doenças do sistema nervoso	6	13,3%
Investigação	3	6,7%
Vasculopatias	2	4,4%
Afeções oculares	2	4,4%
Doença do sistema imunitário	2	4,4%
Cardiopatias	1	2,2%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	2,2%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	2,2%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.12.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados aos AINEs ≤5 casos

Na maioria dos casos de RAM (68%) associadas aos AINEs ≤5 casos notificados (bendazac, indometacina, acetaminofeno, etodolac, flubiprofeno, cetoprofeno, dexibuprofeno, lornoxicam e parecoxib) foram considerados como único medicamento suspeito (figura 56). Na tabela 20 estão representados os casos dos AINEs ≤5 casos associado a outros medicamentos suspeitos.

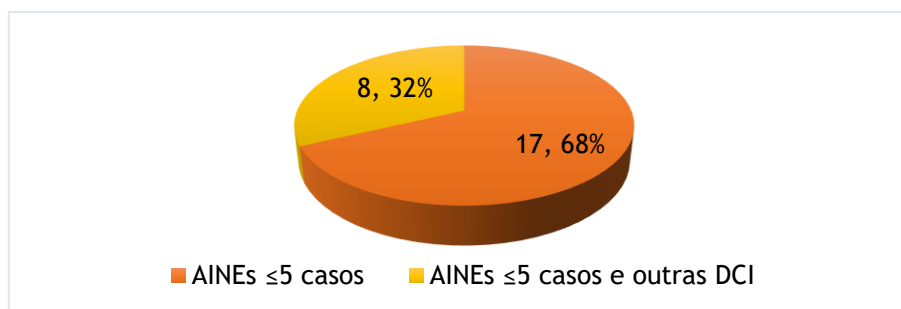


Figura 56: DCI dos medicamentos suspeitos ou interação associado aos AINEs ≤5 casos.

Tabela 20: AINEs ≤5 casos associados a outros medicamentos suspeitos.

AINEs ≤5 casos associado a outros medicamentos suspeitos	Frequência	Porcentagem
Cetoprofeno; Tiocolquicosido	2	25,0%
Parecoxib; Metoclopramida; Besilato de cisatracúrio; Pantoprazol; Droperidol; Fentanilo; Cefazolino; Propofol	2	25,0%
Acemetacina; Alopurinol; Butilescopolamina	1	12,5%
Etodolac; Prednisona	1	12,5%
Cetoprofeno; Claritromicina	1	12,5%
Cetoprofeno; Imidapril	1	12,5%
Total	8	100,0%

### 1.4.13. Notificações de Reações Adversas a Medicamentos associados à associação de Anti-Inflamatórios Não Esteroides

#### 1.4.13.1. Caracterização demográfica da população

De acordo com a análise da figura 57, 11 casos de RAM notificados correspondem a idade compreendida entre os 65-74 anos e 2 casos entre os 75-84 anos. A maior parte dos casos de RAM estão associados ao sexo feminino (77%) e, apenas, 23% associado ao sexo masculino (figura 58).

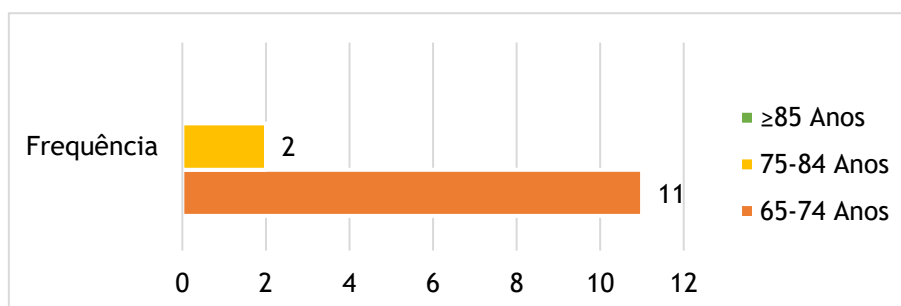


Figura 57: Faixa etária dos casos de suspeita de RAM associados à associação de AINEs.

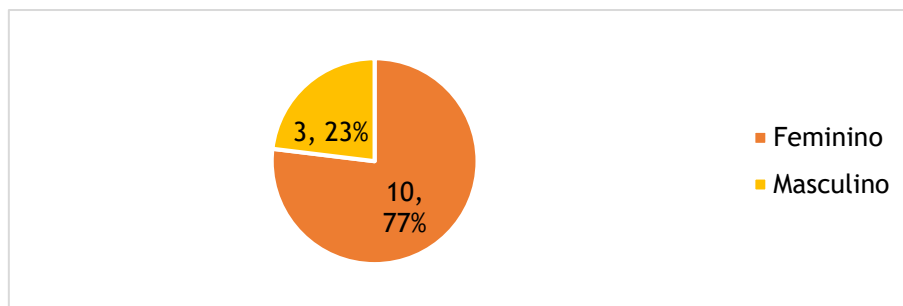


Figura 58: Distribuição dos casos por género associado à associação de AINEs.

#### 1.4.13.2. Caracterização das RAM associadas à associação de AINEs

Tendo em conta a figura 59, a maioria das RAM (92%) foram reportadas como graves. Quanto aos critérios de gravidade foram sinalizados 6 casos clinicamente importante, 1 apresentou risco de vida, 4 levou a hospitalização e 1 caso provocou a morte (figura 60).

De acordo com a tabela 21, os resultados relacionados com a classificação das reações adversas SOC foram os seguintes: 23,1% afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 11,5% perturbações gerais e do local de administração; 7,7% doenças do metabolismo e nutrição, doenças do sistema nervoso, investigação, doenças gastrointestinais, doenças renais e urinárias e doenças do sistema imunitário; 3,8% vasculopatias, cardiopatias, afeções oculares, doenças do sangue e do sistema linfático e infeções e infestações.

O caso de suspeita de RAM notificado com o critério de gravidade morte é relativo à associação do diclofenac e ibuprofeno e a reação PT descrita foi lesão renal aguda. No entanto, a autoridade reguladora não estabeleceu a relação com a reação e a causa de morte.

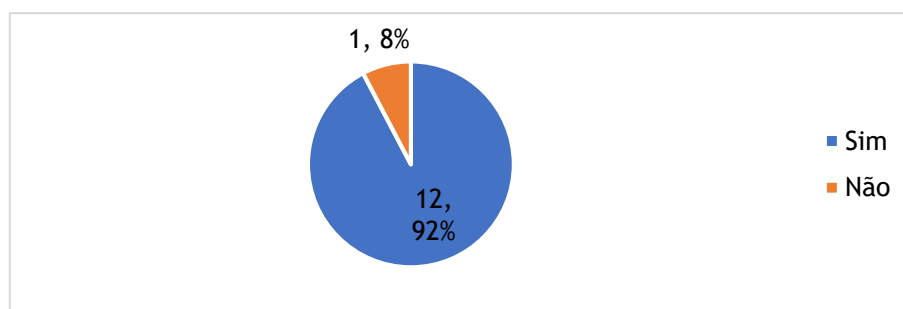


Figura 59: Gravidade das RAM associadas à associação de AINEs.

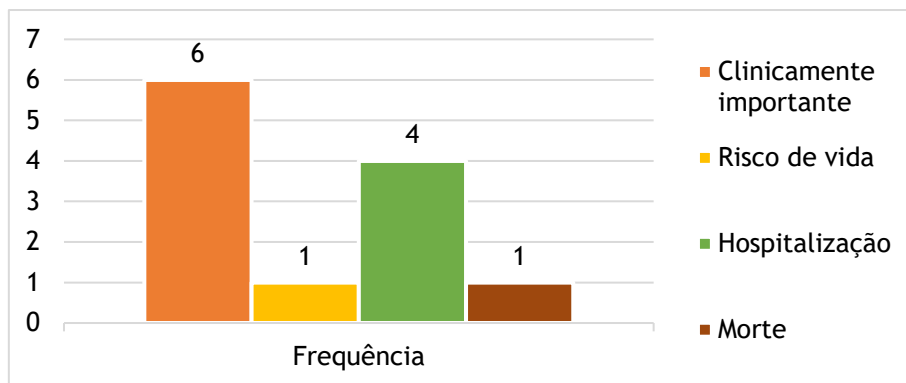


Figura 60: Critérios de gravidade das RAM associadas à associação de AINEs.

Tabela 21: Caracterização das RAMs (SOC-MedDRA) associadas à associação de AINEs.

Grupo SOC	Frequência	Porcentagem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	6	23,1%
Perturbações gerais e do local de administração	3	11,5%
Doenças do metabolismo e nutrição	2	7,7%
Doenças do sistema nervoso	2	7,7%
Investigação	2	7,7%
Doenças gastrointestinais	2	7,7%
Doenças renais e urinárias	2	7,7%
Doenças do sistema imunitário	2	7,7%
Vasculopatias	1	3,8%
Cardiopatias	1	3,8%
Afeções oculares	1	3,8%
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	3,8%
Infeções e infestações	1	3,8%
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0%</b>

#### 1.4.13.3. DCI dos outros medicamentos suspeitos associados à associação de AINEs

Na tabela que se segue (tabela 22) é demonstrado a associação de AINEs, bem como a associação de AINEs e outros medicamentos suspeitos.

Tabela 22: Casos de suspeita de RAM associados à associação de AINEs.

Associação de AINEs	Frequência	Porcentagem
Diclofenac; Ibuprofeno	2	15,4%
Ibuprofeno; Nimesulida	2	15,4%
Aceclofenac; Sinvastatina; Paroxetina; Alprazolam; Brometo de clidínio; Beta-histina; Deflazacorte; Propanol; Citicolina; Trimetazidina; Alfuzosina; Brometo de otilônio; Celecoxib; Etoricoxib; Glucosamina; Trihexifenidilo; Clordiazepóxido; Trazodona; Omeprazol	1	7,7%
Aceclofenac; Metamizol magnésico	1	7,7%
Diclofenac; Ácido Acetilsalicílico; Ibuprofeno	1	7,7%
Diclofenac; Ácido acetilsalicílico; Ibuprofeno; Nimesulida	1	7,7%
Diclofenac; Tiocolquicosido; Etofenamato	1	7,7%
Diclofenac; Etoricoxib	1	7,7%
Ibuprofeno; Metamizol magnésico	1	7,7%
Metamizol magnésico; Naproxeno; Lactulose	1	7,7%
Metamizol magnésico; Proglumetacina	1	7,7%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0%</b>

## **1.5. Discussão**

Os AINEs são uma das principais causas de morbidade associada a medicamentos, particularmente em idosos<sup>5</sup>. Além disto, este grupo farmacológico figura na lista de fármacos mais usados por esta faixa etária e, por conseguinte, aumenta o risco de RAM<sup>21</sup>. Neste sentido, é fundamental caracterizar o perfil de segurança dos AINEs nos idosos através das RAMs notificadas ao SNF.

Na última década, entre os anos 2007 e 2017, das notificações enviadas ao SNF, foram estudados 239 casos suspeitos de RAM em idosos associados aos AINEs. Cada notificação corresponde a um caso suspeito de RAM ao qual foi afetada uma única pessoa, devido à toma de um ou mais medicamentos que levou a uma ou mais reações adversas.

Assim, descreveu-se o número de casos associados a cada AINE, caracterizou-se a demografia da população, caracterizou-se as RAM e, por fim a Denominação Comum Internacional (DCI) dos outros medicamentos suspeitos.

### **1.5.1. Número de casos associados aos Anti-Inflamatórios Não Esteroides**

No período de análise, o metamizol magnésico (49 casos) foi o fármaco que apresentou maior número de suspeita de RAMs, seguido do diclofenac (37 casos) e do etoricoxib (28 casos). O metamizol magnésico é um potente analgésico e antipirético aprovado para o tratamento da dor aguda<sup>41</sup>, mas nos últimos anos, os seus efeitos secundários têm vindo a aumentar<sup>42</sup>. O seu perfil de segurança tem sido objeto de muitos debates, pois é usado amplamente em alguns países, enquanto que outros é proibido o seu uso, devido ao risco de causar agranulocitose<sup>43</sup>. Recentemente, em Portugal, foi emitida uma circular informativa alertando para o seu potencial risco<sup>44</sup>. Assim, em resultado de diversas publicações e notícias, os profissionais de saúde e utentes estão mais atentos a este medicamento e às suas reações adversas, resultando eventualmente num aumento de notificações. Mais uma vez é realçada a importância da Farmacovigilância e da notificação de RAM.

### **1.5.2. Caracterização demográfica da população**

As características demográficas da população em estudo foram de encontro ao que seria expectável. A faixa etária com maior número de notificações corresponde à idade compreendida entre os 65-74 anos, sendo igual para todos os fármacos, com exceção do

meloxicam e naproxeno em que a faixa etária com mais casos está compreendida entre os 75-84 anos e do metamizol magnésico que igualou o número de casos com idade compreendida entre os 65-74 anos e compreendida entre os 75-84 anos. De facto, ao longo desta década, o maior número de população correspondeu à idade compreendida entre os 65-74 anos<sup>45</sup>.

Para todos os AINEs, exceto para o piroxicam, a maioria das RAM dizem respeito ao género feminino. Efetivamente, as mulheres são afetadas duas vezes mais que os homens, logo o sexo feminino constitui um fator de risco para o desenvolvimento de RAMs. As diferenças associadas ao género devem-se a uma combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos e ao consumo superior de fármacos por mulheres<sup>32,46</sup>. Constata-se ainda que existem mais mulheres do que homens com idade superior a 65 anos<sup>30,45</sup>.

### **1.5.3. Caracterização das Reações Adversas a Medicamentos**

No nosso estudo, todos os AINEs analisados apresentam maioritariamente casos de suspeita de RAM considerados graves. Os AINEs estão entre os medicamentos mais antigos e mais utilizados para a terapêutica da dor e da inflamação, no entanto o seu uso está associado a vários efeitos colaterais graves<sup>34</sup>.

Em termos de critérios de gravidade, no universo dos casos graves, observa-se uma elevada frequência de casos classificados com o critério de gravidade “cl clinicamente importante” (94 casos), seguido dos critérios de gravidade “hospitalização” (57 casos), “incapacidade” (17 casos), “risco de vida” (33 casos) e “morte” (6 casos). Convém realçar que existem casos em que o notificador selecionou mais do que um critério de gravidade. Neste âmbito, há evidência que as RAM nos idosos, particularmente nos AINEs, são uma causa comum em todo o mundo de hospitalização, de prolongamento do internamento, de incapacidade e de morbilidade e mortalidade<sup>12,21,33,35</sup>.

Relativamente à classificação das RAM, as afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, as doenças GI e as perturbações gerais e do local de administração foram as SOC com maior incidência para a maior parte dos AINEs. De facto, era expectável que os efeitos GI fossem dos mais prevalentes, uma vez que, grande parte dos utilizadores crónicos de AINEs desenvolvem algum efeito GI<sup>33</sup>.

As restantes SOC aparecem em menor percentagem e de forma variada entre os fármacos. Estas SOC correspondem a reações adversas não associadas ao mecanismo de ação, nomeadamente efeitos hepáticos, efeitos imunológicos e efeitos no SNC, entre outros<sup>33</sup>.

Apesar dos coxibes serem preferenciais em doentes com risco GI acrescido, o etoricoxib apresenta as doenças GI como uma das SOC mais prevalentes. De facto, há evidências que todos os AINEs aumentam o risco de complicações do trato GI, porém em diferentes graus<sup>33,34,47</sup>.

Para além das SOC mais frequentes, o celecoxib apresentou alguns casos ligados às doenças renais e urinária. Há estudos que comprovam que a COX-2 está mais relacionada com a função renal do que a COX-1 e, conseqüentemente, os inibidores específicos da COX-2 podem ser mais nefrotóxicos<sup>33,47,48</sup>.

Tendo em conta que os AINEs são dos grupos farmacológicos mais associados a reações de hipersensibilidade<sup>49,50</sup>, as doenças do sistema imunitário não foram das SOC mais comuns, com exceção do metamizol. As doenças do sistema imunitário representam 9,4% dos casos de RAM associados ao metamizol, sendo das mais dominantes. De facto, este é o fármaco mais regularmente envolvido em reações de hipersensibilidade e agranulocitose<sup>44,50</sup>.

No que concerne aos casos de RAM notificados com o critério de gravidade morte, foram descritas as reações PT para cada um deles. As reações PT do caso de suspeita de RAM associada ao diclofenac vêm descritas no RCM e são consideradas efeitos secundários graves raros ou muito raros, sendo que a presença desses sintomas alerta para cuidado médico imediato<sup>51</sup>. O caso associado ao etoricoxib foi classificado como possível em termos de causalidade entre os efeitos adversos e o fármaco, ou seja, a relação temporal é aceitável, mas os efeitos secundários também podem ser atribuídos a doenças concomitantes ou a outros fármacos. As RAMs fadiga e pneumonia estão descritas no RCM e têm a frequência de frequente e pouco frequente, respetivamente. A hipertensão pulmonar e a insuficiência respiratória não vêm descritas no RCM do etoricoxib<sup>52</sup>.

Em relação ao caso de suspeita de RAM notificado com o critério de gravidade morte associado ao metamizol magnésico, a reação PT descrita foi a agranulocitose. Este fármaco tem sido comercializado em Portugal desde a década de 60, sendo bem conhecido o seu risco de agranulocitose. Paralelamente, a sua relação risco-benefício gerou algum desacordo por parte das várias autoridades de saúde mundial<sup>41</sup>. O SNF, até à data, apenas recebeu uma notificação de agranulocitose que levou à morte, no entanto foram notificados, entre 2008 e 2018, 11 casos de agranulocitose potencialmente associados a este AINE, com frequência de 1 a 2 casos por ano. Esta reação grave, apesar de rara, vem descrita no seu RCM para a qual é necessária precaução especial de utilização<sup>44,53</sup>.

O caso de suspeita de RAM relativo ao naproxeno com o critério de gravidade morte exhibe distúrbios GI. Apesar da autoridade reguladora não ter estabelecido a causalidade do naproxeno, os efeitos GI graves e potencialmente fatais, especialmente em idosos, são bastante

previsíveis. No seu RCM vêm descritas as reações PT melenas e hemorragia GI e apresentam-se como pouco frequentes<sup>54</sup>.

Apesar do parecoxib ter poucas notificações de suspeita de RAMs, uma delas diz respeito a reações de hipersensibilidade, designadamente a reação anafilática, que resultou em morte. A causalidade entre as reações de hipersensibilidade e o parecoxib foi classificada como provável. Como vimos anteriormente, os AINEs são uma das classes farmacológicas mais associadas a reações de hipersensibilidade e choque anafilático, apesar de raro, pode ocorrer. São de rápida evolução e devem ser identificadas o mais rapidamente possível, uma vez que, estão relatadas fatalidades associadas<sup>33,50</sup>. No RCM do parecoxib vem descrito como advertência e precaução especial de utilização as reações de hipersensibilidade que ocorrem de pouco frequente a raramente<sup>55</sup>.

Por fim, a morte relatada por suspeita de RAM relativa ao diclofenac e ao ibuprofeno teve como reação PT a lesão renal aguda. A associação entre esta RAM e o uso de AINEs está bem estabelecida<sup>42</sup>. Na maioria dos casos, apesar das alterações agudas renais serem reversíveis, as alterações podem desencadear eventos secundários fatais<sup>33</sup>. Além disto, a coadministração de AINEs aumenta o risco de consequências renais<sup>34</sup>.

#### **1.5.4. DCI dos outros medicamentos suspeitos**

A polifarmácia tem sido frequentemente identificada como um fator de risco para RAMs<sup>5</sup>. Para além disso, as múltiplas queixas físicas e psíquicas apresentadas pelos idosos, resultam no consumo excessivo de fármacos como por exemplo, anti-inflamatórios, analgésicos, relaxantes musculares, ansiolíticos e antidepressivos<sup>32</sup>.

No nosso estudo, verificou-se a coadministração de variados fármacos juntamente com os AINEs. Para a grande parte dos casos de suspeita de RAM, os AINEs aparecem como únicos medicamentos. Nos casos em que houve mais do que um fármaco suspeito, salienta-se os casos de suspeita de RAM devido à utilização de AINEs e o tiocolquicosido. A associação de agentes anti-inflamatórios e relaxantes musculares é bastante utilizada em doenças musculoesqueléticas em idosos<sup>56</sup>. Assim, é de se esperar a prevalência da utilização simultânea destas duas classes farmacológicas e o aumento dos casos de suspeita de RAM.

No nosso trabalho, foi ainda possível constar diversos casos de suspeita de RAM relativos à associação de AINEs.

## 1.6. Conclusões

Neste trabalho caracterizou-se o perfil de segurança dos AINEs no idoso, através das RAMs notificadas na última década, constatando-se que o AINE com maior número de notificações foi o metamizol magnésico (49 casos).

Os nossos resultados evidenciam que a maioria dos casos de suspeita de RAM corresponde à faixa etária compreendida entre os 65-74 anos e ao género feminino.

Ao caracterizarmos as RAMs verificamos que há um elevado número de casos considerados graves devido à gravidade dos seus efeitos secundários, levando a situações clinicamente importantes, hospitalizações, risco de vida, incapacidade e morte, da maior prevalência para a menor.

As afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, as doenças GI e as perturbações gerais e do local de administração foram as mais frequentes nos idosos utilizadores de AINEs. Apesar das doenças do sistema imunitário não serem das SOC as mais comuns, o metamizol surge como um AINE com grande prevalência para esta SOC. Sendo o etoricoxib um inibidor específico da COX-2, não seria expectável que o mesmo apresentasse as doenças GI com grande incidência, o que não aconteceu em relação ao celecoxib. No entanto este último apresentou alguns casos de RAM associados a doenças renais e urinárias. Quanto às restantes SOC aparecem em menor percentagem e de forma variada entre os AINEs, pelo facto das reações adversas notificadas não se encontrarem associadas ao mecanismo de ação.

Para o critério de gravidade morte foram descritas as reações PT. No nosso trabalho verificamos seis casos de morte: o diclofenac e o etoricoxib que desencadearam desordens do sistema respiratório, o metamizol provocou agranulocitose, o naproxeno distúrbios GI, o parecoxib originou reações de hipersensibilidade, já o diclofenac e ibuprofeno causaram lesão renal aguda. Todos os AINEs foram considerados como únicos medicamentos suspeitos na maioria dos casos notificados. Nos casos em que existe outros medicamentos suspeitos, salienta-se a associação de AINEs com o tiocolquicosido e a associação de AINEs.

Para uma terapêutica segura e eficaz de AINEs devem ser sempre avaliados os riscos CV e GI em especial na população idosa, uma vez que esta população está sempre exposta a terapias anti-inflamatórias e apresentam elevado risco CV e GI.

Sendo os idosos uma população vulnerável às RAM e com características próprias do envelhecimento, é fundamental, por um lado que todos os profissionais de saúde sejam

racionalis na prescrição de AINEs e, por outro que exista uma monitorização farmacológica mais apertada, de forma a minimizar a ocorrência de RAMs, uma vez que a maioria das reações adversas são previsíveis e potencialmente evitáveis.

O presente estudo reforça a importância da Farmacovigilância e do seu contributo para conhecer melhor o perfil de segurança dos AINEs, evitando, por conseguinte, riscos associados às RAM nos utentes, contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida dos idosos, em particular e da Saúde Pública, em geral. Seria conveniente a realização de novos estudos no âmbito desta temática, com vista a avaliar o número e a diversidade de medicamentos correlacionando-os com frequência e gravidade de RAMs, particularmente em idosos.

## 1.7. Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006.
2. INFARMED I.P. Boletim de Farmacovigilância, Volume 21, n.º10, outubro de 2017. 21, 2017.
3. Edwards IR AJ. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000; 356:1255-7.
4. INFARMED I.P. Boletim de Farmacovigilância, Volume 21, n.º2, fevereiro de 2017. 21, 2017.
5. Davies, E. A; O'Mahony, M.S. Adverse drug reactions in special populations-The elderly. *Br.J.Clin.Pharmacol*. 2017; 80:796-807.
6. Romão, N. Farmacovigilância: Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. 2016.
7. Pêgo, A. et al. Farmacovigilância em Portugal: 25 anos. INFARMED. 2019.
8. Mann, Ronald D.; Andrews, Elizabeth B. *Pharmacovigilance*. 2 ed. Wiley; 2007.
9. Pal, Shanthi; Dodoo, Alex; Aukje, Ghana; Olsson Sten. The world medicines situation 2011 Pharmacovigilance and safety of medicines. World Health Organization; 2011 [Citado em 21 de novembro de 2018]. Disponível na internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18771en/s18771en.pdf>.
10. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance- Safety Monitoring of medicinal products. World Health Organization 1-52 (2002).
11. World Health Organization. Pharmacovigilance. [Citado em 12 de fevereiro de 2019]. Disponível na internet: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19612en/s19612en.pdf>.
12. World Health Organization. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO 1-6 (2004).
13. World Health Organization. *Safety of Medicines*. Genebra: 2002.
14. Goedecke, T.; Morales, D.R.; Pacurariu A.; Kurz, X. Measuring the impact of medicines regulatory interventions - Systematic review and methodological considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84:419-433.
15. Menon, S.; Lima, A.; Chorilli M.; Franco, Y. Reações Adversas a Medicamentos. *Saúde em revista*. 2005; 7(16): 71-79.
16. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP-VI).2014.
17. Pirmohamed, M.; Park, B.K. Adverse drug reactions: back to the future. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 55:486-492.
18. Infarmed IP. Imputação de Causalidade. 2017.
19. UPPSALA Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.
20. World Health Organization. *Graus de Probabilidade*. 1991.
21. Routledge, P.A.; Mahony, M.S.O.; Woodhouse, K.W. Adverse drug reactions in elderly patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 57:2 121-126.

22. World Health Organization. Integrated care for older people. 2017.
23. Agency, E.M. EMA pharmacovigilance system manual. 2016; 44:1-26.
24. INFARMED. Perguntas frequentes: Farmacovigilância. 2016 [citado em 11 de junho de 2019]. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/muh\\_farmacovigilancia](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia).
25. Herdeiro, M.T.; Ferreira, M.; Ribeiro-Vaz, I.; Polónia, J.J.; Pereira, A. O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Med Port.* 2012;25(4):241-9.
26. INFARMED I.P. Boletim de Farmacovigilância, Volume 21, n.º11, novembro de 2017. 21, 2017.
27. Herdero, M.T.; Polonia J.; Gestal-Otero, J.J.; Figueiras, A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2003; 10(4):483-489.
28. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de População Residente-Mantém-se o agravamento do envelhecimento demográfico, em Portugal, que só tenderá a estabilizar daqui a cerca de 40 anos. 2017;1-19.
29. Timiras ML, Luxenberg JS. *Pharmacology and Drug Management in the Elderly. 4ed. Physiological Basis of Aging and Geriatrics; 2007. Capítulo 22:355-361.*
30. Starner CI, Gray SL, Guay DRP, Hajjar ER, Handler SM, Hanlon JT. *Geriatrics. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7ed. 2009. Capítulo 8: 57-66.*
31. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Drug therapy in young and old people. 3 ed. Oxford Textbook of Clinical pharmacology and drug therapy; 2002. Capítulo 11:123-126.*
32. Charfi, R.; Aïdli, S.; Zaïem A.; Kastalli, S.; Sraïri, S.; Daghfous, R.; Lakhal, M. Adverse Drug Reactions in Older Adults: a Retrospective Study from Pharmacovigilance. *EDP Sciences.* 2012;67(5):471-6.
33. Wehling, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. 2014; 70:1159-72.
34. Bacchi, S.; Palumbo, P.; Sponta, A.; Coppolino, M.F. *Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : A Review.* 2012; 11:52-64.
35. Khaja, K.A.J.;Veeramuthu, S.; Isa, H. A.; Serqueira, R. P. Prescription audit of NSAIDs and gastroprotective strategy in elderly in primary care. *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* 2017; 29:57-68.
36. Sostres, C.; Lanas, Á. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Medicina Clinica.* 2016.
37. Ungprasert, P.; Cheungpasitporn, W.; Crowson, C.S.; Matteson, E.L. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Internal Medicine.* 2015.
38. McCarberg, B.H. NSAIDs in the Older Patient: Balancing Benefits and Harms. *Pain Medicine.* 2013; 14: S43-S44
39. Eurooean Commission. Volume 9<sup>a</sup> of the Rules governing medicinal products in the European Union-Guidelines on Pharmacovigilance for medicinal products for humam use. *EudraLex 9.* 2011; 1-229.

40. ICH. Introductory Guide MedDRA Version 21.1.2018;1-82.
41. INFARMED I.P. Boletim de Farmacovigilância, Volume 3, n.º2, 2º trimestre. 1991.
42. Vuik, F.E.R.; Koehestanie, P.; Herbers, A.H.E.; Droste, J.S.T.S. Chronic use of metamizole: not so safe after all? *The Netherlands Journal of Medicine*.2017; 75:81-3.
43. Nikolova, I. et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part II: Clinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2014; 3605-3619.
44. INFARMED. Circular Informativa N.º 158/CD/550.20.001: Metamizol e risco de agranulocitose. 2018.
45. PopulationPyramid.net. Pirâmides Populacionais do Mundo desde 1950 até 2100-Portugal. 2007-2017 [Citado em 13 de junho de 2019]. Disponível na internet: <https://www.populationpyramid.net/pt/portugal/2017/>.
46. Rademaker, M. Do Women Have More Adverse Drug Reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(6): 349-351.
47. Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1968-78.
48. Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111(13):1713-6.
49. Cornejo-garcia, J.A. et al. Hypersensitivity Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Bentham Science Publishers*. 2009; 10:971-80.
50. Blanca-López, N. et al. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 169:223-230.
51. INFARMED. Resumo das características do medicamento: Voltaren 75mg comprimidos de libertação prolongada. 2016.
52. INFARMED. Resumo das características do medicamento: EXXIV 30 mg comprimidos revestidos por película. 2008.
53. INFARMED. Resumo das características do medicamento: Nolotil 575 mg cápsulas. 2017.
54. INFARMED. Resumo das características do medicamento: Naprosyn 250 mg comprimidos. 2014.
55. INFARMED. Resumo das características do medicamento: Dynastat 40 mg pó para solução injetável.
56. Balano, K.B. Anti-inflammatory drugs and myorelaxants. *Orthopedics*. 1996; 23:329-334.



# Capítulo 2. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 2.1. Introdução

A farmácia comunitária é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, dada a sua acessibilidade à população. Este espaço é caracterizado pela prestação de diversos cuidados de saúde de elevada qualidade orientados não só para os medicamentos como para o cidadão.

A farmácia é muitas vezes o primeiro local ao qual o utente se dirige para obter o melhor aconselhamento e/ou cuidados de saúde.

Muitas das farmácias existentes localizam-se em zonas rurais do país, sendo a única estrutura de saúde disponível, capaz de prestar cuidados de proximidade. Assim, o farmacêutico, como profissional de saúde, desempenha um papel crucial na promoção da literacia em saúde, através do aconselhamento e dispensa ao nível do uso correto dos medicamentos, em articulação com os diversos profissionais de saúde.

Relativamente à atuação farmacêutica, refere-se que o contacto próximo que o farmacêutico tem com as diversas patologias, permite-lhe um maior enriquecimento ao nível da sua formação. Neste sentido, o acesso ao estágio em Farmácia Comunitária de um aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é extremamente vantajoso para o seu percurso académico, profissional e pessoal.

O presente relatório diz respeito ao meu estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Albarelos, entre os dias 21 de janeiro e 31 de maio de 2019, sob orientação da farmacêutica Dr.<sup>a</sup> Anabela Pereira e a direção técnica assumida pela Dr.<sup>a</sup> Alexandra Castro Mendes.

## **2.2. Organização da Farmácia**

### **2.2.1. Localização e enquadramento da farmácia**

A Farmácia Albarelos (FA) situa-se na cidade de Fafe, distrito de Braga, numa zona bem localizada e de fácil acesso pela Via Circular. Os utentes que a ela se dirigem são bastante heterogéneos, quer a nível da faixa etária, quer a nível de patologias.

Esta farmácia está aberta diariamente das 8:30 às 22:00 horas, cujo horário de funcionamento se encontra afixado na porta principal.

### **2.2.2. Espaço físico da farmácia**

#### **2.2.2.1. Espaço exterior**

A FA possui no seu exterior o símbolo da cruz verde e o letreiro de identificação com o nome da farmácia, como estipulado no artigo 28.º do Capítulo VI Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. À entrada encontra-se afixado o nome da Diretora Técnica e o horário de funcionamento, bem como o postigo e a campainha para atendimento noturno<sup>1</sup>.

A farmácia dispõe de condições que permitem o acesso a utentes com mobilidade reduzida às instalações, de acordo com a legislação em vigor<sup>2</sup>.

O estabelecimento possui ainda diferentes entradas para a zona de atendimento e para a zona de receção de encomendas. Apresenta também uma grande área de exposição que permite divulgar informação, publicitar marcas ou anunciar datas comemorativas.

#### **2.2.2.2. Espaço interior**

O interior da farmácia contém instalações adequadas que garantem a segurança, conservação e a preparação dos medicamentos, bem como a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes.

A FA é um local bem estruturado, com as áreas e divisórias mínimas obrigatórias: sala de atendimento ao público (com pelo menos, 50 m<sup>2</sup>), armazém (com pelo menos, 25 m<sup>2</sup>), laboratório (com pelo menos, 8 m<sup>2</sup>), instalações sanitárias (com pelo menos, 5 m<sup>2</sup>) e dois gabinetes de atendimento personalizado, para exclusividade da prestação de serviços

farmacêuticos (com pelo menos, 7 m<sup>2</sup>)<sup>1,3</sup>. Para além das divisões obrigatórias é possível observar uma área destinada à receção de encomendas, o gabinete da direção técnica, a copa e o quarto.

Todo o espaço é climatizado garantindo um ambiente confortável e ideal para o armazenamento de produtos, sendo que as condições de temperatura e humidade são controladas através de sondas.

#### **2.2.2.2.1. Zona de atendimento ao público**

A área destinada ao atendimento ao público é constituída por quatro balcões em cada um dos quais se encontra um posto informático, devidamente equipado com leitor ótico e impressora de recibos. Atrás destes, encontram-se gavetas e lineares onde estão armazenados os produtos de venda livre com maior circulação. Todo este local está rodeado por lineares para exposição de produtos bem definidos e enquadrados, como produtos de cosmética, puericultura, cuidados infantis e ortopédicos, higiene oral e também um espaço dedicado aos produtos para uso veterinário “Espaço animal”. Nesta zona existem igualmente expositores que permitem a promoção de produtos e apelativos à experiência sensorial, assim como aparelhos que permitem a medição do peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), tensão arterial e pulsações cardíacas.

No seu interior surge também de forma visível uma placa com o nome da diretora técnica, uma placa com os serviços prestados pela farmácia e o respetivo preço, uma informação para a proibição de fumar dentro daquele espaço, assim como a existência do um livro de reclamações.

#### **2.2.2.2.2. Zona de armazenamento**

Na FA, os medicamentos são armazenados em dois grandes armários com gavetas deslizantes que se encontram na parte de trás da zona de atendimento. Um dos armários contém medicamentos com nome comercial e outro com medicamentos genéricos, dispostos por ordem alfabética.

Os medicamentos com designação comercial encontram-se arrumados consoante a forma farmacêutica: comprimidos, cápsulas e sistemas transdérmicos; xaropes e (pós para) suspensões orais; pós, granulados e ampolas orais; cremes, pomadas, géis e pastas; inaladores; líquidos para aplicação tópica; medicamentos para uso veterinário; supositórios e comprimidos/óvulos vaginais; colírios e produtos oftálmicos; gotas e sprays nasais e orais e injetáveis.

Junto aos armários de medicamentos com nome comercial, encontra-se um frigorífico reservado a medicamentos com condições especiais de armazenamento (2-8°C), como as canetas de insulina, vacinas, entre outros. Neste, os medicamentos são igualmente arrumados por ordem alfabética e contém um sensor que controla a temperatura e a humidade, soando um alarme sempre que estas condições se desviem dos valores normais.

No fundo da farmácia existem estantes nas quais se encontram armazenados os medicamentos em excedente para reposição de stock. Aqui os medicamentos estão divididos entre genéricos e de nome comercial, por forma farmacêutica e organizados por ordem alfabética. Também estão armazenados alguns produtos de puericultura, dispositivos médicos e alguns produtos de cosmética.

A arrumação de todos os medicamentos obedece à regra “First In, First Out” (FIFO).

#### **2.2.2.2.3. Laboratório**

Nesta área da FA são realizadas várias atividades, nomeadamente a preparação de medicamentos manipulados e a preparação individualizada da medicação, uma vez que se trata de uma zona com boas condições de temperatura, humidade e luminosidade.

No laboratório encontram-se armazenadas as matérias-primas e o material utilizado na preparação de medicamentos manipulados, destacando-se equipamentos como a hotte, Unguator® (utilizado para obter misturas homogéneas) e um pequeno frigorífico onde se armazenam algumas matérias-primas e enzimas necessárias para a execução de testes bioquímicos.

Ainda neste espaço surge a Biblioteca com várias fontes de informação e todos os registos sobre os medicamentos manipulados realizados e matérias-primas. Todas as faturas e notas de encomenda são devidamente guardadas em dossiers. Existe também um computador e uma impressora para a rotulagem dos medicamentos manipulados.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes encontram-se arrecadados neste local, num armário à parte, bem como o material necessário para os aparelhos de medição de glicémia (tiras e lancetas).

#### **2.2.2.2.4. Zona de receção de encomendas**

A FA possui uma zona, com acesso exterior, destinada à chegada de todas encomendas. Aqui, as encomendas são rececionadas e verificadas, realizam-se as devoluções aos fornecedores e

as marcações de preços de medicamentos de venda livre. Este espaço está equipado com o computador, impressora, fotocopadora, entre outros materiais necessários à realização dessas atividades.

#### **2.2.2.2.5. Gabinete da direção técnica**

O gabinete da direção técnica é essencial para as atividades mais direcionadas para a área de gestão, contabilidade e administração da farmácia. Neste espaço são recebidos, muitas vezes, os delegados para divulgar medicamentos ou dar formações.

#### **2.2.2.2.6. Gabinete de atendimento personalizado**

A FA dispõe de dois gabinetes consagrados ao atendimento ao público que proporcionam ao utente toda a privacidade necessária. Um dos gabinetes está destinado à prestação de serviços farmacêuticos, nomeadamente medição da glicémia, medição da tensão arterial, administração de injetáveis, testes bioquímicos (medição do colesterol, triglicéridos, ácido úrico) e testes rápidos (detecção de infeção urinária). O outro gabinete está direcionado para os serviços proporcionados pela farmácia, como consultas de nutrição, podologia, osteopatia, medicina tradicional chinesa, testes de intolerância alimentar e tratamentos de estética.

#### **2.2.2.2.7. Zona de recolher noturno**

Esta zona serve para os funcionários da farmácia repousarem em noites de serviço.

#### **2.2.2.2.8. Copa**

A copa possui todo o material necessário para as pausas e refeições dos colaboradores da farmácia.

#### **2.2.2.2.9. Instalações sanitárias**

Estas instalações compreendem dois espaços: um destinado aos colaboradores da farmácia e outro destinado aos utentes.

### **2.2.3. Recursos humanos**

Na FA, o quadro de pessoal é composto por uma farmacêutica, a diretora técnica, uma farmacêutica em estágio profissional, três ajudantes técnicos de farmácia, uma técnica de farmácia e um indiferenciado.

Trata-se de uma equipa bem estruturada que revela espírito de coesão, cooperação e de interajuda. Cada profissional de saúde assume com a maior responsabilidade as funções que lhe estão confiadas, proporcionando aos seus utentes os melhores serviços e aconselhamento, garantindo um atendimento de excelência e de elevado grau de fidelização.

#### **2.2.4. Equipamentos gerais e específicos**

Segundo as “Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária” é da responsabilidade do diretor técnico garantir que a farmácia possua o equipamento necessário às atividades desempenhadas pela mesma, devendo encontrar-se sempre em bom estado de funcionamento<sup>4</sup>. No que diz respeito às atividades realizadas na FA, é essencial o material para as atividades desenvolvidas no laboratório, designadamente balanças, material de vidro; monitorização da temperatura e humidade; medição de parâmetros antropométricos (balança de peso e altura); medição de parâmetros bioquímicos, como tiras e lancetas; material de apoio à administração de injetáveis. Todos estes equipamentos encontram-se calibrados e são alvo de manutenção e validação periódicas<sup>4</sup>.

Para além deste material, convém ainda que a farmácia se encontre devidamente equipada com postos informáticos, impressoras, telefones, caixa registadora, multibanco, entre outros.

A FA possui todos os equipamentos supracitados, cruciais para um bom e eficaz funcionamento.

#### **2.2.5. Sistema informático- SIFARMA 2000**

A FA está equipada com o programa SIFARMA 2000, que é propriedade da Glintt, sendo que esta empresa é responsável pela sua manutenção e assistência na presença de eventuais problemas informáticos.

O SIFARMA 2000 surge como uma ferramenta de auxílio na intervenção farmacêutica. Este programa é um poderoso assistente em tarefas de controlo de prazos de validade, controlo de stocks, registo de psicotrópicos, receção de encomendas, gestão de produtos, assistência no atendimento farmacêutico, através do alerta para interações medicamentosas, posologias, indicações terapêuticas, entre outros. Além disto, o programa facilita a dispensa de medicamentos e outros produtos a partir do cruzamento de dados aquando o utente possui ficha criada na farmácia.

Cada colaborador tem acesso ao sistema informático por meio de um código pessoal que permite identificar as vendas e movimentos de cada utilizador. Enquanto estagiária, utilizei o código de acesso dirigido a estagiários.

## 2.3. Informação e documentação científica

A FA possui uma Biblioteca na qual se encontram as publicações obrigatórias, livros científicos, diversas revistas da área e toda a documentação importante para uma farmácia, já que esta é um local de conhecimento e em constante atualização.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto e a Deliberação n.º 414/CD/2007, os documentos obrigatoriamente presentes numa farmácia são a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico<sup>2,5</sup>. Para além dos documentos obrigatórios, a FA possui ainda o Formulário Galénico Português, livros de dermatologia e livros de farmacologia. Encontram-se disponíveis em plataformas online, várias publicações: Boletins de Farmacovigilância disponibilizados pelo INFARMED, o Boletim do Centro de Informação de Medicamentos (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos, publicações periódicas facultadas no site da ANF, entre outros.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de contactar com grande parte destes documentos para esclarecimento de algumas das dúvidas, tendo contribuído para aprofundar o meu conhecimento.

## 2.4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 agosto com a sua última alteração pelo Decreto-lei n.º26/2018, de 24 de abril constitui o Estatuto do Medicamento<sup>6,7</sup>. Este documento “estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano” e define variados conceitos relativos a medicamentos de uso humano, nomeadamente o conceito de medicamento genérico, preparado oficial, fórmula magistral, entre outros determinantes para o desempenho das funções do farmacêutico<sup>6</sup>.

O conceito de medicamento é, sucintamente, apresentado com uma substância ou conjunto de substâncias que possui propriedades utilizadas no tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças em seres humanos<sup>6</sup>.

Durante o meu estágio, foi possível familiarizar-me, não só com múltiplos e diversificados medicamentos, como também com diversos produtos de saúde, especialmente produtos de dermocosmética, produtos de uso veterinário, produtos de puericultura e dispositivos médicos.

## 2.5. Aprovisionamento e armazenamento

### 2.5.1. Gestão de encomendas

O stock da farmácia é gerido de forma a garantir o seu bom funcionamento. Uma boa gestão de stocks deve ter em conta as margens de comercialização, introdução ou retirada de medicamentos/produtos do mercado, rotatividade de medicamentos/produtos, reforço de stocks, publicidade, sazonalidade, promoções e o conceito FIFO. Para tal são realizadas encomendas para aquisição de produtos, tais como encomendas diárias, encomendas instantâneas, encomendas de reforço de stock, encomendas via verde e diretamente ao laboratório.

Os armazenistas de distribuição grossista são um auxílio crucial para a FA. A Alliance Healthcare, Cooprofar e MedicalNorte são os principais fornecedores dos produtos da farmácia. A Alliance Healthcare está sediada no Porto e a sua proximidade permite que a farmácia seja abastecida essencialmente por este fornecedor, três vezes por dia (9:30, 16:30 e 19:00), permitindo ter acesso rápido a produtos que não têm stock na farmácia. A Cooprofar faz entrega dos produtos duas vezes por dia (10:00 e 16:00) e a MedicalNorte apenas uma (15:00). A seleção destes três fornecedores baseou-se em critérios como a proximidade, rapidez de entrega, condições comerciais, entre outros.

As encomendas diárias são efetuadas de acordo com o consumo diário da farmácia. Cada produto possui um stock máximo e um stock mínimo. Quando é efetuada uma encomenda diária, o sistema informático cria automaticamente uma proposta dos produtos que atingiram o stock mínimo. Posteriormente, esta proposta é validada e enviada ao fornecedor.

Existem ainda encomendas instantâneas que são realizadas no momento da dispensa do medicamento, sendo imediatamente possível saber se o produto se encontra disponível em determinado fornecedor, o preço e a data e a hora para entrega.

As encomendas de reforço de stock são geradas e analisadas com base em fatores como a rotatividade dos produtos, a sazonalidade e a necessidade, como por exemplo, em dias de serviço.

Existem medicamentos que quando encomendados diretamente ao laboratório possuem descontos adicionais, pelo que muitas vezes são realizadas diretamente aos delegados da marca. Esta encomenda caracteriza-se pelo número significativo de produtos e o tempo de

entrega é superior ao tempo de entrega pelos armazenistas. Nestes casos é concebida uma nota de encomenda que aquando a receção é verificada.

O projeto “Via Verde do Medicamento”, que se encontra em funções desde 2015, tem como objetivo melhorar o acesso a medicamentos pertencentes à lista de medicamentos cuja exportação/distribuição intracomunitária é sujeita a notificação prévia ao INFARMED<sup>8</sup>. Esta lista consta do anexo da Deliberação n.º 481/2018<sup>9</sup>. Para este programa ter resultados é necessário que o medicamento encomendado se encontre prescrito numa receita válida, sendo encomendado a um distribuidor com stock reservado para esse efeito, atribuído pelo titular de AIM do medicamento<sup>8</sup>.

Após a entrega de uma encomenda na farmácia é fundamental verificar que a mesma se destina à farmácia e se vem acompanhada pela fatura original e duplicado e, de seguida, dar entrada da mesma. Primeiramente deve-se identificar qual o tipo de encomenda, ou seja, perceber se se trata de uma encomenda diária ou não. Caso não seja uma encomenda diária, tem de se criar manualmente, caso seja uma encomenda diária, esta encontra-se diretamente no sistema informático, pronta a ser rececionada.

A entrada da encomenda é iniciada com o preenchimento do número da guia, o valor da fatura e o número de embalagens a serem rececionadas (Anexo 2). A seguir, procede-se à leitura ótica de cada produto, sendo conferido simultaneamente o Preço de Venda ao Público (PVP) e a data de validade de cada medicamento. Quando o PVP não coincide com o preço praticado até então, coloca-se um elástico à volta da embalagem do medicamento para alertar que, no momento da venda, o preço deve ser atualizado.

Num outro momento, os produtos são separados consoante o stock. Por fim, confere-se o Preço de Venda à Farmácia (PVF) de cada medicamento, assim como as condições comerciais (Anexo 2). Confere-se ainda se o número de embalagem lidos correspondem ao da fatura e o valor da encomenda. Existem produtos que não vêm identificados com o Preço Impresso na Cartonagem (PIC) pelo que têm de ser marcados pela farmácia, através da impressão da respetiva etiqueta com o código de barras e o PVP.

Antes de dar entrada da encomenda no sistema informático, convém verificar a presença de medicamentos que necessitam de ser refrigerados. Caso existam, estes devem ser retirados dos contentores individuais equipados com termoacumuladores e armazenados no local apropriado.

Quanto aos medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, juntamente com a fatura vem o documento de requisição original e em duplicado que deve ser assinado, carimbado e enviado

diretamente ao fornecedor. O número de requisição é preciso para a receção destes medicamentos.

A entrada de encomendas foi uma das primeiras tarefas que realizei e que dei continuidade durante o estágio, permitindo-me estar alerta para novas substâncias ativas e formas farmacêuticas.

## **2.5.2. Armazenamento**

Após a entrada das encomendas devem-se armazenar os produtos de modo a garantir todas as condições adequadas de conservação, de acordo com as suas especificações de armazenagem<sup>4</sup>.

Durante a entrada de encomendas, para cada embalagem lida no leitor ótico é conferido o número de unidades presentes no stock. Os medicamentos são colocados em caixas identificadas com o número de unidades presentes no stock, permitindo minimizar o erro e conferir se o número de unidades armazenadas corresponde ao número presente no sistema informático. Os produtos são armazenados conforme o princípio FIFO e de acordo com o descrito anteriormente.

O armazenamento dos produtos farmacêuticos foi outra das tarefas que me foi confiada e que desenvolvi desde o início do meu estágio, tendo me permitido conhecer a sua localização, os nomes de marcas e as diferentes formas farmacêuticas, tendo ajudado para melhorar o meu atendimento ao público, tornando-o mais rápido e eficiente.

## **2.5.3. Gestão do armazenamento**

Os medicamentos que são armazenados devem possuir o prazo de validade adequado e garantir que o stock informático corresponda ao stock real, para além das condições adequadas de conservação.

Na FA o controlo dos prazos de validade é efetuado através da impressão de uma listagem do SIFARMA 2000 com os produtos que expiram a validade nos próximos 4 meses. Após a impressão da lista, são analisados todos os produtos que dela constam, verificando a validade impressa na cartonagem dos mesmos. Os produtos cuja validade se aproxime do fim são identificados de modo a serem os primeiros a entregar aos utentes, tendo sempre em conta a duração do tratamento.

Caso o prazo de validade seja ultrapassado ou esteja próximo do fim, os produtos são retirados do stock para devolução ao fornecedor. Estes produtos, juntamente com os produtos danificados aquando da receção das encomendas, os produtos que não correspondem à encomenda, quando não há alteração do PVP e quando é emitido um pedido de recolha de medicamentos pelo INFARMED ou laboratórios têm de ser posteriormente devolvidos.

Para tal, é imprescindível criar uma nota de devolução ao SIFARMA, onde é evidenciado o motivo da devolução, o fornecedor, o produto a devolver, o número da fatura a que o produto pertence e a data e hora (Anexo 3). Após ser criada a nota de devolução, procede-se à sua impressão em triplicado devidamente assinada e carimbada. É enviada para o fornecedor, juntamente com o produto, o original e o duplicado. O triplicado permanece na farmácia. Caso a devolução seja aceite pelo fornecedor, pode ser emitida uma nota de crédito ou troca do produto. Se a devolução não for aceite, o produto é retirado do stock por quebra.

## **2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

O farmacêutico assume-se na comunidade como um profissional de saúde próximo da população promovendo o uso racional dos medicamentos, garantindo a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral e assegurar a máxima qualidade dos serviços prestados<sup>4</sup>.

### **2.6.1. Informação ao utente**

Cada vez mais o farmacêutico desempenha um papel determinante na comunidade como profissional de saúde, na medida em que estabelece uma relação de proximidade e confiança com o utente, possibilitando assim um aconselhamento personalizado e esclarecedor. O farmacêutico não é visto apenas como um profissional que dispensa de medicamentos, mas também como uma fonte de informação sobre o correto uso dos mesmos, conselheiro, ouvinte e amigo.

O farmacêutico deve abordar vários pontos-chave durante a dispensa do medicamento: nome do medicamento; a que se destina o medicamento; via de administração e posologia; informação sobre possíveis reações adversas e contraindicações; condições de armazenamento e prazo de validade após abertura. Além destas informações, deve mostrar-se disponível para o esclarecimento de eventuais dúvidas, tentando solucionar os problemas da melhor forma. No final do atendimento, o farmacêutico deve resumir a informação anteriormente cedida e complementar com informação escrita. A par, deve estar atento a qualquer sinal que o utente lhe possa estar a transmitir, avaliar a receita e/ou medicação solicitada e adaptar o seu discurso tendo em conta a faixa etária, condições socioeconómicas e literacia do utente.

Na FA a proximidade e interação com os utentes está sempre presente, essencialmente com as pessoas mais idosas e com os que tomam medicação crónica. Estes utentes criaram boas relações com os profissionais ao longo dos anos, o que leva a que os profissionais da FA tenham um conhecimento individualizado desses utentes e da medicação que lhes está associada.

Ao longo do meu estágio, procurei estabelecer contacto direto e próximo com os utentes, tendo-me disponibilizado para os auxiliar, esclarecer eventuais dúvidas, informá-los devidamente, mostrando-me atenciosa ao seu estado de saúde e vulnerabilidade.

## **2.6.2. Farmacovigilância**

A Farmacovigilância é definida como o “conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas, com o objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos”, segundo a OMS<sup>10</sup>.

Sendo o foco da minha Dissertação de Mestrado a Farmacovigilância, mantive-me sempre alerta para a notificação de eventuais reações adversas a medicamentos.

## **2.6.3. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso**

A recolha e tratamento de medicamentos é da responsabilidade da ValorMed a nível nacional.

Trata-se de uma sociedade sem fins lucrativos que tem o compromisso da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso produzidos pelos consumidores finais e recolhidos através de farmácias comunitárias<sup>11</sup>. A ValorMed disponibiliza aos cidadãos contentores de recolha, que uma vez cheios, são selados e entregues aos distribuidores de medicamentos. Os resíduos são posteriormente enviados para o Centro de Triagem onde são separados e entregues aos gestores de centros de triagem e inceneração<sup>12</sup>.

Uma das responsabilidades do farmacêutico é incentivar o utente à adesão deste programa, consciencializando-os para a preservação do meio ambiente. Na farmácia onde realizei o meu estágio a adesão a este programa é bastante boa.

## **2.7. Dispensa de medicamentos**

A dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos aos utentes mediante prescrição médica, automedicação ou indicação farmacêutica. Durante o ato da dispensa, é imprescindível a informação para o

correto uso dos medicamentos, identificando e resolvendo problemas relacionados com os medicamentos, salvaguardando possíveis resultados negativos associados à medicação<sup>4</sup>.

### 2.7.1. Prescrição médica

A Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho estabelece as “regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes”<sup>13</sup>.

A prescrição médica inclui obrigatoriamente a respetiva Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia<sup>13</sup>. No entanto, existem exceções para a prescrição por DCI<sup>14</sup>:

- Alínea a) Margem ou índice terapêutico estreito: no anexo da Deliberação n.º 70/CD/2012, consta a lista divulgada com o conjunto de medicamentos previamente identificados pelo INFARMED. A receita tem que conter a menção “Exceção a) do n.º 3 do art. 6.º”<sup>15</sup>.
- Alínea b) Reação adversa prévia: aplica-se a situações em que tenha havido reação adversa reportada ao INFARMED a um determinado medicamento (marca comercial) e a um utente em particular. A receita tem de conter a menção “Exceção b) do n.º 3 do art. 6.º - reação adversa prévia”.
- Alínea c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias: A receita tem de conter a menção “Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”. Esta exceção permite ao utente optar por outro medicamento similar desde que de preço mais baixo.

As receitas médicas podem surgir de três formas de prescrição: prescrição por via manual, prescrição eletrónica materializada e prescrição eletrónica desmaterializada. Neste sentido, quando uma prescrição resulta da utilização de meios informáticos diz respeito a “Prescrição por via eletrónica” e quando efetuada num documento pré-impresso é considerada “Prescrição por via manual”. Nos casos em que a receita não se encontra impressa, mas apenas acessível eletronicamente estamos perante o processo de “Desmaterialização”<sup>13</sup>.

As receitas eletrónicas apresentam diversas vantagens em comparação às receitas manuais, uma vez que diminuem o risco de erros de medicação ou erros de posologia.

No caso da receita materializada ou por via manual, podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos não podendo o número total de embalagens ultrapassar o limite de

duas por medicamento, nem o total de quatro embalagens, com validade de 30 dias, com exceção dos medicamentos prescritos sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento<sup>13,16</sup>. No caso das receitas materializadas renováveis, a validade estende-se até aos seis meses<sup>14</sup>.

No que diz respeito às receitas manuais, a prescrição de medicamentos pode, excepcionalmente, realizar-se nas seguintes situações: falência do sistema informático; inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; prescrição ao domicílio; outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês<sup>13,17</sup>. A receita por via manual apenas é válida se incluir o número da receita, o local de prescrição ou o respetivo código, identificação do médico prescritor, nome e número de utente, entidade responsável pela comparticipação e número de beneficiário e indicação da exceção. Este tipo de receita não pode ser renovável e não devem ser rasuradas<sup>14</sup>.

Nas receitas desmaterializadas, no caso do tratamento de curta ou média duração, podem ser prescritas, no máximo, 2 embalagens do medicamento com validade de 30 dias ou, no caso de tratamentos de longa duração, até 6 embalagens do medicamento com validade de 6 meses<sup>14</sup>. Nestas receitas, é solicitado ao utente o código matriz, o código de acesso e o código de direito de opção, que se encontra na guia de tratamento dispensada ao utente. O código de matriz e o código de acesso permite que o profissional de saúde visualize as linhas de prescrição e o código de opção permite ao utente exercer o direito de opção<sup>13</sup>.

Durante o atendimento, o primeiro contacto que o farmacêutico tem com a receita médica serve para a validar. De seguida, deve avaliá-la e interpretá-la, estabelecendo contacto com o utente de modo a assegurar que a sintomatologia vai de encontro com a prescrição, bem como avaliar a forma farmacêutica, posologia e via de administração. Caso se detete algum erro, deve-se contactar com o médico, de modo a serem esclarecidas as dúvidas.

Em seguida, são inseridos todos os dados necessários no programa informático para a dispensa dos medicamentos. A FA prima pela criação da ficha do utente, de forma a garantir que o medicamento prescrito corresponde ao que o utente toma regularmente, se for o caso. Assim, são sempre mostradas as caixas aos utentes, garantindo uma dispensa segura dos medicamentos, especialmente em populações mais idosas.

Nas receitas via manual, o processo inicial é equivalente. Depois, são inseridos manualmente, no programa informático, os medicamentos a serem dispensados, selecionando o plano de comparticipação do utente. Aqui, é necessário indicar o código matriz, o prescritor e o local de prescrição. No fim do atendimento, a impressora solicita o verso da receita para imprimir o documento da faturação. Seguidamente, confirma-se o verso da receita e a frente da mesma,

caso esteja conforme, é pedido ao utente que assine o verso da receita. O farmacêutico deve carimbar e assinar o verso, indicando também a data da dispensa.

Na FA é obrigatório realizar a verificação, através da leitura ótica, de todos os produtos antes de terminar o atendimento.

Após terminar o atendimento, procede-se à fase de pagamento. Para utentes com ficha criada na farmácia, é ainda possível selecionar a opção de crédito. Na FA esta opção limita-se a clientes habituais, ficando tudo registado no SIFARMA.

As vendas suspensas são uma ferramenta útil em doentes crónicos, uma vez que, muitas vezes não possuem a receita médica e necessitam da medicação. Nestes casos, o doente fica com 30 dias para apresentar a receita na farmácia e nessa altura é realizada a comparticipação e entregue a fatura.

No decorrer do estágio, foi-me possível contactar com todos os tipos de prescrições médicas, em especial com as receitas eletrónicas. Na FA os medicamentos sujeitos a receita médica são os mais procurados pelos utentes, nomeadamente para patologias crónicas, como hipertensão arterial, colesterol e diabetes e ainda medicação para as perturbações do foro psiquiátrico, antidepressivos e ansiolíticos.

### **2.7.2. Regimes de comparticipação**

Em Portugal, vários são os regimes de comparticipação de medicamentos disponíveis. Estes regimes permitem que a totalidade ou parte do preço dos medicamentos seja suportado pela entidade que comparticipa o medicamento.

Nas receitas eletrónicas, o plano de comparticipação é aplicado automaticamente. No entanto, algumas entidades não se encontram totalmente automatizadas no SIFARMA, pelo que tem de ser o farmacêutico a adicionar o plano de comparticipação.

A maioria dos utentes possui, como entidade de comparticipação, o Sistema Nacional de Saúde (SNS), sendo que dentro deste existem regimes subordinados, como por exemplo os pensionistas, que aquando a receita manual, vêm descritas as letras R ou RT junto ao número de utente ou uma vinheta verde. Quando a comparticipação é por diplomas, o médico especialista deve referir um despacho relativo a um doente com determinada medicação. No caso dos trabalhadores migrantes, as receitas devem possuir a palavra “Migrante” com o nome do utente e a entidade emissora.

Durante o estágio, os planos que mais contactei foram os seguintes: 01 (SNS); 46 (Trabalhadores migrantes); 47 (Manipulados); 48 (Pensionista); DS (Protocolo diabetes); entre outros. Foi-me, ainda, possível contactar com um modelo de receitas eletrónicas que apresenta o organismo 99X, referente a receitas válidas e conforme os requisitos obrigatórios.

### **2.7.3. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes**

A prescrição de substâncias psicotrópicas e estupefacientes obedece determinadas regras. No caso de prescrição eletrónica materializada ou manual, estes medicamentos têm de ser prescritos isoladamente. A prescrição eletrónica materializada deve identificar que é do tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo) e a linha da prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LE (linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo).

A dispensa de medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas processa-se da mesma maneira que os outros medicamentos, no entanto regista-se informaticamente a: identidade do utente/representante; identificação da prescrição; identificação da farmácia; identificação do medicamento; data de dispensa<sup>13</sup>. Realizada a dispensa deste tipo de medicamentos é impresso um documento de faturação em duplicado, que são conservados na farmácia durante 3 anos e é enviado ao INFARMED o resumo de saídas.

Há um maior controlo na dispensa deste tipo de medicação devido à possibilidade do seu uso para fins não terapêuticos, como a prática de crimes e o consumo abusivo de drogas. Por outro lado, estes medicamentos aumentam o risco de causar habituação e dependência. Neste sentido, é importante não dispensar nenhum psicotrópico sem receita médica.

O Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, com a atualização mais recente da Lei n.º 8/2019 de 1 de fevereiro, estabelece o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, onde consta, em anexo, as tabelas de substâncias sujeitas a controlo<sup>15,18</sup>.

### **2.7.4. Medicamentos genéricos**

Um medicamento genérico é definido como “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”<sup>7</sup>.

No ato da dispensa o farmacêutico deve informar o utente sobre o seu direito de opção, ou seja, permite-lhe escolher entre os medicamentos com nome comercial e medicamentos

genéricos e verificar se não existem exceções em que o direito de opção não se verifica. As farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo<sup>7</sup>.

Na FA é frequente a dispensa de medicamentos genéricos, reforçando sempre o direito de opção. No decorrer do meu estágio apercebi-me que muita gente ainda se encontra reticente ao uso de medicamentos genéricos.

### **2.7.5. Medicamentos não sujeitos a receita médica**

As farmácias comunitárias são vistas pelo utente como o primeiro cuidado de saúde e aconselhamento. O farmacêutico atua como principal guia na automedicação, prestando os devidos esclarecimentos em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), sendo esta uma prática cada vez mais comum.

Os MNSRM correspondem a medicamentos dispensados na farmácia ou outros locais de venda que não necessitam de receita médica, não comparticipados e os PVP's são definidos pelo estabelecimento. Estes medicamentos cumprem com as condições presentes no artigo 115.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro<sup>7,19</sup>.

O farmacêutico é também responsável em certificar-se que a medicação solicitada corresponde à sintomatologia desenvolvida pelo doente, deve aconselhar produtos farmacêuticos quando o doente não tem nenhum produto em mente e saber encaminhar para o médico, se achar necessário. É essencial promover o uso responsável do medicamento, contribuindo para a automedicação responsável.

Enquanto estagiária, tive a oportunidade de aconselhar os utentes, sendo os casos mais frequentes de aconselhamento relacionados com dor de garganta e cabeça, tosse, congestão nasal, alergias, obstipação e diarreia. Avaliei cada situação e indiquei o produto mais indicado, referenciando para o médico, sempre que achava pertinente, para avaliar a situação.

Qualquer dúvida que me surgisse durante o aconselhamento, solicitava ajuda/orientação à minha orientadora de estágio.

## **2.8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **2.8.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

Um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”, de acordo com o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro<sup>20</sup>.

A dermofarmácia está em constante crescimento e o mercado possui gamas de produtos cada vez mais diversificadas. O farmacêutico tem o papel de avaliar cada situação e aconselhar o melhor produto a utilizar.

Durante o meu estágio constatei que os produtos de dermocosmética mais procurados se destinavam à pele atópica e à pele seca. Muitos deles eram comprados por iniciativa própria, sendo que, algumas vezes, se encontravam em regime de prescrição médica.

Relativamente aos produtos de higiene, também eram muito solicitados, nomeadamente champôs, géis de banho, pastas dentífricas, escovas de dentes, entre outros.

### **2.8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial**

Os produtos dietéticos são produtos reservados à alimentação em casos de necessidades especiais de alimentação, mais utilizados por lactentes, utentes com dificuldade em engolir os alimentos ou com necessidades metabólicas diferentes do habitual. A maior parte dos utentes que precisam deste tipo de produtos dizem respeito a idosos, crianças e doentes oncológicos.

### **2.8.3. Medicamentos de uso veterinário**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho, Medicamento de Uso Veterinário (MUV) é definido como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico

médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”<sup>21</sup>.

Na FA vários são os tipos de MUV solicitados, no entanto, a maioria dos medicamentos dizem respeito a antiparasitários internos e externos.

#### **2.8.4. Produtos de puericultura**

Os produtos de puericultura destinam-se a promover e a proteger a saúde das crianças, respeitando o seu desenvolvimento. Os produtos destinam-se a facilitar o sono, relaxamento, higiene e alimentação.

Ao longo do meu estágio, os produtos mais dispensados foram chupetas, produtos de higiene e para cuidados dermatológicos e para a alimentação.

#### **2.8.5. Dispositivos médicos**

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, dispositivo médico é considerado qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado para fins de diagnóstico ou terapêutica cujo efeito pretendido não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. Os dispositivos são divididos por classes (I, IIa, IIb e III), tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e os seus potenciais riscos, sendo a classe I a de menor risco e a classe III a de maior risco<sup>22</sup>.

Enquanto estagiária dispensei dispositivos médicos das classes I, IIa e IIb, como sacos coletores de urina, meias de compressão e ligaduras (classe I); termómetros, medidores de tensão, compressas e lancetas (classe IIa); canetas de insulina e sensores para a determinação da glicémia (classe IIb). Também dispensei dispositivos médicos para diagnóstico in vitro, como testes de gravidez e frascos para colheita de urina assética.

#### **2.8.6. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais**

Os suplementos alimentares destinam-se a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional e fisiológico<sup>23</sup>.

Os produtos fitoterapêuticos têm na sua composição substâncias ativas provenientes de plantas com propriedades curativas e/ou preventivas.

Ao longo do estágio, foram-me solicitados produtos fitoterapêuticos, nomeadamente chás para a obstipação e suplementos nutricionais, especialmente suplementos para melhorar o desempenho físico e cognitivo.

## 2.9. Preparação de medicamentos manipulados

O medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”<sup>24</sup>. Este surge como resposta às necessidades do utente quando não existe uma alternativa industrializada.

Vários são os documentos legais relacionados com os medicamentos manipulados, sendo que o anexo da Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho concerne às boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. Neste documento legal são enumeradas várias regras relativas ao pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem e rotulagem<sup>24</sup>.

Os medicamentos manipulados podem ter uma fórmula magistral, ou seja, o medicamento é preparado segundo as instruções do médico específicas na prescrição, ou podem ser preparados oficial, nos quais o farmacêutico segue indicações do FGP ou da FP.

A preparação de medicamentos manipulados é da responsabilidade do farmacêutico ou sob a sua supervisão. Antes de iniciar a manipulação deve assegurar-se da segurança do medicamento, da área de trabalho limpa, que estão disponíveis todas as matérias-primas e os materiais da embalagem. Deve também garantir que o laboratório possui o equipamento obrigatório descrito na Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro<sup>25</sup>. Aquando a preparação do manipulado, o farmacêutico deve assegurar a qualidade da preparação, segurança e rotulagem<sup>24</sup>.

Relativamente às matérias-primas e reagentes, a aquisição destes produtos tem de ser autorizada pelo INFARMED. Aquando da sua receção, o procedimento é semelhante aos outros produtos, com a exceção de que estes vêm acompanhados com o Boletim de Análise. Os Boletins de Análise são úteis para conferir se o produto obedece às exigências da Farmacopeia Portuguesa, sendo que depois são armazenados em dossiers durante 3 anos na FA.

No meu estágio tive a oportunidade de preparar dois manipulados: creme com betametasona, clotrimazol e gentamicina e solução alcoólica a 65% de ácido bórico à saturação. À medida que foram preparados, foram também preenchidas as respectivas Fichas de Preparação.

### **2.9.1. Cálculo do PVP dos medicamentos manipulados**

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados obedece ao disposto na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho e é efetuado de acordo com os honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem<sup>26</sup>.

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F) cujo valor atual é de 5,03€, de acordo com o INE do Índice de Preços no Consumidor. Os valores correspondentes às matérias-primas são determinados pelo valor de aquisição multiplicado por um fator que diz respeito às unidades. Relativamente ao cálculo do valor dos materiais de embalagem, o valor de aquisição é multiplicado pelo fator 1,2. Assim, o PVP é calculado de acordo com a fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor<sup>26</sup>.

### **2.9.2. Prescrição e participação de medicamentos manipulados**

A prescrição de medicamentos manipulados em receitas materializadas ou manuais devem ser prescritos isoladamente e não pode ser renovada a receita. A prescrição eletrónica materializada deve identificar que é do tipo MM (receita de medicamentos manipulados) e a linha da prescrição desmaterializada deve identificar que é do tipo LMM (Linha de prescrição de medicamentos manipulados).

Os medicamentos manipulados comparticipados são os constantes no Anexo do Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro e são comparticipados em 30 % do respetivo preço. Assim, foram estabelecidos três critérios que estão na base da comparticipação dos medicamentos manipulados: inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida; existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente; necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria<sup>27</sup>.

## **2.10. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia**

As Farmácias Comunitárias proporcionam aos seus utentes um conjunto de serviços farmacêuticos, visando promover a saúde e o bem-estar. Muitas vezes é o primeiro local onde os utentes se dirigem para obterem o melhor aconselhamento sobre medidas de prevenção de doenças e para o controlo dos fatores de risco de doenças crónicas que são cada vez mais comuns.

### **2.10.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e outros**

A FA possui múltiplos serviços farmacêuticos dos quais se podem destacar a medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, colesterol, triglicérides e ácido úrico e a medição da pressão arterial. Também está disponível a medição do peso, altura e IMC e despiste de infeção urinária.

Ao longo do estágio, realizei diversas vezes a medição de parâmetros bioquímicos, destacando a medição da pressão arterial e glicemia. Consegui transmitir aos utentes se os valores estavam dentro da normalidade e aconselhei alterações no estilo de vida, bem como perceber se a medicação está a ser tomada de forma correta.

#### **2.10.1.1. Pressão arterial**

Relativamente à pressão arterial, é importante controlá-la através de um estilo de vida saudável, passando pela alimentação, atividade física e controlo de parâmetros. A hipertensão é uma condição cada vez mais comum que não apresenta sintomas e é um fator de risco para doenças cardiovasculares.

Antes de se iniciar a medição, o doente deve repousar 15 minutos e questionar sob o consumo de álcool, café ou tabaco. De seguida, deve ser colocada a braçadeira de forma a detetar corretamente a artéria braquial. O doente deve estar relaxado, sem as pernas cruzadas e sem falar durante a medição. Os valores ideais correspondem a <120/<80 mmHg<sup>28</sup>.

#### **2.10.1.2. Glicémia**

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica cada vez mais frequente na nossa sociedade e a sua prevalência aumenta com a idade, atingindo ambos os sexos. O melhor modo de prevenir e controlar é efetuar testes de glicemia capilar.

Para a medição da glicémia é necessário o aparelho de medição, as tiras, as lancetas e material para desinfeção (algodão e álcool). Os valores de referência ideais da glicémia são: jejum 70-100 mg/dl e pós-prandial 70-140 mg/dl<sup>29</sup>.

### **2.10.1.3. Colesterol e triglicerídeos**

O colesterol é uma gordura essencial, que pode ser produzido no nosso organismo ou obtido pela alimentação. No entanto, o nosso organismo necessita de apenas uma pequena quantidade para satisfazer as suas necessidades. Quando o colesterol está em excesso, deposita-se nas paredes arteriais, constituindo placas que reduzem o calibre dos vasos, dificultando o afluxo de sangue aos órgãos e tecidos do organismo<sup>30</sup>.

Os triglicéridos são um outro tipo de gordura que circula no sangue ligada às VLDL. Uma alimentação excessivamente calórica, açúcares ou álcool eleva os triglicéridos, aumentando o risco cardiovascular<sup>30</sup>.

Na FA são determinados os valores de triglicerídeos e colesterol total, cujos valores de referência normais são: colesterol total <190 mg/dl e triglicerídeos <150 mg/dl. Estes parâmetros são avaliados pela Clini5®.

### **2.10.1.4. Ácido úrico**

O ácido úrico é formado através da oxidação das oxipurinas. Quando o seu valor aumenta, dá origem a fenómenos inflamatórios, como dor, inchaço, vermelhidão e dificuldade em movimentar a articulação, especialmente nos dedos dos pés, mãos e joelhos<sup>31</sup>.

Na FA a deteção do ácido úrico é feita a partir da colheita de sangue e avaliada pela Clini5®. Os níveis de ácido úrico no sangue devem estar compreendidos entre 2,4-6,0 mg/dl na mulher e 3,4-7,0 no homem.

### **2.10.1.5. Teste para despiste de infeção urinária**

Na FA são realizados testes para despiste de infeção urinária que se baseiam no contacto entre a tira Uritest e a urina do utente, analisando diversos parâmetros, tais como: sangue, bilirrubina, proteína, nitrito, corpos cetónicos, glicose, pH, densidade e leucócitos. A avaliação do resultado é efetuada através da comparação da tira com a escala de cores.

## 2.11. Preparação individualizada da medicação

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) consiste na utilização de caixas dispensadoras (Anexo 4) que permitem ao farmacêutico efetuar a organização da medicação do utente com o propósito deste gerir melhor a sua medicação. O PIM aplica-se aos serviços prestados na farmácia comunitária, quer para entrega na própria farmácia, quer no domicílio do utente, quer em estruturas residenciais para idosos. A sua execução é obrigatória em laboratório e deve obedecer às normas de boas práticas<sup>32</sup>.

No laboratório deve existir uma zona de armazenamento separada dos restantes medicamentos para garantir a conservação da medicação em excedente que deve estar devidamente identificada<sup>32</sup>.

Durante a preparação das caixas dispensadoras, o farmacêutico deve dispor sempre da Ficha Terapêutica do utente. Antes de fechar a caixa dispensadora, o farmacêutico faz a contagem das unidades para verificar que elas estão de acordo com a ficha de tratamento do utente. Após a verificação, o sistema é encerrado pelo próprio farmacêutico<sup>32</sup>.

Na FA a PIM apenas está destinada a utentes de um Lar de idosos. Uma vez que, nesta farmácia, a PIM foi iniciada na fase final do meu estágio, tive a oportunidade de ter experimentado a mesma.

## 2.12. Receituário e faturação

A verificação de receitas é de extrema importância numa farmácia, pois para que o valor das participações seja retribuído, é importante conferir todas as receitas manuais ao longo do mês.

Na FA as receitas são conferidas no ato da dispensa dos medicamentos, após impressão no verso da receita, evitando existência de erros no final do mês. O documento da faturação impresso consta com o número da receita, número de lote e o organismo participante, sendo de seguida arrumado de acordo com o organismo participante e depois por lote. No final de cada mês é feito o fecho do receituário e faturação. Para tal, é fundamental conferir novamente o organismo participante, a assinatura do médico, a presença de vinhetas, a data de prescrição e aviamento, se selecionou a exceção e se os medicamentos dispensados correspondem aos da prescrição. Após a conferência de todos os lotes, são emitidos os verbetes de identificação de cada lote (Anexo 5), o resumo de lotes (Anexo 6) e a Fatura Mensal. Posteriormente, o receituário é enviado para a Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), no caso de o organismo participante ser o SNS, ou enviado para a ANF, sendo esta

responsável por enviar para as restantes entidades. O receituário é conferido por todos os organismos e, caso haja algum erro, é devolvido à farmácia com a justificação, tendo a farmácia a possibilidade de corrigir esse erro e enviar novamente a receita no mês seguinte.

No que concerne às receitas eletrónicas desmaterializadas, não é necessário realizar este processo, uma vez que são enviadas automaticamente para a ACSS. Este processo torna o receituário muito mais simples.

## **2.13. Atividades de promoção de saúde**

Cada vez mais, as farmácias devem promover a saúde e a qualidade de vida, aproximando o farmacêutico do utente.

Durante o meu estágio, a FA realizou atividades promotoras de saúde, nomeadamente rastreios capilares, aconselhamento dermocosmético e testes de intolerância alimentar. Ainda me foi solicitado elaborar um panfleto sobre “Insulinas” que consta do Anexo 7, para facultar aos utentes, prestando-lhes algumas informações e conselhos úteis.

Dentro das atividades promovidas pela farmácia, a que me deu mais gozo realizar foi uma ação de sensibilização dirigida aos alunos do 1º ciclo do ensino básico de uma escola do 1º ciclo de Fafe. Esta ação decorreu no dia 29 de maio, entre as 14h30m e as 16h30m e consistiu na apresentação de um PowerPoint sobre a Farmácia Comunitária (o que é, que serviços presta à comunidade, quem lá trabalha e suas funções, noções básicas sobre os medicamentos, etc.) e os cuidados a ter com o sol. O feedback foi bastante positivo, dada a motivação e participação ativa das crianças.

## **2.14. Conclusão**

O estágio realizado na FA proporcionou-me um contacto real com a prática farmacêutica, permitindo-me consolidar o que aprendi ao longo destes últimos 5 anos.

A intervenção farmacêutica não passa apenas pela dispensa do medicamento, uma vez que, os utentes depositam no profissional de saúde uma enorme confiança, solicitando-lhes aconselhamento, apoio e atenção. Na FA, o ambiente entre a equipa e os utentes é reforçado pela confiança, carinho e paciência. Assim, a FA incutiu-me o sentimento de responsabilidade e preocupação para com a população.

A equipa da FA mostrou-se sempre disponível para me receber com enorme carinho e compreensão e ajudar-me sempre que foi conveniente. Cada profissional forneceu-me o conhecimento mais específico e aprofundado do ambiente e funcionamento de uma Farmácia Comunitária, demonstrando-me a importância de um trabalho de equipa e a responsabilidade que o farmacêutico assume junto da comunidade.

Em suma, o estágio curricular que realizei nestes últimos meses, foi uma experiência notável e gratificante, proporcionando-me boas práticas e aprendizagens memoráveis, que irão certamente ser muito enriquecedoras para o meu futuro profissional e pessoal.

## 2.15. Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto. 2012.
2. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. 2007.
3. INFARMED. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho.2014.
4. Farmacêuticos, O. dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3 ed. 2009.
5. INFARMED. Deliberação n.º414/CD/2007. 2007.
6. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de abril. 2018.
7. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.2006.
8. INFARMED. Circular Informativa: Projeto Via Verde do medicamento. 2015.
9. INFARMED. Deliberação n.º 481/2018, de 17 de abril. 2018.
10. Romão, N. Farmacovigilância. 2016.
11. VALORMED. Valormed- Quem somos.2019. [citado em 3 de junho de 2019] Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
12. VALORMED. Valormed- Processo.2019. [citado em 3 de junho de 2019] Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>.
13. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015.
14. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.2014:1-35.
15. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993.
16. Saúde. Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro.2016.
17. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014:1-39.
18. Assembleia da república. Lei n.º 8/2019 de 1 de fevereiro. 2019.
19. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. 2013.
20. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. 2008.
21. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. 2008.
22. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009.
23. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. 2003.
24. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2004.
25. INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. 2004.
26. Ministérios da Economia e da Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. 2004.
27. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. 2010.
28. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Hipertensão. 2019 [citado em 3 de junho de 2019] Disponível na internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>.


29. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção-Geral da Saúde. 2011:1-13.
30. Carrageta, M. Tudo o que deve saber sobre o colesterol. 2008 [citado em 3 de junho de 2019]. Disponível na internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/http://www.fpcardiologia.pt/wp-content/uploads/2013/08/Brochura-CRC-Colesterol-N%C2%BA-10-Final.pdf>.
31. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Gota. 2013 [citado em 3 de junho de 2019]. Disponível na internet: <https://www.spreumatologia.pt/doencas/gota>.
32. Farmacêuticos O. dos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação. 2018:1-21.

# Anexos

## Anexo 1: Lista de grupos sistémicos SOC definidos pela terminologia MedDRA.

Doenças do sangue e do sistema linfático  
Cardiopatias  
Doenças congénitas, familiares e genéticas  
Afeções do ouvido e do labirinto  
Doenças endócrinas  
Afeções oculares  
Doenças gastrointestinais  
Perturbações gerais e do local de administração  
Doenças hepatobiliares  
Doenças do sistema imunitário  
Infeções e infestações  
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações  
Investigação  
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo  
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo quistos e pólipos)  
Doenças do sistema nervoso  
Condições de gravidez, puerpério e perinatais  
Problemas de produto  
Perturbações do foro psiquiátrico  
Doenças renais e urinárias  
Doenças do sistema reprodutivo e da mama  
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino  
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Circunstâncias sociais  
Procedimentos médico-cirúrgicos  
Vasculopatias  
Doenças do metabolismo e nutrição

Anexo 2: Exemplo de uma fatura do principal fornecedor da Farmácia albarelos.



**Alliance Healthcare**  
Tornamos a saúde mais próxima

FACTURA - Original

Rota : R123  
Pag. : 1 / 1  
Data : 2019/05/29

ARMAZEM PORTO  
Nr : 98A0541012

V 000000098000002000020190000001/541012

ALLIANCE HEALTHCARE, S.A.  
Sede Social:  
Rua Eng.° Ferreira Dias, 728, 3.° Piso Sul  
4149-014 PORTO PORTUGAL  
Contr: 502693150 C.R.C. 51991 Porto  
Capital Social: EUR 2,500,000.00  
Armazem:  
Rua Eng° Ferreira Dias, 738 4149-014 PORTO  
Telef: 226158700 Fax: 226107969

FARMACIA ALBARELOS  
FARMACIA ALBARELOS LDA  
RUA JOSE RIBEIRO VIEIRA DE CASTRO, 36  
MONTE DE SAO JORGE  
4820-273 FAFE, PORTUGAL  
Cliente Platina 20D  
Cli FI: 4214  
Cli OP: 734  
Cont: 508250552  
MODEM 00:00, 21:32 Guia: 000782825  
NO-Normal

Codigo	Designacao	Ped	Env	PVP	Pr.Base	MG	†Disc.L	†Disc.AH	Tx.Cm	Pr.Liq.	Total	†Iva	Lote
Nr.Externo 438367													
A	0135 ARANKELLE MG 3/0.02MG 63CMP GD	3		11.45	7.68A	E3	14.06		.04	6.60	19.80P	6	T8B760C
A	4507398 KAINEVER CMP 2MG X14	6		3.34	2.40F	E1	.00	5.20	.01	2.28	13.68D	6	19BQ085
A	9581215 LISOLAC CAP 100MG X60	1		9.18	7.00F	E2	.00	5.20	.03	6.64	6.64D	6	OK1272A
A	5171574 PANTOPRAZOL MG 20MG 14CMP RAT	1		3.46	2.20A	E1	50.00		.01	1.11	1.11T	6	10580
A	9510735 RANTUDIL CAP 60MG X60	1		16.84	12.52F	E4	.00	5.20	.06	11.87	11.87D	6	190037
A	6031336 URIAGE HYSEAC 3-REGUL TEINT S	1			8.71A	MN	8.15			8.00	8.00P	23	71111B
A	2229391 VENTOLIBER XRP INF 200ML	1		7.63	5.90F	E1	.00	5.20	.03	5.59	5.59D	6	1007G
A	5447420 YODIQUER 0.2MG 56 CMP	1		4.10	3.08F	E1	.00	5.20	.02	2.92	2.92D	6	GQ17003
Contentor: A 134352													
KRKA / 05-2019 - 335.43 de 250.00													
Teva / 05-2019 - 3047.93 de 3030.56													
Generis Target / 05-2019 - .00 de 2269.18													
Generis Target / 05-2019 - 2491.70 de 2269.18													
Almus Plano 123 / 05-2019 - 1.33 de 200.00													

M	argem Legal Armz.	Margem Legal Farm.	MG Margem Legal Armz.	Margem Legal Farm.	MG Margem Legal Armz.	Margem Legal Farm.			
E1	2.24% +	.25	5.58% +	.63	E3	2.12% +	.71	5.36% +	1.79
E2	2.17% +	.52	5.51% +	1.31	E4	2.00% +	1.12	5.05% +	2.80

	% Iva	Vl.Incid.	Valor Iva	LIQUIDO	
D=Merc. Desc. AH	40.70	6.0	61.61	3.71M	69.61
T=TO e Tripartidos	1.11	23.0	8.00	1.84M	.03
P=Plataforma	27.80	23.0	.45	.11S	.42
S=Merc. Sem Desc.	.00	.0	.00	.00	.00
E=TO Especial	.00				5.66
M=Mercadoria, S=Servicos				TOTAL	75.72
A=PVA, F=PVF				UNIDADES	15
				NRLINHAS	8



Local Carga : N/Armazem  
Local Descarga : RUA JOSE RIBEIRO VIEIRA DE CASTRO, 368 - 382  
MONTE DE SAO JORGE


Viatura: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data/Hora: 2019/05/29 23:00

Acumulados a 28/05/2019	
D=Merc. Desc. AH	27.124.85
T=TO e Tripartidos	10.428.50
P=Plataforma	9.462.77
S=Merc. Sem Desc.	8.576.32
E=TO Especial	4.404.59
Total Compras	64,729.79

VLv+-Processado Por Programa Certificado N° 383/AT

Anexo 3: Exemplo de uma nota de devolução.

	<b>Farmácia ALBARELOS</b> RUA JOSÉ RIBEIRO V. DE CASTRO,368-382 4820-273 FAFE	NIF: 508250552 Telefone: 253498123 Dir. Téc. Dr. Alexandra Castro Mendes Pereira Silva			
Cód. Farmácia: 	<b>Nota de Devolução Nº G009/ 52</b>	<b>de 30-04-2019</b> Triplicado			
Para: Ales Groupe Portugal - Dist. Cosméticos, L.da Rua da Venezuela, 40 - 48, 4150-742 Porto					
NIF: 508406307					
<hr/>					
<b>Motivo - Produto Alterado</b>					
<b>Produto</b>	<b>Qtd.</b>	<b>Pr. Custo</b>	<b>Pr. Venda</b>	<b>IVA</b>	<b>Origem</b>
6897355 Phyto Subtil Elix Oleo Brilho Nut Int 75ml	2	14,47€	26,90€	23%	10170091
<b>Quantidade Total:</b>		<b>2</b>	<b>Custo Total:</b>	<b>28,94€</b>	
<b>Observações:</b>			<b>PVP Total:</b>	<b>53,80€</b>	
<hr/>					
<b>Carga</b>	<b>Descarga</b>				
Local: RUA JOSÉ RIBEIRO V. DE CASTRO	Local: Rua da Venezuela, 40 - 48, 4150-742 Porto				
Início: 30-04-2019 17:59:59	Fim:				
Veículo:	Recebido Por:				
Código AT: 7893838940					
Operador: Dr <sup>a</sup> ANABELA			Página 1		
YOCT-Processado por programa certificado nº 432/AT					



Anexo 4: Caixas dispensadoras usadas na Farmácia Albarelos para a Preparação Individualizada da Medicação.



Anexo 5: Exemplo de Verbete de Identificação de Lotes.



**VERBETE DE IDENTIFICAÇÃO DO LOTE**

Farmácia: Farmácia ALBARELOS  
 N° Farmácia: 33901

MÊS: Maio  
 ANO: 2019

Carimbo da Farmácia

Entidade: ADM

Pl. Participação: S97 IASFA-ADM-Lote Electrónico RSP

Tipo	N° Lote	Data Lote	N° Receitas	N° Emb.	PVP	Comp. Utente	Comp. Org.
97	1	06-05-2019	6	15	300,62€	144,24€	156,38€
N° Ordem	Emb.	Receita n°	N° Membro	PVP	Comp. Utente	Comp. Org.	
1	1	██████████	██████████	██	██	██	
2	2	██████████	██████████	██	██	██	
3	4	██████████	██████████	██	██	██	
4	4	██████████	██████████	██	██	██	
5	2	██████████	██████████	██	██	██	
6	2	██████████	██████████	██	██	██	

Anexo 6: Exemplo da Relação Resumo de Lotes.



**RELAÇÃO RESUMO DE LOTES**

Farmácia: Farmácia ALBARELOS		MES: Maio	
Nº Farmácia: 33901		ANO: 2019	
Entidade: ADM			
Pl. Participação: S97 IASFA-ADM-Lote Electrónico RSP			
Tipo	Data	Nº Lote	Receitas Embalagens PVP Comp. Utente Comp. Organ.
97	06-05-2019	1	6 15 [REDACTED]€ [REDACTED]€ [REDACTED]€
Totais Globais:			6 15 [REDACTED]€ [REDACTED]€ [REDACTED]€

## Anexo 7: Panfleto elaborado sobre “Insulinas”.

### HIPOGLICEMIA (<70 mg/dl)

O QUE PODE CAUSAR HIPOGLICEMIAS?

Erros na alimentação, erros na medicação e exercício físico não programado.

SINTOMAS

- > Dificuldade em raciocinar
- > Tremores
- > Palidez
- > Palpitações
- > Formigueiros nos lábios e língua
- > Perda de consciência

TRATAMENTO

- > Consumir alimentos com glucose (sumos de fruta, bolachas, leite, tabletes de glucose);
- > Repetir o consumo de glucose após 15 min se o valor de glucose permanece baixo;
- > Em pacientes severamente confusos ou inconscientes, injeção de glucagon.

### Tipos de insulina

INSULINAS		PRÉ-MISTURADA	LENTA	INTERMÉDIA	RÁPIDA	ULTRA-RÁPIDA	TEMPOS DE AÇÃO
		30 min	1-2h	2-4h	30 min	5-15 min	INÍCIO AÇÃO
		2-4h	6-8h (demir) Sem pico (glargina)	4-12h	2-3h	30-60 min	PICO
		22-24h	6-23h (desemir) 24h (glargina)	12-18h	3-6h	3-5h	DURAÇÃO
			Limpida	Turvo	Limpida	Limpida	ASPETO
		Humalog Mix Humulin 70/30 Novolog Mix Novolin Mix	Levemir (desemir) Lantus (glargina)	Humulin IHP Novolin N	Humulin Novolin	Humalog Novorapid Apidra	MARCAS



## INSULINAS

Tratamento da Diabetes Mellitus

### O que é a insulina?

A insulina é uma hormona produzida nas células beta do pâncreas, nas Ilhotas de Langerhans, e usada no tratamento da diabetes.

### Como é que é utilizada?

O tratamento com insulina é feito através de **injeção subcutânea**.

### Quais os locais de administração?

- > Braços
- > Coxas
- > Nádegas
- > Barriga



Para além de poder alternar o local, assegurar que, em cada zona corporal, não repete o mesmo local em intervalos inferiores a 14 dias.



### Tenho nódulos e dor - como evitar?

#### NÓDULOS

- > Insuficiente rotação dos locais de injeção - pelo menos, 3cm de distância da picada anterior;
- > Troca de agulha pouco frequente - deve ser trocada em cada administração.

#### DOR

- > Administrar a insulina à temperatura ambiente - tirar do frigorífico 15-20 min antes da administração;
- > Usar cada agulha apenas uma vez;
- > Certificar que usa uma agulha de tamanho adequado.

### Se utilizar insulina:

- > Mudar com frequência o local de administração;
- > Ajustar as doses com base nos valores de glicemia;
- > Manter a insulina que está a utilizar à temperatura ambiente e ao abrigo da luz e fontes de calor;
- > Guardar a insulina de reserva no frigorífico, numa zona afastada do congelador e nunca na porta;
- > Se viajar, levar a insulina bem acondicionada, na bagagem de mão juntamente com a respetiva receita médica.

### Insulina basal e bolus

- > **Insulina bolus:** libertadas quando há um aumento de açúcar no sangue, geralmente após as refeições → Insulinas de ação rápida;
- > **Insulina basal:** permanece em níveis baixos no sangue ao longo do tempo → Insulinas de ação intermédia e lenta.