

**Perfil de segurança da metformina nos idosos:
análise das reações adversas notificadas ao
Sistema Nacional de Farmacovigilância
Experiência Profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária e Investigação**

Beatriz Rolão Esteves

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Paula Duarte
Coorientador: Prof.^a Doutora Cristina Monteiro

julho de 2023

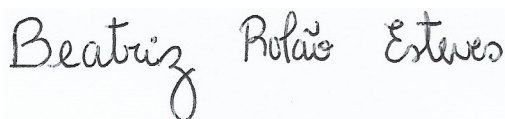
Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz Rolão Esteves, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41475 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/06/2023

A handwritten signature in black ink on a light blue background. The signature reads "Beatriz Rolão Esteves" in a cursive script.

Folha em branco

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora e coorientadora, a Professora Doutora Ana Paula Duarte e à Professora Doutora Cristina Monteiro, pela paciência e dedicação demonstradas na orientação deste trabalho.

Ao INFARMED pela disponibilização dos dados das notificações de reações adversas recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância Português que me permitiram fazer a análise apresentada neste trabalho.

À minha orientadora de estágio em Farmácia Comunitária, Dr.^a Natália Oliveira, por todos os conhecimentos que me transmitiu tanto a nível profissional como pessoal, pela sua disponibilidade e generosidade na partilha dos seus imensos conhecimentos e experiências. Agradeço também aos restantes elementos da equipa pela generosidade e pelo apoio disponibilizado.

Agradeço ainda ao Dr. José Diamantino, à Dr.^a Filomena Diamantino e ao Dr. Pedro Diamantino pela oportunidade que me proporcionaram de realizar o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Diamantino, no Fundão.

À minha família, pela motivação e força que me transmitiram ao longo de todo o meu percurso académico.

Folha em branco

Resumo

O presente trabalho encontra-se dividido em duas partes, a primeira parte consiste num trabalho de análise das notificações de reações adversas recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância Português entre setembro de 1999 e julho de 2022, para indivíduos com idade ≥ 65 anos tendo pelo menos como um dos medicamentos suspeitos a metformina e/ ou as respetivas associações, incluindo também esta primeira parte uma revisão bibliográfica sobre a segurança da metformina na população com idade ≥ 65 anos. A segunda parte diz respeito ao relatório de estágio em farmácia comunitária.

Relativamente ao capítulo 1, intitulado “Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância”, este apresenta uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados para identificar estudos relativos à segurança da metformina nos idosos (idade ≥ 65) tendo sendo considerados estudos primários, observacionais e experimentais, e estudos secundários.

No que diz respeito à análise dos dados das respetivas notificações, pertencente também ao capítulo 1, salienta-se a caracterização por ano, por tipo de notificador, demográfica e do tipo de reações adversas a medicamentos (RAMs). Relativamente à caracterização do tipo de RAMs salienta-se a caracterização por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos *System Organ Classes* (SOC), a caracterização de acordo com as reações *Preferred term* (PT), a caracterização com termos do dicionário médico para atividades regulamentares (MedDRA) pertencentes à lista *Important Medical Event* (IME) e à lista *Designated Medical Event* (DME), se as RAMs estão descritas no resumo das características do medicamento ou não, a distribuição por gravidade (grave ou não grave) e por critério de gravidade. Foi efetuada ainda a caracterização das RAMs onde o critério de gravidade foi morte ou hospitalização e caracterização das RAMs quanto à evolução do estado clínico do utente. Posteriormente à análise, pode-se concluir que para de evitar as RAMs associadas à metformina, como por exemplo, a acidose láctica, deve ter-se em consideração a função renal dos pacientes, e devem-se valorizar as medidas não farmacológicas, essenciais na prevenção e tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

No capítulo 2 encontra-se o relatório de estágio em farmácia comunitária. O estágio decorreu na Farmácia Diamantino, na cidade do Fundão, entre os dias 6 de fevereiro de 2023 e 23 de junho de 2023. Esta experiência possibilitou-me a aquisição de competências práticas e a consolidação de conhecimentos teóricos.

Palavras-chave

Farmacovigilância; Reações adversas a medicamentos; Metformina; Sistema Nacional de Farmacovigilância; Farmácia comunitária.

Folha em branco

Abstract

The present study is divided into two parts, the first one consists a work of analysis of the notifications of adverse reactions received by the Portuguese National Pharmacovigilance System between September of 1999 and July of 2022, for individuals aged ≥ 65 years having as a suspected drug at least one of metformin and/or the respective associations, including this first part also a bibliographic revision about the safety of metformin on the elderly aged ≥ 65 years. The second part corresponds to the community pharmacy internship report.

Relatively to the first chapter, which title is “Safety profile of metformin in the elderly: analysis of adverse reactions notified to the national pharmacovigilance system”, this chapter contains a bibliographic research in different databases to identify studies relative to the safety of metformin in the elderly (aged ≥ 65 years), the studies considered were the primary, observational and experimental studies, as well as the secondary studies.

When it comes to the data analysis of these notifications, which also belongs to the first chapter, is important to the characterization by year, type of reporter, the demographic characterization, and the type of drug adverse reactions (ADRs). Furthermore, the characterization of the type of ADRs it is important to consider the characterization by systems and organs affected according to the System Organ Classes (SOC) groups, as well as the characterization according to the Preferred Term (PT) reactions, the characterization using terms of the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) belonging to Important Medical Event (IME) list and to the Designated Medical Event (DME) list, as well as the information whether the ADRs are described in the summary of drug characteristics or not, it's distribution by seriousness (serious or non-serious) and by criteria of seriousness. The characterization of ADRs in which the seriousness criteria was either death or hospitalisation and the characterization of ADRs relatively to the evolution of the clinical state of the patient. Posterior to the analysis, it was verified that, in order to avoid ADRs associated with metformin, such as lactic acidosis, it is important to take into account the renal function of the patient, as well as to give the due value to non-pharmacological measures, which are invaluable to the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

In chapter 2, there is a community pharmacy internship report. The internship took place at Farmácia Diamantino, in the city of Fundão, between February 6 2023 and June 23 2023. This experience enabled me to acquire practical skills and consolidate theoretical knowledge.

Keywords

Pharmacovigilance; Adverse drug reactions; Metformin; National Pharmacovigilance System; Community Pharmacy.

Folha em branco

Índice

Capítulo 1- Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância

1.Introdução	24
1.1 Sistema Nacional de Farmacovigilância.....	24
1.2 Aspetos históricos da Farmacovigilância	25
1.3 Enquadramento Legal e Regulamentar.....	25
1.4 Notificação espontânea	29
1.5 Outros Métodos de Farmacovigilância.....	30
1.6 Utilização da metformina nos idosos	31
2.Objetivos	36
3.Materiais e Métodos.....	36
3.1 Revisão bibliográfica.....	36
3.2 Análise das RAMs notificadas ao SNF Português	37
4.Apresentação dos resultados.....	39
4.1 Revisão bibliográfica	39
4.2 Reações adversas a medicamentos notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Português.....	46
4.2.1 Caraterização do ano e do tipo de notificador	46
4.2.2 Caraterização demográfica dos doentes afetados pelas RAMs	48
4.2.3 Caraterização do tipo de RAM	49
4.2.3.1 Caraterização das notificações de RAM recebidas por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos SOC	49
4.2.3.2 Caraterização das notificações de RAM recebidas de acordo com as reações PT 50	
4.2.3.3 RAMs descritas ou não descritas nos RCMs	51
4.2.3.4 Distribuição das RAMs por Gravidade (grave ou não grave) e por Critério de Gravidade	52
4.2.3.5 Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de <i>Important Medical Event</i> (IME) e à lista <i>Designated Medical Event</i> (DME)	53
4.2.3.6 Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi morte ou hospitalização.....	58
4.2.3.7 Caraterização das RAMs quanto à evolução do estado clínico do utente... 68	
5.Discussão dos Resultados	69
6.Conclusão	74
7. Referências bibliográficas respeitantes ao Capítulo 1	75

Capítulo 2- Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	80
2. Organização da Farmácia.....	81
2.1. Localização e Horário de Funcionamento.....	81
2.2. Farmácias Holon.....	82
2.3. Instalações e Caracterização do Espaço Físico.....	83
2.3.1. Caracterização do Espaço Exterior.....	83
2.3.2. Caracterização do Espaço Interior.....	84
2.4. Recursos Humanos.....	86
2.5. Enquadramento Legal.....	88
2.6. Sistema Informático.....	88
3. Informação e Documentação Científica.....	89
4. Aprovisionamento e Armazenamento de Encomendas.....	90
4.1. Gestão de Stocks.....	90
4.2. Critérios de Seleção do Fornecedor.....	90
4.3. Realização de Encomendas.....	91
4.4. Receção e Conferência de Encomendas.....	92
4.5. Armazenamento.....	94
4.6. Controlo dos Prazos de Validade.....	95
4.7. Gestão de Devoluções.....	96
5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	97
5.1. Farmacovigilância.....	98
5.2. VALORMED.....	100
6. Dispensa de Medicamentos.....	101
6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	102
6.1.1. Prescrição Médica e Validação.....	102
6.1.2. Processamento Informático da Receita Médica.....	105
6.1.3. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes.....	106
6.1.4. Regime de Comparticipações.....	107
6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação.....	108
7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	109
7.1. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário.....	109
7.2. Medicamentos e Produtos Homeopáticos.....	110
7.3. Dispositivos Médicos.....	111
7.4. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial.....	112
7.5. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais.....	112
7.6. Produtos Dietéticos Infantis.....	113
7.7. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	113
8. Serviços.....	114
8.1. Serviço de Seguimento Farmacoterapêutico.....	114
8.2. Serviço Checksaúde.....	116
8.2.1. Medição da Pressão Arterial.....	117
8.2.2. Glicémia, Perfil Lipídico total, Ácido Úrico, Hemoglobina e INR.....	118
8.3. Serviço da Preparação Individualizada da Medicação (PIM).....	118
8.4. Serviço de Enfermagem.....	120
8.5. Serviço de Nutrição.....	121
8.6. Determinação de Parâmetros Antropométricos.....	122
8.7. Serviço de Dermofarmácia.....	122
8.8. Administração de Vacinas e Injetáveis.....	123
9. Rastreios e Intervenções na Comunidade.....	124
10. Preparação de Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas.....	125
10.1. Preço de Venda ao Público e Comparticipações.....	128

11. Conferência de Receituário e Faturação	129
12. Conclusão.....	132
13. Referências bibliográficas respeitantes ao Capítulo 2.....	133
Anexos	135

Folha em branco

Lista de Figuras

Capítulo 1- Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância

Figura 1-Caraterização do número de notificações por ano.	47
Figura 2-Caraterização das notificações quanto ao tipo de Notificador (sendo n o número de notificações a que corresponde cada percentagem).	47
Figura 3-Idade e género dos indivíduos afetados pelas RAMs.	48
Figura 4-System organ classes (SOC) afetados por reações adversas a medicamentos (RAMs): Top 5- mais representativas.	50
Figura 5-RAMs descritas e não descritas.	51
Figura 6-Caraterização das RAMs quanto à gravidade (sendo n o número de notificações a que corresponde cada percentagem).	52
Figura 7-Caraterização das RAMs graves quanto aos critérios de gravidade (sendo n o número de notificações de RAM graves a que corresponde cada percentagem).	53
Figura 8-Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi morte, quanto aos medicamentos suspeitos (sendo n o número de mortes a que corresponde cada percentagem).	58
Figura 9-Relação de Causalidade atribuída às RAMs onde o critério de gravidade foi morte (sendo n o número de mortes a que corresponde cada percentagem).	59
Figura 10-Idade e género associados às RAMs onde o critério de gravidade foi morte.	60
Figura 11-Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização, quanto aos medicamentos suspeitos (sendo n o número de hospitalizações a que corresponde cada percentagem).	61
Figura 12-Relação de Causalidade atribuída às RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização (sendo n o número de hospitalizações a que corresponde cada percentagem).	61
Figura 13-Idade e género associado às RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização	62
Figura 14-Evolução do estado clínico do utente	69

Folha em branco

Lista de Tabelas

Capítulo 1- Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância

Tabela 1- Tipo de Reação Adversa (9).....	27
Tabela 2-Graus de Probabilidade de acordo com os critérios da OMS. (3).....	29
Tabela 3-Potenciais efeitos adversos da metformina, a sua frequência e comentários. (28,29)	34
Tabela 4-Estudos que avaliam a segurança da metformina nos idosos.....	40
Tabela 5-Caraterização das RAMs por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos SOC.....	49
Tabela 6-Caraterização das RAMs de acordo com as reações PT: Top 10-mais representativas.	51
Tabela 7-Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de Important Medical Event (IME) (sendo n o número de ocorrências).	53
Tabela 8-Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de Designated Medical Event (DME) (sendo n o número de ocorrências).	57
Tabela 9-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” que resultaram em hospitalização sendo n o número de ocorrências.	63
Tabela 10-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças gastrointestinais”que resultaram em hospitalização sendo n o número de ocorrências.	64
Tabela 11-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças cardíacas” que resultaram em hospitalização (sendo n o número de ocorrências).	66
Tabela 12-Reações adversas a medicamentos (RAMs) e medicamentos suspeitos associados ao critério de gravidade morte (sendo n o número de ocorrências).	67

Capítulo 2- Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 1- Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função.....	86
--	----

Folha em branco

Lista de Acrónimos

Capítulo 1- Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância

AIM	Autorização de introdução no mercado
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AMP	Adenosina-monofosfato
ARA II	Antagonista do recetor de angiotensina II
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilância
COX-2	Ciclooxigenase-2
DGAF	Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DME	<i>Designated Medical Event</i>
DPP-4	Dipeptidil peptidase-4
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FA	Fibrilhação auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca crónica
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IME	<i>Important Medical Event</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulamentares
OMS	Organização Mundial de Saúde
PT	<i>Preferred term</i>
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das características do medicamento
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose 2
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC	<i>System Organ Classes</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular

UF	Unidade de Farmacovigilância
WHO-UMC	<i>World Health Organization-Uppsala Monitoring Center</i>

Capítulo 2- Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

ADIFA	Associação de Distribuidores Farmacêuticos
ANF	Associação Nacional de Farmácias
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional do Produto
FP	Farmácia Pedroso
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IVA	Imposto Sobre o Valor Acrescentado
	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva
MNSRM-EF	em Farmácia
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
FEFO	<i>“First expire, First out”</i>
FIFO	<i>“First-in, First out”</i>
GROQUIFAR	Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PVP	Preço de Venda ao Público

Folha em branco

Capítulo 1- Perfil de segurança da metformina nos idosos: análise de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância

1.Introdução

Num contexto inicial, é importante perceber a organização do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal, bem como os seus aspetos históricos e o enquadramento legal e regulamentar. É essencial conhecer ainda quais os métodos de Farmacovigilância existentes, dos quais se destaca a notificação espontânea.

Quando um medicamento recebe autorização para ser introduzido no mercado existe um bom nível de evidência de ensaios clínicos que demonstram eficácia para a indicação e população estudadas e segurança em relação às reações adversas mais comuns. Contudo, quando um medicamento começa a ser usado na prática clínica habitual não são conhecidas as reações adversas a medicamentos (RAMs) em populações não incluídas nos ensaios, bem como as resultantes de interações medicamentosas ou interações medicamento-doenças concomitantes, RAMs tardias ou por exposição crónica. Assim, torna-se necessário a monitorização continua da segurança dos medicamentos comercializados, através da Farmacovigilância.(1)

Neste contexto de Farmacovigilância, a avaliação de segurança dos medicamentos nos idosos, é de extrema importância. Com o aumento da esperança média de vida, temos uma população cada vez mais idosa e com várias comorbilidades. A diabetes *mellitus* tipo 2 (D M2) é umas das doenças com elevada incidência nos idosos, pelo que é crucial monitorizar a segurança dos medicamentos antidiabéticos usadas para esta faixa etária. Este trabalho incidiu mais sobre a metformina, e o seu perfil de segurança no idoso.(2)

1.1 Sistema Nacional de Farmacovigilância

A Farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, em prol do utente e da Saúde Pública, detetando, avaliando e prevenindo as RAMs.(3)

O SNF, criado em 1992, em Portugal, é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário.(3)

Uma RAM corresponde a uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos.(3)

1.2 Aspetos históricos da Farmacovigilância

A tragédia da Talidomida tornou evidente a importância das RAMs como problema de Saúde Pública. A utilização daquele medicamento provocou malformações congénitas (focomelia), mortes neonatais e abortos espontâneos, tendo sido necessários 4 anos para que esta reação adversa grave fosse identificada e finalmente reconhecida.(4)

Tendo em consideração esta tragédia, na década de 60 iniciou-se a criação de Sistemas de Farmacovigilância.(4)

Em 1963, a Organização Mundial de Saúde (OMS) durante a 16^a Assembleia Mundial da OMS aprovou um programa de investigação e ensino sobre a inocuidade e eficácia de medicamentos e definiu a Farmacovigilância como uma prioridade para a saúde no mundo.(4)

A 19^a Assembleia Mundial da OMS aprovou em 1966 um projeto visando a criação de um Sistema Internacional de Farmacovigilância apoiado por Centros Nacionais.(4)

Assim, cada país possui o seu sistema nacional de farmacovigilância sendo que em Portugal este sistema é coordenado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED).(4)

1.3 Enquadramento Legal e Regulamentar

Em Portugal, em 1984, foi criada a Direção Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF), fazendo parte das suas competências a vigilância do exercício farmacêutico, o licenciamento de estabelecimentos no sector farmacêutico e as autorizações da introdução no mercado de medicamentos de uso humano e de uso veterinário. Nessa altura, foi criada na DGAF, a Comissão Técnica de Novos Medicamentos, destinada à avaliação dos pedidos de autorização para novos medicamentos.(5)

A adesão de Portugal à Comunidade Europeia criou a necessidade de adaptação ao direito interno das normas comunitárias que regem a avaliação e a introdução dos medicamentos no mercado, o que foi realizado através do Decreto-Lei nº 72/91, de 8 de fevereiro, usualmente designado por Estatuto do Medicamento.(6) Tendo em consideração este Estatuto, foram atribuídas mais competências à Comissão Técnica dos Novos Medicamentos, passando esta a contemplar todos os aspetos relacionados com a autorização, suspensão, revogação, renovação e alteração daqueles produtos. Assim, tendo em conta as novas competências desta comissão, verificou-se a alteração da sua designação, tendo surgido a Comissão Técnica de Medicamentos, regulamentada pela Portaria nº 258/91, de 30 de março.(6)

Em 1992, tendo em consideração o Despacho Normativo 107/92, criou-se o SNF em Portugal, bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF), que inicialmente era responsável pela recolha de informação proveniente dos titulares da autorização de introdução no mercado e dos médicos prescritores, os quais, em meio hospitalar, se articulavam com os respetivos serviços farmacêuticos.(4)

Em 1993, de acordo com o Decreto-Lei nº 10/93, de 15 de janeiro, é extinta a Direção Geral dos Assuntos Farmacêuticos e criada a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), organismo central do Ministério da Saúde.(4)

Em 2000, são criadas quatro Unidades de Farmacovigilância (UF). Estas Unidades apresentam autonomia técnica e administrativa, direcionadas para a área da farmacologia e da farmacoepidemiologia, estando sediadas, em diversas regiões, normalmente em Instituições Universitárias de Ensino bem como de Investigação em Saúde, exercendo a sua atividade em colaboração com o INFARMED.

Em 2017, o SNF tornou-se ainda mais descentralizado, passando a ser constituído por sete UF (Guimarães, Porto, Beira Interior, Coimbra, Lisboa, Setúbal e Santarém, e Algarve e Alentejo) no total. Esta reestruturação visou melhorar a ligação com as universidades e centros de investigação e promover uma maior descentralização e uma melhor cobertura do sistema, demonstrando o papel do delegado de farmacovigilância como facilitador do processo de notificação.(7)

Verificou-se um reforço deste processo novamente em 2018, com a inclusão da UF dos Açores e a do Centro e Norte Alentejano, tendo sido incluídas desde então a UF da

Madeira e Braga, existindo atualmente dez UF disseminadas por todo o território nacional.(3)

As UF são responsáveis pela receção, classificação, processamento e validação das notificações espontâneas de reações adversas, incluindo a determinação da relação de causalidade. São ainda responsáveis pela divulgação e promoção, nas áreas geográficas que lhes são adstritas, de atividades de farmacovigilância e apresentação de propostas para a realização de estudos de farmacoepidemiologia.(4)

Para além disso, é necessário que todos os intervenientes, nomeadamente doentes, profissionais de saúde, investigadores, universidades, indústria farmacêutica, governos e organizações internacionais participem de forma responsável e integra, para que os Sistemas de Farmacovigilância consigam recolher a informação.(4)

Tendo em consideração o Decreto-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro de 2013: “Os profissionais de saúde, pertencentes ou não ao SNS, devem comunicar, tão rápido quanto possível, às unidades de farmacovigilância ou ao serviço responsável de farmacovigilância do INFARMED, I.P., quando aquelas não existam, as reações adversas graves ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”.(8)
As RAMS podem ser classificadas em 6 tipos diferentes de acordo com a classificação presente na tabela 1.(9)

Tabela 1- Tipo de Reação Adversa (9)

Tipo de reação adversa	Caraterísticas	Exemplos
Tipo A (Augmented)	-Dose-dependente -Ação farmacológica exagerada do fármaco administrado na dose indicada. -Previsível (explicável com base no mecanismo farmacológico) -Os efeitos adversos são atribuídos a variações genéticas (por exemplo disfunções hepáticas)	-Nefrotoxicidade causada pelos aminoglicosídeos -Efeitos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos
Tipo B (Bizzar)	-Não relacionada com a dose -Reações aberrantes (não explicáveis com base no mecanismo farmacológico)	-Reação anafilática induzida pela penicilina
Tipo C (Chronic)	-Efeitos tóxicos cumulativos de um fármaco usado por um período prolongado	-Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelos corticosteroides

	-Tempo e dose dependente	
Tipo D (Delayed)	-Reações que aparecem muito tempo após o tratamento -Tempo dependente	-Carcinoma vaginal em filhas de mulheres que foram tratadas com dietilestilbestrol na gravidez
Tipo E (End of use)	-Reações que ocorrem após suspensão do tratamento	-Convulsões como resultado da cessação do tratamento com anticonvulsivantes
Tipo F (Failure of therapy)	-Ausência de eficácia do medicamento	-Inadequada dosagem de um contraceptivo oral especialmente quando usado com indutores enzimáticos específicos.

Todas as RAMs recebidas, pela notificação espontânea, nas UF, são avaliadas e validadas. Esta avaliação é efetuada de uma forma sequencial e inclui várias etapas, nomeadamente: receção, validação, obtenção de informação adicional, verificação de duplicações, codificação, registo em base de dados e análise técnico-científica com imputação de causalidade para as RAMs graves e deteção de problemas.(10)

Uma reação adversa grave é definida como sendo qualquer RAM em que se verificou uma das seguintes situações: resultou em morte; colocou a vida em risco ou em perigo de morte; motivou ou prolongou o internamento; resultou em incapacidade significativa; causou anomalia congénita; requereu intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das situações anteriormente descritas (sendo consideradas clinicamente importantes).(11)

Para estabelecimento de uma relação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa grave, é realizada uma avaliação das notificações das RAMs graves por peritos, nomeadamente farmacêuticos e médicos especialistas em segurança de medicamentos.(10)

A imputação de causalidade das suspeitas de RAM é geralmente realizada recorrendo à introspeção global ou diagnóstico clínico diferencial, no entanto também pode recorrer-se a outros métodos, nomeadamente a árvores ou algoritmos decisoriais específicos ou ainda a métodos bayesianos.(12)

Assim, de acordo com a OMS, as reações podem ser classificadas quanto à avaliação de causalidade, tendo em consideração 6 graus de probabilidade, tal como mostra a tabela 2.(13)

Tabela 2–Graus de Probabilidade de acordo com os critérios da OMS. (3)

Graus de Probabilidade	Descrição
Definitiva (certa)	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível com a toma do medicamento -Não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos -A resposta à suspensão do fármaco deve ser plausível clinicamente -O acontecimento deve ser convincente do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando, se necessário, dados de reexposição
Provável	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável -O nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável -A evolução após a suspensão do fármaco é aceitável -A informação sobre o resultado da reexposição não é necessária para a atribuição deste grau de probabilidade
Possível	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável -Também pode ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos -A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva
Improvável	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável o nexo de causalidade com o fármaco -Associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível
Condicional/Não classificada	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reação adversa -É necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada -Processo de avaliação ainda está em curso
Não classificável	<ul style="list-style-type: none"> -Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que sugere uma reação adversa -Não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória -Não pode ser complementada ou confirmada

1.4 Notificação espontânea

As notificações de RAM podem ser realizadas através do portal RAM, desenvolvido em 2012 pelo INFARMED.(14)

O Portal RAM surgiu no contexto da nova legislação europeia de farmacovigilância (Diretiva 2010/84/EU, de 15/12/2010), que contribuiu para a introdução de alterações

significativas nos sistemas nacionais de farmacovigilância, nomeadamente a possibilidade de notificação online de suspeitas de RAM pelos profissionais de saúde, permitindo também aos utentes notificar suspeitas de RAM pela primeira vez.(14)

O Portal RAM é uma plataforma informática online que possibilita, de forma acessível, a notificação eletrónica de suspeitas de RAMs por profissionais de saúde e por doentes, contribuindo desta forma para a monitorização contínua da segurança e para a avaliação dos benefícios e riscos dos medicamentos.(14) Esta plataforma permite assim que os cidadãos também contribuam para o desenvolvimento de um sistema melhor, através da comunicação direta de RAMs. Este sistema está em interligação direta com o sistema europeu EudraVigilance da *European Medicines Agency* (EMA), o qual por sua vez assegura a ligação com a VigiBase da OMS.(15)

O Portal RAM, foi lançado em 2017, e apresenta novas vantagens nomeadamente a simplificação no preenchimento dos dados e a rapidez e facilidade da notificação, visando contribuir para a diminuição da subnotificação.(16)

1.5 Outros Métodos de Farmacovigilância

Os métodos de Farmacovigilância englobam a Farmacovigilância passiva, notificações estimuladas, Farmacovigilância ativa, estudos observacionais comparativos e investigações clínicas seletivas.(17)

Na Farmacovigilância passiva estão incluídas as notificações espontâneas anteriormente referidas.(17)

As notificações estimuladas consistem em controlar as reações adversas de forma apertada numa fase precoce de pós-introdução do medicamento no mercado.(17)

A Farmacovigilância ativa inclui revisão atenta de registos médicos ou entrevistas a pacientes e médicos em locais sentinela para assegurar que está reunida a informação fidedigna e completa relativamente às notificações de efeitos adversos. Inclui também um seguimento ao longo do tempo dos pacientes, os quais são incluídos num estudo *cohort* para recolher informação sobre efeitos adversos usando questionários padronizados.(17)

Quanto aos estudos observacionais comparativos, são métodos epidemiológicos tradicionais que podem ser usados na avaliação de efeitos adversos.(17)

No que diz respeito às investigações clínicas seletivas, alguns riscos potenciais não conseguem ser completamente quantificados em todas os subgrupos da população, como por exemplo idosos e crianças, assim devem ser realizados mais ensaios clínicos para determinar e quantificar a magnitude do risco nestas populações.(17)

1.6 Utilização da metformina nos idosos

Com o aumento da esperança média de vida tem-se verificado o envelhecimento da população. Os idosos apresentam mais comorbilidades, encontrando-se muitas vezes em situação de polimedicação e também se verificam alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas nesta população especial tornando-os mais suscetíveis ao aparecimento de RAMs.(18)

O envelhecimento leva a uma diminuição da secreção de ácido gástrico e da absorção intestinal. Verifica-se também um aumento de tecido adiposo o que aumenta o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis (apolares) contribuindo para o aumento do tempo de semivida do fármaco, o que pode resultar na acumulação do mesmo e numa conseqüente potenciação dos efeitos adversos. Já os fármacos hidrossolúveis (polares) possuem normalmente menor volume de distribuição, o que resulta em concentrações séricas mais elevadas, que podem resultar em toxicidade se não ocorre um ajuste da dose das mesmas.(19)

Os níveis de albumina sérica diminuem com a idade, assim como em idosos com uma infeção aguda, insuficiência renal ou desnutrição, o que conduz a uma necessidade de diminuição da dose de fármaco, visto que com a diminuição dos níveis séricos de albumina existe uma maior fração livre de fármaco e um maior potencial de efeitos adversos e toxicidade.(19)

Também existe uma redução do metabolismo de primeira passagem nos idosos, devido à redução da massa hepática e do fluxo sanguíneo hepático. De facto, para uma determinada dose oral, existirão níveis circulantes de fármaco mais elevados, o que aumenta o risco de reações adversas e toxicidade.(19)

Há ainda uma diminuição da capacidade de excreção renal, existindo um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG).(19)

Para além das alterações farmacocinéticas verificam-se ainda alterações farmacodinâmicas nomeadamente alteração do número de recetores, alteração na

afinidade para os mesmos, alterações pós-recetor que incluem modificações ao nível da transdução do sinal e diminuição da resposta dos mecanismos de homeostasia relacionada com o aumento da idade.(20)

Com o envelhecimento, podem surgir, ainda, várias comorbilidades, sendo que a diabetes *mellitus* é uma doença com elevada prevalência na população idosa. A DM2 é mais comum para esta faixa etária e ocorre quando o organismo se torna resistente à insulina ou o pâncreas não produz insulina em quantidades suficientes.(2)

Mais de um quarto dos indivíduos com idade superior a 65 anos tem diabetes e metade da população idosa tem pré-diabetes. (2) A DM2 e as suas complicações são uma importante causa de morbidade, sendo que a esperança média de vida se encontra substancialmente reduzida em indivíduos com DM2. Cerca de 40% dos indivíduos com DM2 desenvolvem complicações tardias tais como complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), macrovasculares (doença coronária, doença cerebral, doença arterial dos membros inferiores e hipertensão arterial) e outras complicações como pé diabético, disfunção sexual e infeções. Para além disso, os fatores que influenciam o prognóstico desta doença são o nível de controlo metabólico e a sua duração. (2,21,22)

O tratamento da DM 2 depende de fatores relacionados com o indivíduo, nomeadamente: comorbilidades (aterosclerose, risco elevado de aterosclerose, doença renal crónica e insuficiência cardíaca), risco de hipoglicémia, efeitos nas alterações de peso, efeitos secundários a medicamentos, custo e preferências do utente.(2)

Assim, de acordo com os fatores referidos anteriormente, recorre-se à seleção dos fármacos mais adequados, nomeadamente: metformina, inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), agonistas do recetor do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), tiazolidinedionas, sulfonilureias (2^a geração) e insulina.(2)

A escolha do tratamento para a DM2 é complexa e é necessário avaliar os riscos e os benefícios. As diferentes classes de fármacos antidiabéticos orais podem ser combinadas de forma a melhorar o controlo glicémico. Assim, é importante considerar as interações entre os vários agentes hipoglicemiantes.(2)

Por outro lado, existe por parte dos idosos uma fraca adesão à terapêutica com antidiabéticos orais, os quais requerem várias tomas diárias, o que pode conduzir a falhas

no tratamento e à ausência de um controle da glicemia o que contribui para o desenvolvimento das complicações acima mencionadas, e diminui a qualidade de vida dos utentes.(23)

Assim, a combinação de medicamentos, em separado, pode contribuir para a diminuição da adesão dos doentes à terapêutica e aumentar o risco de erros de medicação, sobretudo em doenças crônicas como a DM2, pelo que as associações de doses fixas entre classes terapêuticas permitem simplificar os regimes terapêuticos dos diabéticos o que tem ainda uma maior importância para os pacientes que tomam vários medicamentos, pois permitem uma melhor adesão à terapêutica. Existem atualmente vários fármacos que combinam duas classes terapêuticas para o tratamento da diabetes, tais como canagliflozina/metformina, dapagliflozina/metformina, empagliflozina/metformina e insulina degludec/liraglutido.(23)

A metformina é o fármaco antidiabético mais prescrito mundialmente e exerce a sua ação anti-hiperglicémica através de vários mecanismos.(24,25)

O principal mecanismo de ação da metformina na diabetes deve-se ao seu efeito a nível hepático atuando, sobretudo, no bloqueio da gliconeogénese mas, também, na redução da glicogenólise e da oxidação de ácidos gordos. Para além deste modo de ação, a metformina aumenta a captação da glicose a nível do músculo e tecido adiposo, promove um atraso na absorção pós-prandial e o aumento do consumo de glicose a nível intestinal.(25) A metformina aumenta quer os níveis circulantes, quer a sensibilidade à ação do GLP1 e contraria diretamente a sinalização do glucagon. Estes efeitos da metformina advêm do aumento da atividade da adenosina-monofosfato (AMP)-cinase induzida pelo fármaco através da sua ação mitocondrial, criando uma alteração da razão AMP:ATP (adenosina trifosfato). Foi ainda demonstrado que a redução da gliconeogénese pode resultar também de um efeito inibitório direto da metformina sobre a glicerofosfato-desidrogenase mitocondrial, inibindo a conversão de lactato e glicerol em glicose.(25) Este fármaco não se liga às proteínas plasmáticas e não sofre metabolização no organismo, sendo eliminada de forma inalterada por secreção tubular e por filtração glomerular.(26) A metformina está indicada na terapêutica da DM2, quando o controle glicémico adequado não pode ser atingido através das medidas gerais de intervenção sobre o estilo de vida. Além da utilização em monoterapia, a metformina pode ser prescrita em associação com outros antidiabéticos.(25)

Considerando a metformina como tratamento de primeira linha para a DM2, para iniciar o tratamento, a dose inicial é de 500 mg por dia, sendo que se deve optar por uma forma de liberação prolongada com o objetivo de minimizar o risco de efeitos adversos gastrointestinais. Para ajuste da dose, aumenta-se a mesma gradualmente para 2000 mg por dia, se tolerada, considerando também uma forma de liberação prolongada.(27) As reações adversas referidas na Tabela 3 podem ocorrer durante o tratamento com metformina. A frequência destas é definida da seguinte forma: muito frequente se $\geq 1/10$; frequente se $\geq 1/100$ e $< 1/10$; pouco frequente se $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$; raro se $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$; muito raros se $< 1/10.000$.(28)

Tabela 3-Potenciais efeitos adversos da metformina, a sua frequência e comentários. (28,29)

Potenciais Efeitos Adversos	Frequência	Comentários
Acidose Lática	Muito raro	- Geralmente no contexto de lesão renal aguda, doença renal crónica e/ou overdose de metformina. - O bloqueio da gliconeogénese pela metformina pode prejudicar o metabolismo hepático do ácido láctico, conduzindo à acidose láctica. - Fatalidade elevada em casos graves.
Gastrointestinais	Muito frequente	- Alterações gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite. - Estes efeitos secundários são mais frequentes no início do tratamento, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos. - Para os prevenir, é recomendável que a metformina seja tomada em 2 ou 3 doses diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da sua dose pode melhorar também a tolerabilidade gastrointestinal.
Diminuição da absorção da vitamina B12	Muito raro	- A captação do complexo formado pelo fator intrínseco e a vitamina B12 (VB12) pelos recetores de superfície ileal permite a absorção de VB12, estando esta ação dependente da presença de catião de cálcio. No entanto, a metformina antagoniza-o, inibindo a absorção intestinal da vitamina. - Raramente causa anemia megaloblástica.
Doença do sistema nervoso	Frequente	- Alterações de sabor.
Afetações hepatobiliares	Desconhecido	- Verificaram-se casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, os quais, após interrupção da metformina, desaparecem.
Afetações dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito raro	- Reações cutâneas, tais como eritema, prurido, urticária.

Determinados medicamentos têm o potencial de afetar a função renal, o que pode contribuir para um aumento do risco de acidose láctica, nomeadamente os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os antagonistas do recetor de angiotensina II (ARA II) e os diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Deste modo, quando se iniciam ou utilizam estes medicamentos em associação com a metformina, é requerida uma monitorização atenta da função renal.(28)

Os glucocorticoides, agonistas beta-2 e diuréticos possuem atividade hiperglicémica intrínseca pelo que deve existir um controlo mais frequente da glicémia, especialmente durante o início do tratamento. Assim, pode tornar-se necessário ajustar a dose do antidiabético durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.(28)

Os IECA, por sua vez, podem provocar uma diminuição dos níveis de glicose no sangue requerendo, também, um ajuste da dose de metformina durante e após a adição ou interrupção destes medicamentos.(28)

Apesar de a metformina apresentar um baixo risco de desenvolvimento de hipoglicémia, o de efeitos gastrointestinais é mais elevado, assim como o de desenvolver acidose láctica. De acordo com as orientações da *Food and Drug Administration* (FDA), a metformina está contraindicada nos doentes com TFG inferior a 30 mL/min e deve ser usada com precaução em indivíduos com função hepática afetada ou com insuficiência cardíaca, já que pode levar a uma acumulação de metformina e, conseqüentemente, a um risco aumentado de acidose láctica.(2)

Para além da terapia farmacológica, é ainda imprescindível a adoção de medidas de modificação de estilos de vida, como dieta e atividade física, bem como de controlo ponderal, essenciais na prevenção e tratamento da DM2.(2)

Por outro lado, a função renal diminui com a idade e, portanto, deve existir uma vigilância adicional em adultos mais velhos a quem é prescrita metformina.(2)

No entanto, os benefícios e riscos da metformina podem ser diferentes para os indivíduos idosos. A prescrição inapropriada pode acontecer das seguintes formas: prescrição de uma dose errada; inexistência de indicação de administração clara ou ainda a falta de evidência para a população idosa.(30)

Assim, deve ser realizada investigação adicional acerca deste tema visando avaliar de forma mais fiável a gravidade das reações adversas da metformina em utentes idosos bem como as medidas e precauções a tomar para as evitar nestes utentes.

2.Objetivos

O objetivo do presente trabalho consiste em monitorizar as reações adversas à metformina e respetivas associações, notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Português entre setembro de 1999 e julho de 2022, para indivíduos com idade ≥ 65 anos, bem como fazer uma revisão bibliográfica sobre a segurança da metformina na população idosa com idade ≥ 65 anos, sendo considerados estudos primários, observacionais e experimentais, e estudos secundários.

Nas notificações pretende-se efetuar a caracterização das RAMs e dos doentes de acordo com as seguintes variáveis:

- Caracterizar o número de notificações e o tipo de notificador, através da proporção de RAMs por ano e por notificador.
- Caracterizar a população idosa afetada pelas RAMs, através da proporção de RAMs por idade e género afetados.
- Caracterizar o tipo de RAMs notificadas, através da proporção de RAMs por critério de gravidade, gravidade, reação notificada, reação descrita ou não nos resumos das características dos medicamentos (RCMs) e tipo de evolução do estado clínico do utente.
- Caracterizar as RAMs associadas a morte e a hospitalização, de acordo com o medicamento suspeito, idade, género e relação de causalidade.

3.Materiais e Métodos

3.1 Revisão bibliográfica

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em duas bases de dados (Pubmed e Web of Science) para identificar estudos relativos à segurança da metformina e/ ou as respetivas associações nos idosos (idade ≥ 65). Após uma análise prévia com um espaço temporal maior, não foram encontrados artigos relevantes antes de 2010 pelo que a pesquisa incluiu o período entre 1 de janeiro de 2010 e 23 de setembro de 2022.

Esta pesquisa foi realizada usando os termos seguintes: ((adverse reaction) OR (adverse event) OR (safety) OR (pharmacovigilance)) AND (metformin) AND (diabetes) AND ((elderly) OR (older people) OR (older patient) OR (older person) OR (geriatric) OR (older adult)) AND (Humans [Mesh]) e foram aplicados os seguintes filtros: idade \geq 65 anos, artigos relacionados com estudos clínicos, *case reports*, revisões sistemáticas e meta-análises, língua inglesa, língua portuguesa e espécie humana.

Os critérios de exclusão foram: estudos pré-clínicos in vivo, estudos que não descrevem a segurança de fármacos, estudos com design ou métodos ambíguos, estudos nos quais a população incluía indivíduos com idade inferior a 65 anos ou nos quais os resultados não se encontravam definidos por idade específica (i.e., estudos envolvendo jovens adultos e idosos nos quais os resultados eram apresentados em termos de idade média) e estudos onde os resultados não foram separados por fármacos específicos. Relativamente aos estudos primários, foram considerados estudos observacionais e experimentais. Apenas foram incluídos estudos publicados em inglês e português e realizados na espécie humana.

Os resultados considerados estavam relacionados com a segurança da metformina na população idosa, com a descrição de RAMs associadas e a conclusão sobre quais os fármacos mais seguros na população idosa.

3.2 Análise das RAMs notificadas ao SNF Português

Procedeu-se a um estudo retrospectivo da informação das notificações de RAMs efetuadas ao SNF Português, para indivíduos com idade \geq 65 anos tendo pelo menos como um dos medicamentos suspeitos a metformina e/ ou as respetivas associações.

Inicialmente, o número de notificações a analisar era 485, sendo que 16 foram anuladas e 119 eram duplicadas, obtendo-se no final 350 notificações.

As variáveis de estudo deste trabalho são:

- Caraterização das notificações/ano e tipo de notificador:
 - Entre setembro de 1999 e julho de 2022;
 - Profissionais de saúde, titular de autorização de introdução no mercado (AIM), utente ou outro não profissional de saúde.
- Caraterização demográfica dos doentes afetados pelas RAMs:
 - Idade;
 - Género.

➤ Caraterização do tipo de RAMs:

- Caraterização das notificações de RAM recebidas por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos *System Organ Classes* (SOC), do Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA);
- Caraterização das RAMs de acordo com as reações *Preferred term* (PT);
- Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de *Important Medical Event* (IME) e à lista *Designated Medical Event* (DME);
- RAMs descritas ou não descritas nos respetivos RCMs;
- Distribuição das RAMs por Gravidade (grave ou não grave) e por Critério de Gravidade;
- Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi, morte ou hospitalização;
- Caraterização das RAMs quanto à evolução do estado clínico do utente.
-

Foram excluídos duplicados e notificações que não apresentavam informação necessária para a caraterização das RAMs.

É importante salientar ainda que cada notificação diz respeito a um único caso, mas para cada notificação podem estar implicadas mais do que uma RAM ou medicamento suspeito.

O Dicionário Médico para Atividades Regulamentares apresenta uma terminologia médica internacional e foi criado com o objetivo de harmonizar a classificação atribuída às RAMs.(31)

Foi realizada uma análise mais detalhada dos grupos SOC “doenças do metabolismo e da nutrição”, “doenças gastrointestinais” e “doenças cardíacas”, analisando-se em detalhe as RAMs que resultaram em hospitalização. Nas notificações que apresentaram evolução para morte, foi realizada uma análise mais detalhada relativamente a cada RAM. A relação entre exposição e morte seguiu o critério adotado pela SNF e pelo sistema de avaliação de causalidade da *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC).(13) De acordo com este método, que tem por base os aspetos clínicos e farmacológicos da história notificada e a qualidade da documentação notificada, as reações podem ser classificadas quanto à avaliação de causalidade, tendo em consideração 6 graus de probabilidade, nomeadamente: definitiva (certa), provável, possível, improvável, condicionada ou não classificável.(13)

Realizou-se a análise estatística recorrendo à análise descritiva processada através da ferramenta Microsoft Office Excel 365, sendo os dados organizados tendo em consideração as variáveis em estudo, recorrendo posteriormente à representação dos mesmos em tabelas e apresentações gráficas.

4. Apresentação dos resultados

4.1 Revisão bibliográfica

Na pesquisa, obtiveram-se no total 497 artigos, sendo que após leitura, e tendo em consideração os critérios referidos, foram excluídos 484 artigos restando 13 artigos para analisar mais detalhadamente

Os anos dos estudos selecionados foram os seguintes: 2021 (n=1), 2019 (n=1), 2018 (n=1), 2017 (n=2), 2016 (n=1), 2014 (n=1), 2013 (n =2), 2012 (n = 1), 2010 (n = 3). Dos 13 artigos incluídos na revisão 7 eram estudos observacionais, 3 eram ensaios clínicos, 1 era uma revisão sistemática e 2 eram *case reports*.

-Pontos principais evidenciados pela revisão bibliográfica

Encontra-se presente na tabela 4 uma análise sumária dos estudos reunidos, tendo em consideração a estratégia de pesquisa aplicada nesta revisão bibliográfica.

Tabela 4-Estudos que avaliam a segurança da metformina nos idosos

Referências	Tipo de estudo e duração do mesmo	População em estudo	Número de pacientes com idade ≥ 65 anos	Número de pacientes com idade < 65 anos	Fármacos comparados/via de administração	Resultados	Limitações do estudo
Guo et al., 2021 (32)	Randomized, open and parallel controlled clinical trial -2 anos e 7 meses	Pacientes com DM2 e a tomar metformina.	n=150	n=736	Comprimidos de metformina de liberação prolongada, comprimidos de metformina de liberação imediata; oral.	-Comprimidos de metformina de liberação prolongada e comprimidos de metformina de liberação imediata: eficácia terapêutica similar no tratamento da DM2. -Comprimidos de liberação prolongada: menor incidência de efeitos adversos.	-Questionário utilizado não tem sensibilidade suficiente para avaliar a qualidade de vida dos utentes. -Falha na obtenção dos níveis circulantes de GLP-1 de 60 amostras de sangue.
Oh et al., 2019 (33)	Multicenter, randomized, double-blind, and parallel-group study -24 semanas	Pacientes com DM2 e um controlo glicémico inadequado	n=38	n=149	Metformina em monoterapia e metformina em associação com voglibose (vogmet); oral.	-Efeitos adversos gastrointestinais e hipoglicemia: menores no grupo tratado com vogmet relativamente ao grupo tratado com metformina em monoterapia. -Perda de peso mais significativa quando usado o tratamento com vogmet.	-Ausência de um grupo em monoterapia com voglibose.

Hooda et al., 2018 (34)	<i>Case report</i>	Homem de 70 anos com DM2, sem complicações microvasculares ou macrovasculares, com obesidade classe 2, hipertensão, dislipidemia e hipotireoidismo	n=1	n=0	Metformina e liraglutido; oral e subcutânea.	-Desidratação e desenvolvimento de lesão renal aguda após o uso de liraglutido (cujos efeitos secundários principais são vômitos e náuseas). - Desenvolvimento de acidose láctica associada à metformina.	Titulação rápida da dose de liraglutido sem follow-up adequado.
Lim et al., 2017 (35)	Multinational, multicentre, randomized, active-controlled, double-blind, phase III trial -1 ano e 8 meses	Pacientes com DM2 que não tomam nenhum antidiabético	n=77	n=356	Metformina em associação com gemigliptina, monoterapia com metformina ou gemigliptina; oral.	Metformina em associação com gemigliptina: eficácia superior à monoterapia com cada um dos fármacos.	-Reduzido número de pacientes em monoterapia com metformina. -Ausência de preocupações de segurança.
Schlender at al., 2017 (36)	Revisão sistemática	Indivíduos idosos, com idade ≥ 65 anos com DM2.	n=230229	n=0	Metformina (em monoterapia ou em associação), placebo ou outros antidiabéticos (gliburida, glimepirida, tiazolidinedionas, tolbutamida, biguanidas, vildagliptina, rosiglitazona e	-Perfis de segurança e eficácia da metformina parecem ser melhores do que os de outros tratamentos para o controlo da DM2 nos idosos.	-Qualidade e quantidade de evidência reduzida devido à falta de informação relacionada com efeitos adversos, nomeadamente alterações gastrointestinais ou insuficiência renal.

					pioglitazona); oral.		
Becquemont et al., 2016 (37)	Estudo de coorte prospetivo -3 anos	Pacientes não institucionalizados com idade ≥ 65 anos e com dor crônica, DM2 ou FA.	n=3434	n=0	Metformina ou digoxina ou espironolactona; oral.	-Aproximadamente 25% dos pacientes a tomar metformina recebe uma dose que não se encontra adaptada à função renal, não se verificando, no entanto, um aumento da mortalidade após um <i>follow-up</i> de 3 anos. -A insuficiência renal aumenta o risco de desenvolver acidose láctica associada à terapêutica com metformina, no entanto, nenhuma das mortes foi associada à acidose láctica.	-Reduzido número de doentes em tratamento com metformina. -Risco de fatores de confusão residuais e falta de diversidade do grupo de pacientes incluídos neste estudo.
Margiani et al., 2014 (38)	<i>Case report</i>	Homem de 70 anos com DM2, hipertrofia da próstata, hipertensão e que foi sujeito a ileostomia temporária.	n=1	n=0	Metformina; oral.	-Após a realização da ileostomia: Desidratação e desequilíbrios eletrolíticos. -Estas alterações levaram a desenvolvimento de uma pré lesão renal. -Consequentemente ocorreu uma acumulação de metformina que resultou em	-O paciente encontrava-se também em tratamento com diuréticos o que contribuiu para o agravamento da desidratação e desequilíbrios eletrolíticos resultantes da ileostomia.

						acidose láctica severa.	
Hung, 2013 (39)	Estudo de coorte retrospectivo baseado na população em estudo.	Pacientes com DM2, sem história de doença cardiovascular e com idade ≥ 30 anos.	n=231	n=928	Monoterapia com metformina, glimepirida ou gliburida; oral.	-Menor risco de desenvolver eventos cardiovasculares não fatais no grupo a tomar metformina ou glimepirida comparativamente ao grupo em terapêutica com gliburida.	-Informação insuficiente relativamente às comorbidades dos pacientes.
Moore et al., 2013 (40)	Estudo transversal	Pacientes com DM2 e alzheimer ou disfunção cognitiva moderada ou indivíduos com função cognitiva intacta.	n=1164	n=190	Metformina em monoterapia e metformina em associação com suplementos de cálcio e vitamina B12; oral	-Uso de metformina associado a alteração da performance cognitiva. -Suplementos de vitamina B12 e cálcio podem melhorar a deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina e contribuem para a obtenção de melhores resultados cognitivos.	-Informação insuficiente relativamente à duração do tratamento com metformina, severidade da diabetes e o uso de outros antidiabéticos. -Amostra reduzida.
Roumie, 2012 (41)	Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes com DM2 e EAM ou AVC	n=118,014	n=135,626	Monoterapia com Metformina ou com sulfonilureias; oral	-Tratamento inicial da DM2 com sulfonilureias associado a um maior risco de eventos cardiovasculares e morte do que com metformina.	- Imprecisões nas medições associadas a resultados não provenientes do laboratório central.

Roussel et al., 2010 (42)	-Estudo observacional prospectivo -2 anos	Pacientes com DM2 e aterosclerose	n=12,649	n=6,904	Tratamento com ou sem metformina; oral	-Uso de metformina como prevenção secundária pode diminuir a mortalidade.	-Desconhecimento da duração: da diabetes e do uso de metformina. -Falta de informação relativamente ao nível de hemoglobina glicada.
MacDonald, 2010 (43)	Estudo caso-controlo	Pacientes com DM2 e IC	n=3102	n=164	Monoterapia com metformina, metformina em associação; oral	-Menor mortalidade em pacientes a tomar metformina em monoterapia ou em associação em comparação com os utentes que não se encontravam a tomar antidiabéticos.	-Estudo baseou-se em diagnósticos médicos e documentos já existentes de insuficiência cardíaca, comorbilidades e fatores de risco. -Não se verificou uma confirmação independente dos diagnósticos.
Evans, 2010 (44)	Estudo de coorte prospectivo baseado na população	Pacientes com DM2 e ICC	n=365	n=57	Monoterapia com metformina ou com sulfonilureias e associação de ambos os fármacos; oral	-Menor número de mortes em pacientes a tomar metformina em monoterapia ou em associação com sulfonilureias comparativamente à terapêutica com sulfonilureias em monoterapia.	-Variáveis de confundimento que podem ter contribuído para a criação de <i>bias</i> nas diferenças observadas entre os grupos considerados.

AVC, acidente vascular cerebral; DM2, diabetes mellitus tipo 2; EAM, enfarte agudo do miocárdio; FA, fibrilhação auricular; IC, insuficiência cardíaca; ICC, insuficiência cardíaca crónica.

Em suma, os estudos analisados mostraram que os pacientes a tomar comprimidos de liberação prolongada de metformina apresentam uma menor incidência de efeitos adversos comparativamente ao tratamento com os comprimidos de metformina de liberação imediata.(32)

Relativamente aos efeitos adversos gastrointestinais e à hipoglicémia, os estudos demonstraram que a metformina em associação com voglibose tiveram uma menor incidência destes efeitos do que a metformina em monoterapia. Também se verificou uma maior perda de peso nos indivíduos a seguir o tratamento com esta associação comparativamente à metformina em monoterapia.(33)

Relativamente à acidose láctica, no estudo de Hooda et al. o paciente após o uso de liraglutido ficou desidratado e posteriormente desenvolveu lesão renal aguda, e como adicionalmente este também tomava metformina, verificou-se uma acumulação da mesma, o que conduziu ao desenvolvimento de acidose láctica.(34)

Quanto à metformina em associação com gemigliptina, esta apresentou uma eficácia superior à monoterapia com cada um dos fármacos, sem preocupações de segurança.(35)

De acordo com a revisão sistemática de Schlender et al., os perfis de segurança e eficácia de metformina demonstraram ser melhores do que os de outros tratamentos para o controlo da DM2 nos idosos.(36)

Cerca de 25% dos idosos a tomar metformina, encontravam-se em tratamento com uma dose que não se encontrava adaptada à função renal, não se verificando, contudo, um aumento da mortalidade após um *follow-up* de 3 anos.(37)

No estudo de Margiani et al. também se verificou desenvolvimento de acidose láctica, como resultado da acumulação de metformina, neste caso decorrente da pré lesão renal desenvolvida após a realização de ileostomia.(38)

Relativamente aos efeitos adversos cardiovasculares, os indivíduos que tomavam metformina ou glimepirida possuíam um menor risco de desenvolver eventos cardiovasculares não fatais do que os que tomavam gliburida.(39) O tratamento inicial da DM2 com sulfonilureias esteve associado a um maior risco de eventos cardiovasculares e morte do que com metformina.(41)

No estudo de Moore et al., a metformina foi associada a uma alteração da performance cognitiva, o que pode estar relacionado com o elevado risco desta em desenvolver deficiência em vitamina B12, sendo que os suplementos de vitamina B12 e cálcio podem melhorar a deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina e foram associados a melhores resultados cognitivos.(40)

Relativamente à mortalidade, nos estudos também se concluiu que o uso de metformina pode diminuir a mortalidade quando usada como prevenção secundária (42), e que a mortalidade é mais baixa em pacientes a tomar metformina em monoterapia ou em associação em comparação com os utentes que não se encontravam a tomar antidiabéticos.(43)

Também se verificou um menor número de mortes em pacientes a tomar metformina em monoterapia ou em associação com sulfonilureias comparativamente à terapêutica com sulfonilureias em monoterapia.(44)

4.2 Reações adversas a medicamentos notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância Português

4.2.1 Caracterização do ano e do tipo de notificador

Neste estudo foram analisadas as RAMs associadas à metformina e respetivas associações, notificadas entre setembro de 1999 e julho de 2022.

Verificou-se que o número de notificações, no geral, tem vindo a aumentar ao longo dos anos, apesar de existirem anos nos quais o número de notificações foi menor quando comparado com o ano anterior, como se pode observar no gráfico da figura 1.

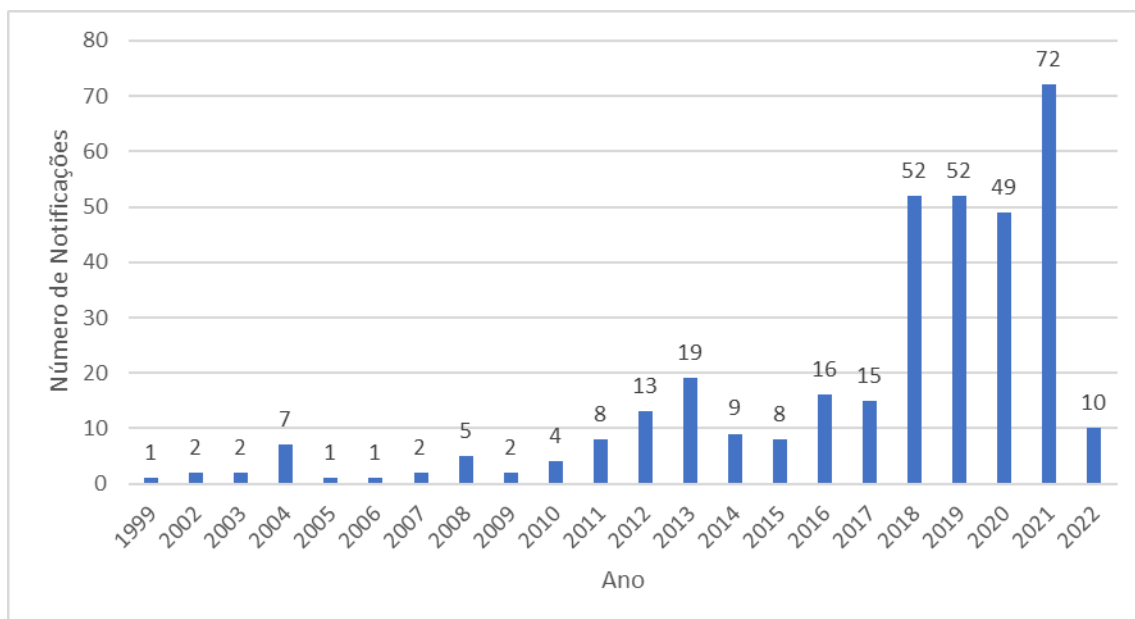


Figura 1-Caraterização do número de notificações por ano.

Na análise quanto ao tipo de notificador, gráfico da figura 2, concluiu-se que grande parte das notificações foram notificadas por Titulares de AIM (163 notificações, o que corresponde a 46%), seguidos dos Farmacêuticos e Médicos com 26% (o que corresponde a 91 notificações) e 24% (o que corresponde a 85 notificações) respetivamente. Os utentes ou outros não profissionais de saúde com 3% (o que corresponde a 9 notificações) das notificações e outros profissionais de saúde com uma percentagem de 1% (o que corresponde a 4 notificações).

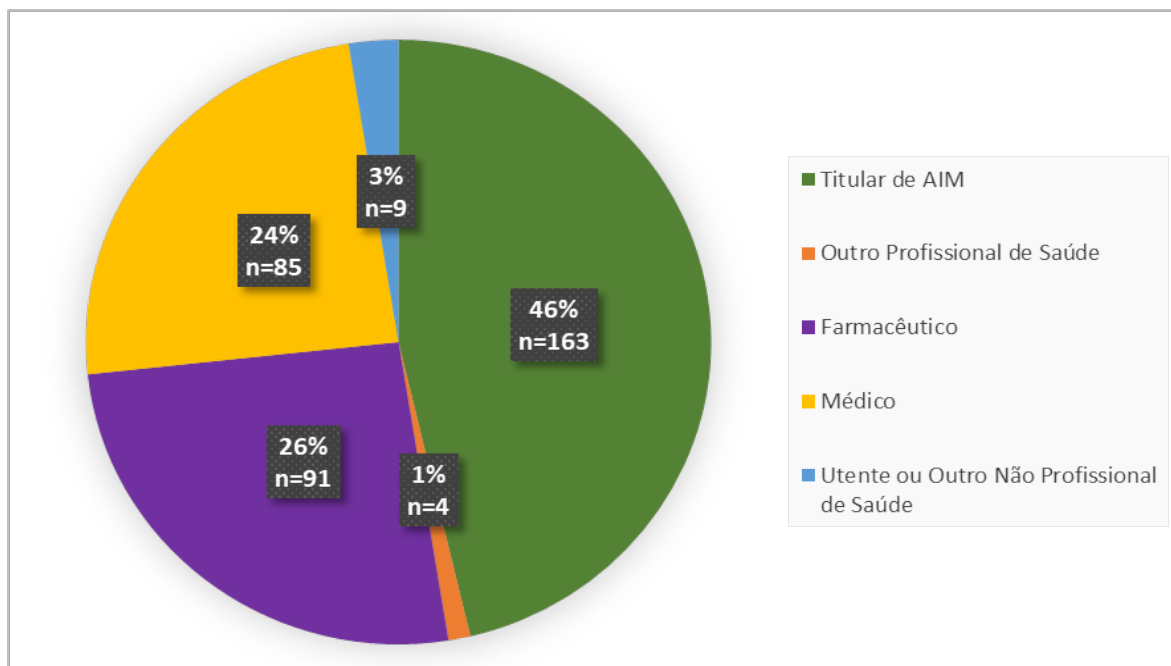


Figura 2-Caraterização das notificações quanto ao tipo de Notificador (sendo n o número de notificações a que corresponde cada percentagem).

4.2.2 Caraterização demográfica dos doentes afetados pelas RAMs

Caraterizaram-se as notificações quanto à idade e ao género dos indivíduos afetados pelas RAMs, como se pode observar no gráfico da Figura 3.

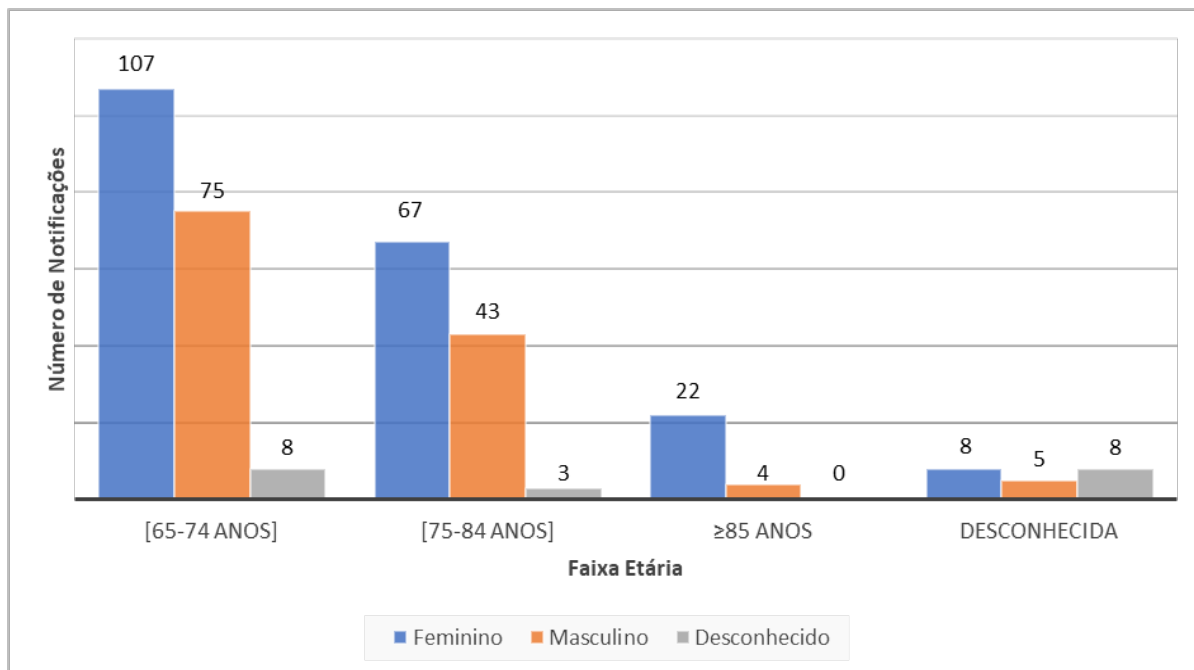


Figura 3-Idade e género dos indivíduos afetados pelas RAMs.

Para os idosos em estudo, definiu-se a idade por faixas etárias, da seguinte forma: 65 a 74 anos, 75 aos 84 anos e idosos com 85 ou mais anos de idade. Apesar de todos os casos estarem incluídos na faixa etária dos 65 ou mais anos de idade, há notificações nas quais a idade específica do utente não se encontrava mencionada, sendo esta classificada como desconhecida. Relativamente ao género, este foi definido como masculino ou feminino, mas tal como acontece com a idade, existem notificações para as quais não se encontra descrito o género do indivíduo, pelo que se considerou como sendo desconhecido.

Após a análise das notificações constata-se que a maioria das RAMs ocorreram na faixa etária dos 65 aos 74 anos, com maior frequência no género feminino. O número de notificações, no geral, diminui com o aumento da idade, sendo que em cada faixa etária se verificou que o número de notificações é maior para o género feminino em comparação com o género masculino. Verifica-se ainda, que ocorreram notificações sem género definido para todas as faixas etárias exceto para os indivíduos com 85 ou mais anos. Das 21 notificações sem idade definida, 8 são do género feminino, 5 do género masculino e 8 são de género desconhecido (Figura 3).

4.2.3 Caracterização do tipo de RAM

4.2.3.1 Caracterização das notificações de RAM recebidas por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos SOC

As notificações de RAM foram caracterizadas de acordo com os sistemas e órgãos afetados tendo em consideração os grupos SOC. Os sistemas e órgãos afetados variam conforme se utilize apenas metformina, metformina em associação fixa ou metformina e outros medicamentos como se pode observar na tabela 5.

Tabela 5-Caracterização das RAMs por sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos SOC

Grupos SOC (<i>System Organ Classes</i>)	Metformina	Metformina em associação fixa	Metformina e outros medicamentos
Doenças do sangue e do sistema linfático	6	1	7
Doenças cardíacas	7	10	8
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	1	10	2
Afeções oculares	0	4	0
Doenças Gastrointestinais	54	59	17
Perturbações gerais e alterações do local de administração	28	28	18
Doenças do sistema nervoso	20	18	14
Doenças do metabolismo e da nutrição	82	57	47
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	13	18	8
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	4	15	4
Perturbações do foro psiquiátrico	2	8	3
Infeções e infestações	1	7	5
Investigação	13	21	17
Doenças do sistema imunitário	0	0	3
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	1	3	1
Doenças renais e urinarias	20	23	14

Vasculopatias	13	3	7
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	10	12	6
Perturbações hepatobiliares	0	0	6
Perturbações congénitas, familiares e genéticas	0	0	1
Procedimentos médicos e cirúrgicos	0	2	1
Perturbações do sistema reprodutivo e mamário	0	8	0

No geral, o grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” foi o mais notificado seguido de “doenças gastrointestinais” e “perturbações gerais e alterações do local de administração” (Figura 4).

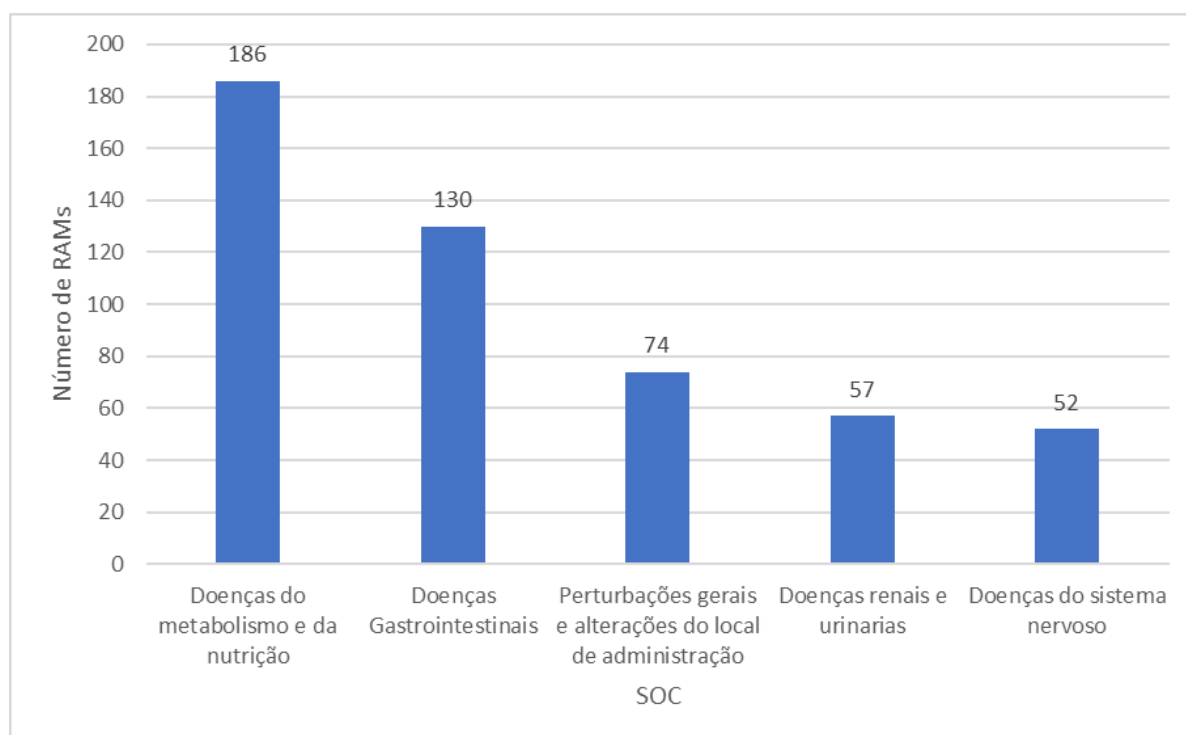


Figura 4-System organ classes (SOC) afetados por reações adversas a medicamentos (RAMs): Top 5- mais representativas.

4.2.3.2 Caracterização das notificações de RAM recebidas de acordo com as reações PT

As notificações de RAM foram caracterizadas de acordo com as reações PT. As reações PT variam conforme se utilize apenas metformina, metformina em associação fixa ou metformina e outros medicamentos como se pode observar na tabela 6.

Tabela 6- Caracterização das RAMs de acordo com as reações PT: Top 10- mais representativas.

Reação PT	Metformina	Metformina em associação	Metformina e outros medicamentos
Diarreia	29	24	4
Náusea	8	12	7
Dor abdominal	13	6	3
Vômitos	14	17	7
Lesão renal aguda	12	6	8
Hiperlactacidemia	8	7	0
Acidose láctica	54	22	5
Acidose metabólica	14	3	7
Cetoacidose diabética/Cetoacidose diabética euglicémica	5	4	7
Hipoglicemia	12	10	19

No geral as reações PT mais notificadas foram: acidose láctica, diarreia, hipoglicémia e vômitos (Tabela 6).

4.2.3.3 RAMs descritas ou não descritas nos RCMs

Para verificar se as RAMs se encontram ou não descritas recorreu-se aos RCMs dos respetivos medicamentos suspeitos e a diversos artigos científicos.

O número de notificações a analisar foi de 350, ao qual corresponde um total de 1261 reações, das quais 869 estão descritas, 358 não estão descritas e 34 reações são classificadas como não aplicável, como mostra o gráfico da Figura 5. As reações consideradas como não aplicável dizem respeito aquelas que surgiam descritas como *drug ineffective*.

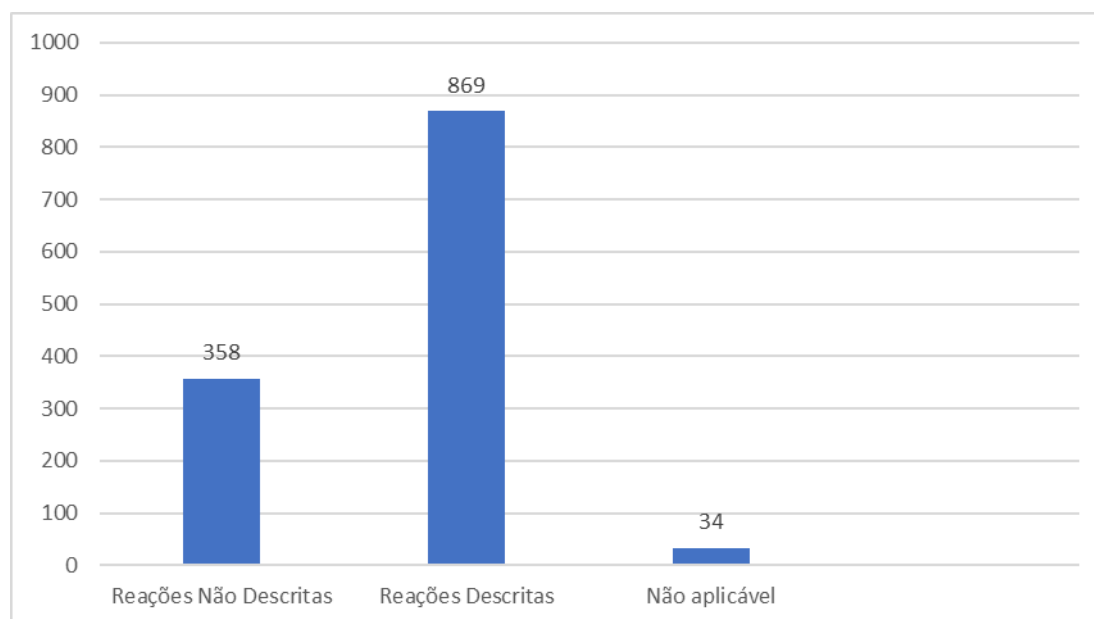


Figura 5- RAMs descritas e não descritas.

4.2.3.4 Distribuição das RAMs por Gravidade (grave ou não grave) e por Critério de Gravidade

Procedeu-se à distribuição das notificações das RAMs por gravidade, e verificou-se que a maioria das RAMs, cerca de 68% (corresponde a 237 notificações), são classificadas como graves e os restantes 32% (corresponde a 113 notificações), são definidas como não graves, como se pode observar no gráfico da Figura 6.

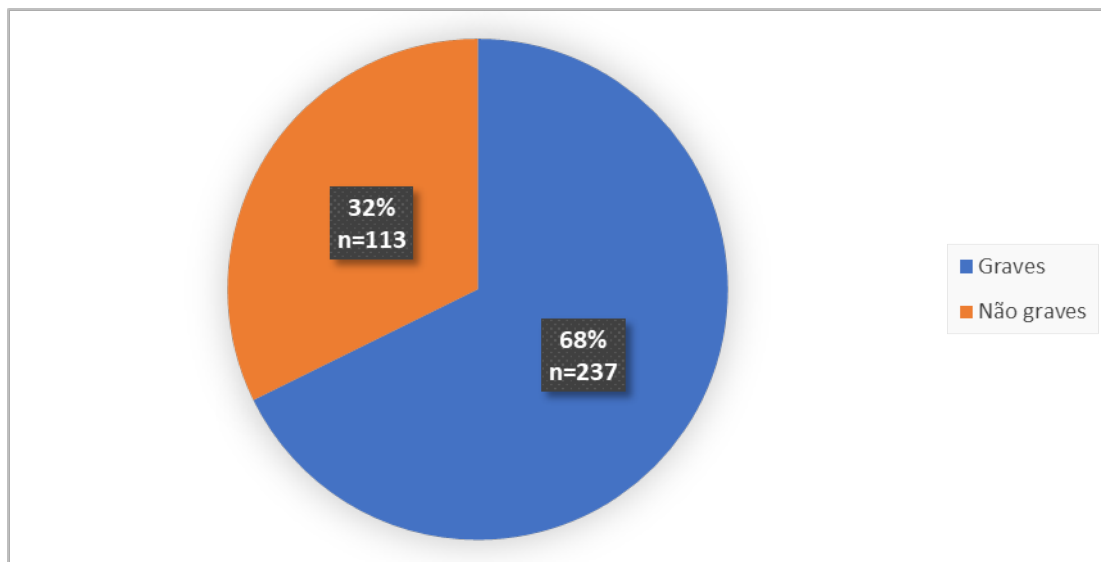


Figura 6-Caraterização das RAMs quanto à gravidade (sendo n o número de notificações a que corresponde cada percentagem).

Relativamente às reações adversas graves, estas possuem um ou mais critérios de gravidade associados. Os critérios de gravidade já referidos anteriormente apresentam uma prevalência muito variável, tal como mostra o gráfico da figura 7. Sendo que, o critério de gravidade maioritário nas notificações de RAM graves recebidas é hospitalização, com uma percentagem de 36%, o que corresponde a 84 notificações, seguido de risco de vida, que apresenta uma percentagem de 27% , o que corresponde a 65 notificações, que se encontra muito próxima do critério de gravidade clinicamente importante, que é de 26% (o que corresponde a 61 notificações) e, por último, temos o critérios de gravidade morte e incapacidade que representam 7% (o que corresponde a 17 notificações) e 4% (o que corresponde a 10 notificações) das notificações de RAM graves respetivamente.

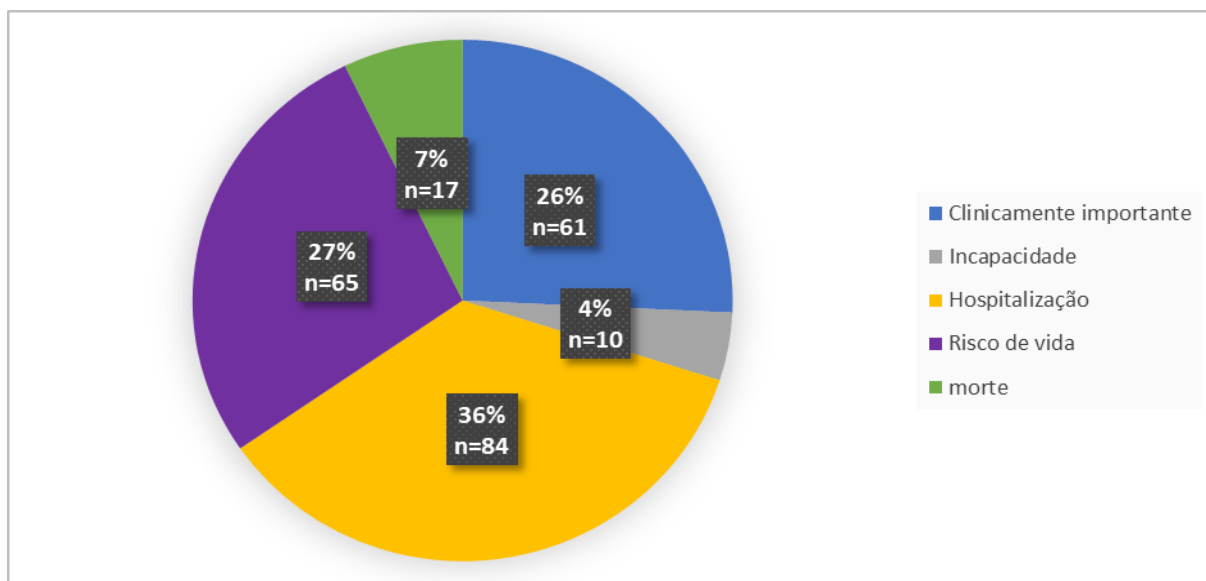


Figura 7-Caraterização das RAMs graves quanto aos critérios de gravidade (sendo n o número de notificações de RAM graves a que corresponde cada percentagem).

4.2.3.5 Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de *Important Medical Event* (IME) e à lista *Designated Medical Event* (DME)

Foi realizada uma caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista IME tal como se pode observar na tabela 7.

Tabela 7-Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de Important Medical Event (IME) (sendo n o número de ocorrências).

RAMs pertencentes à lista IME (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Tumor miofibroblástico inflamatório (1)	Metformina (1)
Anemia hemolítica (1)	Metformina (1)
Acidose láctica (71)	Metformina (52); Metformina + Vildagliptina, Acemetacina (2); Metformina + Vildagliptina (5); Metformina + Vildagliptina, Metformina (2); Metformina + Sitagliptina (6); Metformina, Furosemida; Metformina + Sitagliptina (1); Metformina + Sitagliptina, Metformina (1); Metformina + Alogliptina, Metformina (1); Naproxeno, Metformina + Vildagliptina (1)
Hipercalemia (5)	Metformina (3);

	Metformina, Sitagliptina, Dapagliflozina, Insulina humana (1); Etoricoxib, Gliclazida, Lisinopril, Metformina, Naproxeno, Paracetamol, Pravastatina, Risedronato de sódio (1)
Tumor da glândula sudorípara (1)	Metformina, Ramipril, Tansulosina (1)
Hipertensão pulmonar (1)	Indapamida, Metformina, Sertralina, Losartan, Sinvastatina (1)
Lesão renal aguda (14)	Metformina (8); Metformina + Vildagliptina, Metformina (1); Metformina + Sitagliptina (2); Naproxeno, Metformina + Vildagliptina (1); Etoricoxib, Gliclazida, Lisinopril, Metformina, Naproxeno, Paracetamol, Pravastatina, Risedronato de sódio (1); Indapamida, Metformina, Amlodipina + Telmisartan (1)
Apneia (1)	Indapamida, Metformina, Sertralina, Losartan, Sinvastatina (1)
Paragem cardio-respiratória (3)	Metformina (3)
Nefrite tubulointersticial (1)	Indapamida, Metformina, Amlodipina + Telmisartan (1)
Polimialgia reumática (1)	Etoricoxib, Gliclazida, Lisinopril, Metformina, Naproxeno, Paracetamol, Pravastatina, Risedronato de sódio (1)
Alteração do estado de consciência (7)	Metformina (5); Metformina + Sitagliptina (1); Glibenclamida + Metformina (1)
Hemiparesia (1)	Metformina (1)
Embolismo pulmonar (1)	Metformina + Vildagliptina, Metformina (1)
Anúria (2)	Metformina (1); Metformina + Sitagliptina (1)
Insuficiência renal (4)	Metformina (3); Ranitidina, Metformina (1)
Hematoquezia (1)	Metformina (1)
Paragem cardíaca (2)	Metformina, Furosemida, Metformina + Sitagliptina (2)
Insuficiência pré-renal (1)	Metformina (1)
Lesão renal (4)	Metformina (2); Metformina + Sitagliptina (1); Metformina, Ibuprofeno (1)
Síndrome <i>Lupus-like</i> (1)	Metformina + Sitagliptina (1)
Eritema multiforme (1)	Metformina (1)

Insuficiência respiratória (2)	Metformina (1); Metformina + Vildagliptina (1)
AVC isquémico (1)	Lisinopril + Hidroclorotiazida, Metformina (1)
Controlo inadequado da diabetes (5)	Metformina (2); Prednisolona, Metformina (1); Metformina, Vildagliptina, Gliclazida (1); Metformina, Sertralina (1)
Pancreatite aguda (1)	Terbinafina, Metformina, Prednisolona, Vildagliptina, Prednisolona, Metformina (1)
Colangite (1)	Metformina, Perindopril (1)
Colestase (1)	Metformina, Perindopril (1)
Bacteriemia (1)	Prednisolona, Metformina (1)
Hepatite autoimune (1)	Metformina, Perindopril (1)
Úlcera duodenal (1)	Clopidogrel, Metformina, Nebivolol, Telmisartan + Hidroclorotiazida, Amlodipina, Amlodipina, Atorvastatina, Furosemida, Pantoprazol (1)
Encefalopatia hipoglicémica (1)	Metformina, Glibenclamida (1)
Carcinoma pancreático metastático (1)	Extrato seco de folhas não fermentadas de <i>Camellia sinensis</i> , Extrato seco de folhas não fermentadas de <i>Camellia sinensis</i> , Sinvastatina, Amlodipina + Valsartan; Bisoprolol, Metformina + Vildagliptina (1)
Isquémia renal (1)	Clopidogrel, Metformina, Nebivolol; Telmisartan + Hidroclorotiazida, Amlodipina, Amlodipina, Atorvastatina, Furosemida, Pantoprazol (1)
AVC (1)	Tenecteplase, Metformina (1)
Fibrilhação auricular (1)	Tenecteplase, Metformina (1)
Carcinoma das células basais (1)	Ácido acetilsalicílico, Metformina + Vildagliptina, Perindopril + Indapamida, Tansulosina, Rosuvastatina (1)
Erupção tóxica da pele (4)	Fluoxetina, Metformina (1); Prednisolona, Metformina (1); Terbinafina, Metformina, Prednisolona, Vildagliptina, Prednisolona, Metformina (1); Metformina + Sitagliptina, Amlodipina, Hidroxizina, Ácido acetilsalicílico, Valsartan + Hidroclorotiazida (1)
Descompensação metabólica da diabetes (1)	Terbinafina, Metformina, Prednisolona, Vildagliptina, Prednisolona, Metformina (1)
Coma hipoglicémico (1)	Glibenclamida + Metformina (1)
Colite microscópica (1)	Calcitriol, Carvedilol, Clopidogrel, Diazepam, Esomeprazol, Furosemida, Metformina, Levotiroxina sódica, Trazodona (1)
Lesão craniocerebral (1)	Metformina (1)
Disfunção erétil (1)	Metformina + Sitagliptina (1)

Colecistite aguda (1)	Metformina;Vildagliptina, Gliclazida (1)
Síndrome de disfunção múltipla de órgãos (1)	Metformina (1)
Desordem autoimune (1)	Metformina, Perindopril (1)
Síncope (1)	Glimepirida, Glibenclamida + Metformina, Insulina humana (1)
Enfarte do miocárdio (1)	Metformina + Sitagliptina (1)
Cetoacidose diabética euglicémica (2)	Metformina (2)
Doença de Parkinson (1)	Metformina + Sitagliptina (1)
Penfigoide (3)	Metformina (1); Metformina + Vildagliptina (1); Metformina + Vildagliptina, Irbesartan + Hidroclorotiazida, Gliclazida, Dutasterida (1)
Coma (1)	Metformina, Ibuprofeno (1)
Hemorragia digestiva alta (1)	Metformina (1)
Doença renal crónica (1)	Hidroclorotiazida + Amilorida, Metformina + Sitagliptina (1)
Síndrome de Brash (1)	Bisoprolol, Metformina (1)
Esofagite necrosante (2)	Metformina (2)
Cetoacidose diabética (4)	Metformina (3); Metformina + Sitagliptina (1)
Acidose metabólica (1)	Lisinopril + Amlodipina, Bisoprolol;Metformina + Vildagliptina;Ramipril (1)
Troponina I aumentada (1)	Lisinopril + Amlodipina, Bisoprolol, Metformina + Vildagliptina;Ramipril (1)
Oclusão da artéria cerebral (1)	Indapamida, Metformina, Sertralina, Losartan, Sinvastatina (1)
Trombose da aorta (1)	Metformina (1)
Trombose da artéria renal (1)	Clopidogrel, Metformina, Nebivolol, Telmisartan + Hidroclorotiazida, Amlodipina, Amlodipina, Atorvastatina, Furosemida, Pantoprazol (1)
Bradycardia (3)	Metformina (1); Glibenclamida + Metformina (1); Lisinopril + Amlodipina, Bisoprolol, Metformina + Vildagliptina, Ramipril (1); Indapamida, Metformina, Sertralina, Losartan, Sinvastatina (1)
Mielopatia (1)	Metformina (1)
Melanema (1)	Clopidogrel, Metformina, Nebivolol, Telmisartan + Hidroclorotiazida, Amlodipina, Amlodipina, Atorvastatina, Furosemida, Pantoprazol (1)
Hipotermia (2)	Metformina (2)
Choque (4)	Metformina (3); Metformina + Vildagliptina, Metformina (1)

Dermatite bolhosa (1)	Metformina + Vildagliptina (1)
Insuficiência cardíaca (1)	Metformina (1)
Morte (1)	Metformina (1)

A metformina em monoterapia encontra-se associada a várias RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista IME (tabela 7).

Foi realizada também uma caracterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista DME como se pode observar na tabela 8.

Tabela 8-Caraterização das RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista de Designated Medical Event (DME) (sendo n o número de ocorrências).

RAMs pertencentes à lista DME (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Anemia hemolítica (1) Lesão renal aguda (9) Falência renal (3) Eritema multiforme (1)	Metformina (14)
Hepatite autoimune (1)	Metformina;Perindopril (1)
Pancreatite autoimune (1)	Metformina;Sitagliptina (1)
Pancreatite autoimune (1)	Metformina;Gliclazida (1)
Lesão renal aguda (1)	Metformina + Vildagliptina (1)
Lesão renal aguda (1)	Naproxeno;Metformina + Vildagliptina (1)
Lesão renal aguda (1)	Etoricoxib;Gliclazida;Lisinopril;Metformina;Naproxeno;Paracetamol;Pravastatina;Risedronato de sódio (1)
Lesão renal aguda (1)	Indapamida;Metformina;Amlodipina + Telmisartan (1)
Lesão renal aguda (1)	Metformina + Vildagliptina;Metformina (1)
Lesão renal aguda (1)	Lisinopril+Hidroclorotiazida;Ibuprofeno;Cetorolac;Metformina + Vildagliptina;Paracetamol (1)
Lesão renal aguda (1)	Pravastatina;Metformina;Risedronato de sódio;Etoricoxib;Naproxeno;Paracetamol;Gliclazida;Lisinopril;Paracetamol;Naproxeno (1)
Lesão renal aguda (2)	Metformina;Empagliflozina (2)
Lesão renal aguda (1)	Clopidogrel;Metformina;Amoxicilina + Ácido clavulânico;Vildagliptina (1)
Falência renal (1)	Ranitidina;Metformina (1)
Falência renal (1)	Metformina;Vildagliptina (1)
Pancreatite aguda (1)	Terbinafina;Metformina;Prednisolona;Vildagliptina;Prednisolona;Metformina (1)
Hipertensão pulmonar (1)	Indapamida;Metformina;Sertralina;Losartan;Sinvastatina (1)
Hipertensão pulmonar (1)	Sacubitril + Valsartan;Amlodipina + Valsartan;Rivaroxabano;Bisoprolol;Bisoprolol;Furosemida;Metformina;Budesonida;Digoxina;Espironolactona;Sitagliptina (1)
Desidratação (1)	Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1)
Pancitopénia (1)	Perindopril+Amlodipina;Atorvastatina;Bisoprolol;Clopidogrel;Levotiroxina sódica;Metformina;Rivaroxabano (1)
Lesão do fígado induzida por fármacos (1)	Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado);Metformina (1)

A metformina em monoterapia também se encontra associada a várias RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista DME.

4.2.3.6 Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi morte ou hospitalização

Relativamente à caraterização das RAMs, onde o critério de gravidade foi morte, quanto aos medicamentos suspeitos, considerou-se a seguinte divisão metformina, metformina em associação fixa e metformina e outros medicamentos, como mostra o gráfico da Figura 8.

A metformina, como medicamento suspeito, esteve associado a maior parte das mortes, nomeadamente 47% o que corresponde a 8 mortes num total de 17 mortes. De seguida tem-se a metformina e outros medicamentos, nomeadamente glibenclamida, clorotalidona, ramipril, clopidrogel, atorvastatina, vildagliptina, alprazolam, pantoprazol, acarbose, gliclazida e empaglifozina, com uma percentagem de 41%, o que corresponde a 7 mortes e por fim a metformina em associação fixa com dapagliflozina com uma percentagem de 12%, o que corresponde a 2 mortes.

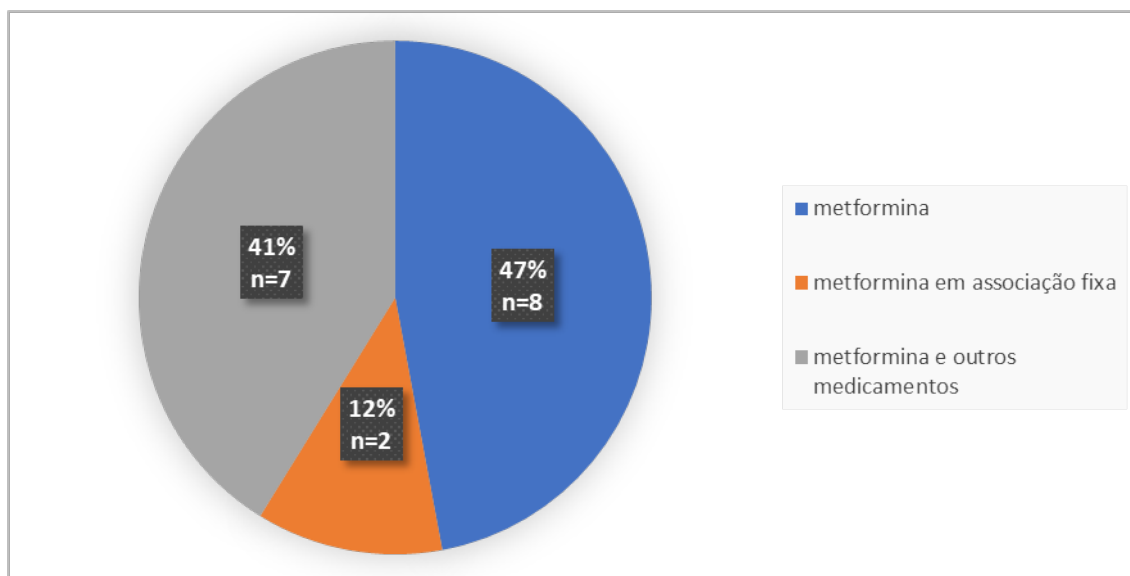


Figura 8-Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi morte, quanto aos medicamentos suspeitos (sendo n o número de mortes a que corresponde cada percentagem).

A relação de causalidade atribuída às RAMs, onde o critério de gravidade foi morte, foi provável em duas das mortes, o que corresponde a uma percentagem de 12%, possível em três das mortes, o que corresponde a uma percentagem de 17%, condicional em duas das mortes, o que corresponde a uma percentagem de 12% e nas restantes dez mortes, que

correspondem a uma percentagem de 59% a imputação de causalidade não foi estabelecida, como se pode observar no gráfico da Figura 9.

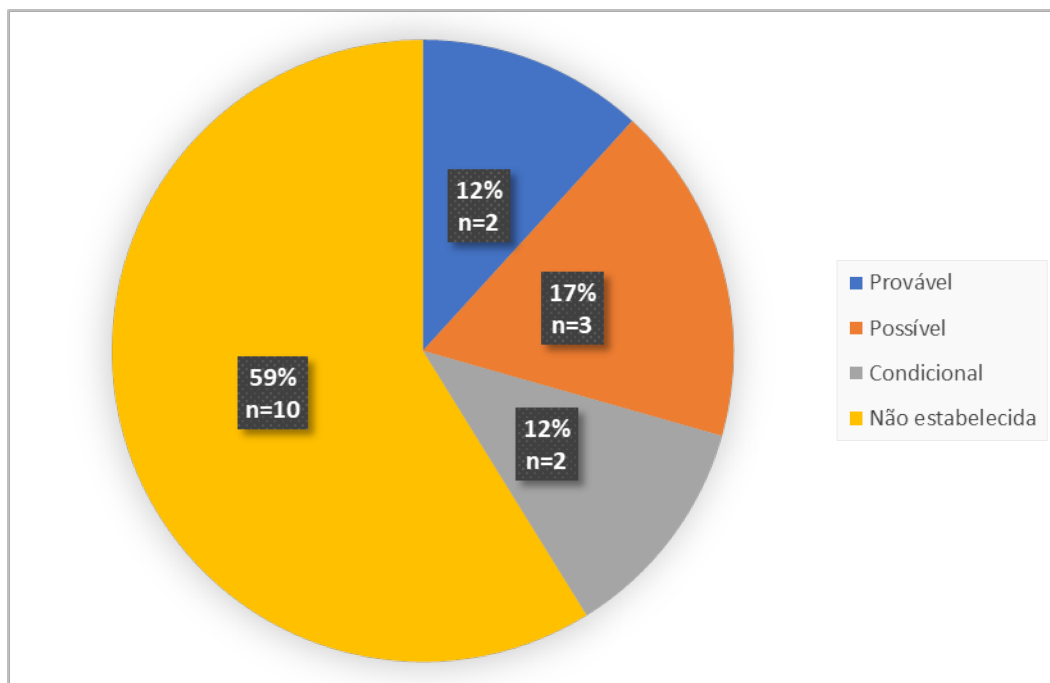


Figura 9-Relação de causalidade atribuída às RAMs onde o critério de gravidade foi morte (sendo n o número de mortes a que corresponde cada percentagem).

A maior parte das RAMs onde o critério de gravidade foi morte, nomeadamente 12 mortes, estão associadas à faixa etária dos 65 aos 74 anos, maioritariamente ao género masculino (11 mortes) e a 1 morte do género feminino, seguida da faixa etária dos 75 aos 84 anos com 3 casos, apenas do género feminino, e por último 2 casos para indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos, sendo 1 do género feminino e outro do masculino (Figura 10).

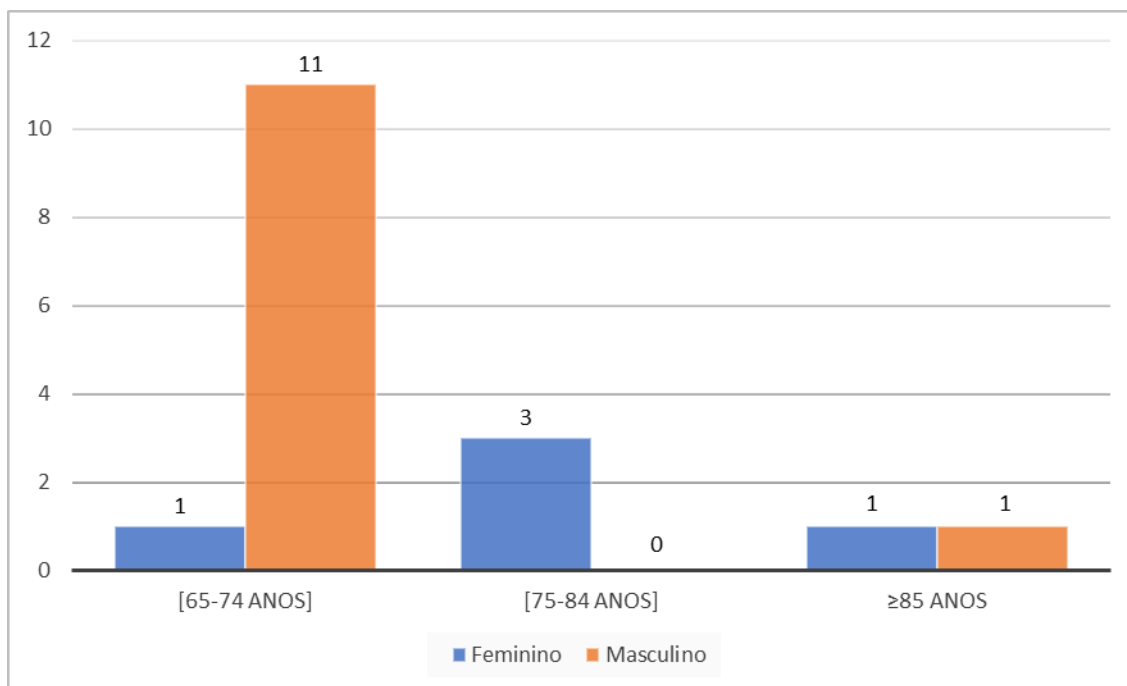


Figura 10-Idade e gênero associados às RAMs onde o critério de gravidade foi morte.

Relativamente à caracterização das RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização, procedeu-se à mesma divisão, quanto aos medicamentos suspeitos, adotada anteriormente quando o critério de gravidade era morte, ou seja, metformina, metformina em associação fixa e metformina e outros medicamentos, como mostra o gráfico da Figura 11.

O número de hospitalizações foi de 30 para a metformina em associação fixa, o que corresponde a 36% em percentagem, sendo o número de hospitalizações para a metformina idêntico ao da metformina e outros medicamentos, ou seja, 27 hospitalizações, o que corresponde a 32%.

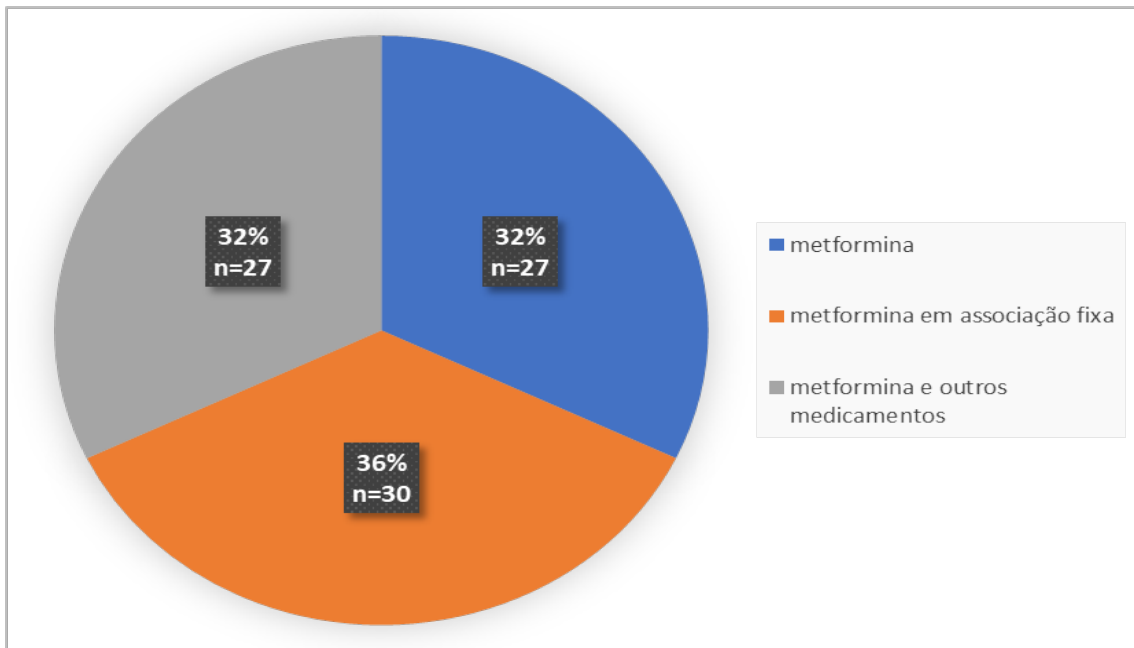


Figura 11-Caraterização das RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização, quanto aos medicamentos suspeitos (sendo n o número de hospitalizações a que corresponde cada percentagem).

A relação de causalidade atribuída às RAMs, onde o critério de gravidade foi hospitalização, foi provável em 12 das hospitalizações, o que corresponde a uma percentagem de 14%, possível em 9 das hospitalizações (11%), definitiva em 1 das hospitalizações (1%) e nas restantes 62 hospitalizações, que correspondem a uma percentagem de 74% a imputação de causalidade não foi estabelecida, como se pode observar no gráfico da Figura 12.

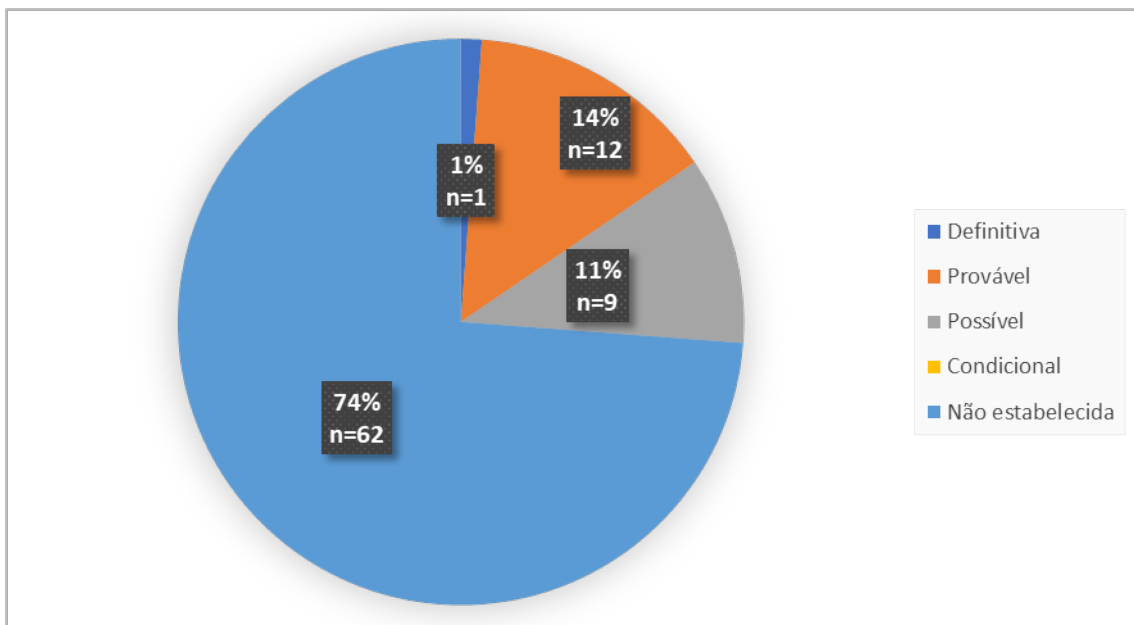


Figura 12-Relação de Causalidade atribuída às RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização (sendo n o número de hospitalizações a que corresponde cada percentagem).

A maior parte das RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização, nomeadamente 32 hospitalizações, estão associadas à faixa etária dos 75 aos 84 anos, maioritariamente ao género masculino (18 hospitalizações) e a 14 hospitalizações do género feminino, seguida da faixa etária dos 65 aos 74 anos com 30 hospitalizações, 14 do género feminino, 15 do masculino e 1 de género desconhecido. Indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos estão associados a 13 hospitalizações, sendo 11 do género feminino e 2 do masculino. Apesar de todos os casos estarem incluídos na faixa etária dos 65 ou mais anos de idade, existem 9 casos para os quais a faixa etária específica é desconhecida, sendo 8 de género desconhecido e 1 do género feminino, tal como mostra a figura 13.

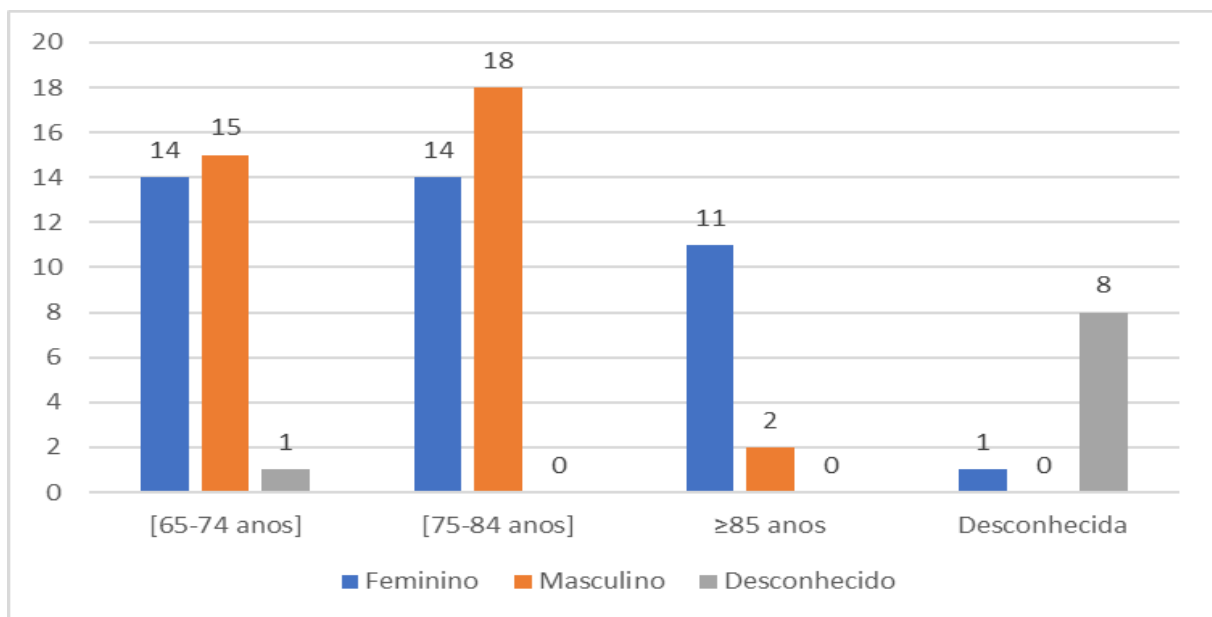


Figura 13-Idade e género associado às RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização.

Tal como referido anteriormente, o grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” foi o grupo com maior prevalência de notificações, pelo que foi realizada uma análise mais detalhada deste grupo (Tabela 9), sendo que 80,1% (n=149) das notificações eram graves, 60 levaram a risco de vida, 56 resultaram em hospitalização, 2 levaram a incapacidade, 17 são clinicamente importantes e 14 resultaram em morte.

Tabela 9-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” que resultaram em hospitalização sendo n o número de ocorrências.

RAMs Preferred Term (PT) (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Acidose láctica (25)	Metformina (19) Metformina + Vildagliptina;Metformina (2) Metformina;Sacubitril (1) Sitagliptina;Metformina (2) Metformina + Sitagliptina (1)
Deficiência em vitamina B12 (4)	Metformina (2) Metformina;Clopidogrel;Perindopril + Amlodipina (1) Perindopril + Amlodipina;Atorvastatina;Bisoprolol;Clopidogrel;Levotiroxina sódica;Metformina;Rivaroxabano (1)
Hipoglicémia (12)	Metformina + Vildagliptina (1) Glibenclamida;Metformina (4) Glibenclamida + Metformina (4) Insulina humana;Glibenclamida;Metformina;Acarbose (1) Metformina;Acarbose;Glimepirida (1) Glimepirida;Glibenclamida + Metformina;Insulina humana (1)
Diminuição do apetite (1)	Metformina;Perindopril (1)
Acidose metabólica (9)	Metformina;Vildagliptina;Gliclazida (1) Metformina;Ibuprofeno (1) Metformina (3) Metformina + Sitagliptina (1) Lisinopril + Amlodipina;Bisoprolol;Metformina + Vildagliptina;Ramipril /(1) Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1) Clopidogrel;Metformina;Amoxicilina + Ácido clavulânico;Vildagliptina (1)
Controlo inadequado da diabetes mellitus (3)	Metformina;Vildagliptina;Gliclazida (1) Prednisolona;Metformina (1) Metformina (1)
Cetose (1)	Metformina;Glibenclamida (1)
Desidratação (3)	Metformina (2) Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1)
Hiperlactacidemia (2)	Metformina + Sitagliptina (1) Metformina (1)
Hiperglicémia (1)	Metformina (1)
Descompensação metabólica da diabetes (2)	Metformina;Vildagliptina (1) Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1)
Cetoacidose diabética (4)	Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1) Metformina (3)
Cetoacidose diabética euglicémica (1)	Clopidogrel;Metformina;Amoxicilina + Ácido clavulânico;Vildagliptina (1)

A metformina em monoterapia foi o medicamento mais associado às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” que resultaram em hospitalização (Tabela 9). De entre estas notificações, a reação mais prevalente neste grupo foi a acidose láctica, com 25 ocorrências.

O grupo SOC “doenças gastrointestinais”, tal como já referido anteriormente, foi o segundo grupo com maior prevalência de notificações, pelo que foi realizada uma análise mais detalhada deste grupo (Tabela 10), sendo que 56,2% (n=73) das notificações eram graves, 14 levaram a risco de vida, 22 resultaram em hospitalização, 9 levaram a incapacidade e 28 são clinicamente importantes.

Tabela 10-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças gastrointestinais” que resultaram em hospitalização sendo n o número de ocorrências.

RAMs Preferred Term (PT) (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Diarreia (4)	Metformina + Sitagliptina;Ácido Acetilsalicílico;Lercanidipina;Olmesartan (1) Metformina (1) Metformina + Vildagliptina (1) Metformina + Sitagliptina (1)
Dor abdominal (3)	Metformina (2) Metformina; Vildagliptina;Gliclazida (1)
Vómitos (9)	Etoricoxib;Gliclazida;Lisinopril;Metformina (1) Metformina (3) Metformina; Vildagliptina;Gliclazida (1) Insulina glargina;Metformina + Sitagliptina;Empagliflozina;Liraglutido (1) Pravastatina;Metformina;Risedronato de sódio;Etoricoxib;Naproxeno;Paracetamol;Gliclazida;Lisinopril (1) Clopidogrel; Metformina;Amoxicilina + Ácido clavulânico;Vildagliptina (1) Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado); Metformina (1)
Desordens orais (1)	Metformina+Glibenclamida (1)
Desconforto epigástrico (1)	Metformina (1)
Náusea (3)	Indapamida; Metformina; Sertralina;Losartan;Sinvastatina (1) Clopidrogel, Nebivolol, Metformina; Telmisartan+Hidroclorotiazida; Amlodipina;Atorvastatina;Furosemida;Pantoprazol (1)

	Clopidogrel; Metformina; Amoxicilina + Ácido clavulânico; Vildagliptina (1)
Melanema (1)	Clopidogrel; Nebivolol; Metformina; Telmisartan+Hidroclorotiazida; Amlodipina; Atorvastatina; Furosemida; Pantoprazol (1)
Úlcera duodenal (1)	Clopidogrel, Nebivolol, Metformina; Telmisartan+Hidroclorotiazida; Amlodipina; Atorvastatina; Furosemida; Pantoprazol (1)
Enteropatia <i>sprue-like</i> (1)	Metformina + Sitagliptina; Ácido Acetilsalicílico; Lercanidipina; Olmesartan (1)
Desordem gastrointestinal (1)	Metformina + Sitagliptina; Ácido Acetilsalicílico; Lercanidipina; Olmesartan (1)
Pancreatite autoimune (1)	Metformina e gliclazida (1)
Esofagite necrosante (2)	Metformina (2)
Colite isquêmica (2)	Acenocumarol; Ácido fólico; Omeprazol; Metformina + Sitagliptina; Lisinopril + Hidroclorotiazida; Metotrexato (1) Metotrexato; Ácido fólico; Acenocumarol; Metformina + Sitagliptina; Omeprazol; Lisinopril + Hidroclorotiazida (1)
Hematoma retroperitoneal (2)	Acenocumarol; Ácido fólico; Omeprazol; Metformina + Sitagliptina; Lisinopril + Hidroclorotiazida; Metotrexato (1) Metotrexato; Ácido fólico; Acenocumarol; Metformina + Sitagliptina; Omeprazol; Lisinopril + Hidroclorotiazida (1)
Trombose da veia mesentérica (2)	Acenocumarol; Ácido fólico; Omeprazol; Metformina + Sitagliptina; Lisinopril + Hidroclorotiazida; Metotrexato (1) Metotrexato; Ácido fólico; Acenocumarol; Metformina + Sitagliptina; Omeprazol; Lisinopril + Hidroclorotiazida (1)
Obstipação (1)	Metformina + Dapagliflozina; Dapagliflozina (1)

A metformina esteve envolvida na maioria das notificações graves de reações gastrointestinais que resultaram em hospitalização (Tabela 10).

Foi realizada uma análise mais profunda do grupo SOC “doenças cardíacas”. Apesar de não ser um dos grupos SOC com mais prevalência, a tabela abaixo permite complementar os resultados da revisão bibliográfica relativos às reações cardíacas, sendo que nos artigos as doenças cardíacas eram muito referidas.

O grupo SOC “doenças cardíacas” apresentou 12 ocorrências de RAMs que resultaram em hospitalização (Tabela 11).

Tabela 11-Medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações do grupo SOC “doenças cardíacas” que resultaram em hospitalização (sendo n o número de ocorrências).

RAMs Preferred Term (PT) (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Insuficiência cardíaca (2)	Metformina (1) Dapagliflozina;Furosemida;Metformina (1)
Palpitações (2)	Metformina+Vildagliptina;Azitromicina;Amoxicilina+Ácido clavulânico;Omeprazol;Amlodipina (1) Clopidogrel;Metformina;Nebivolol;Telmisartan+Hidroclorotiazida;Amlodipina;Amlodipina;Atorvastatina;Furosemida;Pantoprazol (1)
Bradycardia (2)	Glibenclamida + Metformina (1) Lisinopril+Amlodipina;Bisoprolol;Metformina+Vildagliptina ;Ramipril (1)
Bloqueio atrioventricular, palpitações e bradicardia (1)	Indapamida;Metformina;Sertralina;Losartan;Sinvastatina (1)
Fibrilhação auricular (1)	Tenecteplase;Metformina (1)
Enfarte do miocárdio (1)	Metformina + Sitagliptina (1)
Taquicardia (2)	Acenocumarol;Ácido fólico;Omeprazol;Metformina+ Sitagliptina;Lisinopril+Hidroclorotiazida;Metotrexato (1) Metotrexato;Ácido fólico;Acenocumarol;Metformina+Sitagliptina;Omeprazol;Lisinopril + Hidroclorotiazida (1)
Síndrome de Brash (1)	Perindopril+Amlodipina;Bisoprolol;Metformina;Furosemida ;Rosuvastatina (1)

Foi realizada uma análise mais detalhada das notificações graves que resultaram em morte, como se pode observar na tabela 12.

Tabela 12-Reações adversas a medicamentos (RAMs) e medicamentos suspeitos associados ao critério de gravidade morte (sendo n o número de ocorrências).

RAMs Preferred Term (PT) (n)	Medicamentos suspeitos (n)
Acidose metabólica (4); Acidose láctica (5); Insuficiência renal (1); choque (3); Decréscimo pH do sangue (1); Insuficiência respiratória (1); Fadiga (1); Sintomas Neurológicos (1); Toxicidade a vários agentes (1); Lesão renal (1); Hiperlactacidemia (1); Lesão renal aguda (3); Hipercalemia (1); Síndrome de disfunção múltipla de órgãos (1); Cetoacidose diabética euglicêmica (2); Trombose da aorta (1)	Metformina (28)
Encefalopatia hipoglicêmica (1)	Metformina; Glibenclamida (1)
Hipotensão; Amiloidose (1)	Clorotalidona; Metformina; Ramipril (1)
Disfunção da fala (1); Dor no peito (1); Hemiparesia (1); Aumento da pressão sanguínea (1); Disfunção do sistema nervoso (1); Acidente cerebrovascular (1); Quadriparesia (1); Afasia (1); Quadriplegia (1)	Gliclazida; Acarbose; Pantoprazol; Alprazolam; Vildagliptina; Atorvastatina; Metformina; Clopidogrel; Ramipril (1)
Cetoacidose diabética euglicêmica (4); lesão renal aguda (2) Acidose metabólica (2)	Metformina; Empaglifozina (8)
Cetoacidose diabética euglicêmica (1); Acidose láctica (1)	Metformina + Dapaglifozina (2)

Os medicamentos suspeitos envolvidos foram metformina em monoterapia, metformina associada outros medicamentos (glibenclamida, clorotalidona, ramipril, gliclazida, acarbose, pantoprazol, alprazolam, vildagliptina, atorvastatina, clopidogrel, empaglifozina) e a associação fixa metformina + dapaglifozina (Tabela 12).

Assim, 28 RAMs apresentavam como medicamento suspeito envolvido a metformina em monoterapia. Nas restantes notificações a metformina encontrava-se associada a outros medicamentos (Tabela 12).

Após a avaliação das notificações de acordo com o critério adotado pela SNF e pelo sistema de avaliação de causalidade da WHO, tal como descrito na secção dos métodos, a acidose metabólica e a acidose láctica foram consideradas como provavelmente relacionadas com o uso de metformina em monoterapia. Também a insuficiência renal, decréscimo pH do sangue, choque, insuficiência respiratória e fadiga foram consideradas como provavelmente relacionadas com o uso de metformina em monoterapia. As restantes reações descritas na tabela 12 associadas à metformina em monoterapia apresentaram uma relação de causalidade de possível, condicional e desconhecida.

A acidose láctica foi considerada possivelmente relacionada com o uso de metformina + dapagliflozina em associação fixa. Para as restantes notificações não foi estabelecida uma relação de causalidade.

4.2.3.7 Caraterização das RAMs quanto à evolução do estado clínico do utente

É essencial avaliar a evolução do estado clínico do utente, o que pode ser observado no gráfico da Figura 14. Tendo em consideração as notificações recebidas 151 evoluíram para cura (43%), 4 notificações evoluíram para cura com sequelas (1%), 27 encontravam-se em recuperação (8%), 15 notificações persistiram sem recuperação (4%) e 17 notificações evoluíram para morte, o que corresponde a uma percentagem de 5%. Contudo, em 136 das notificações, o que corresponde a uma percentagem de 39% a evolução é desconhecida.

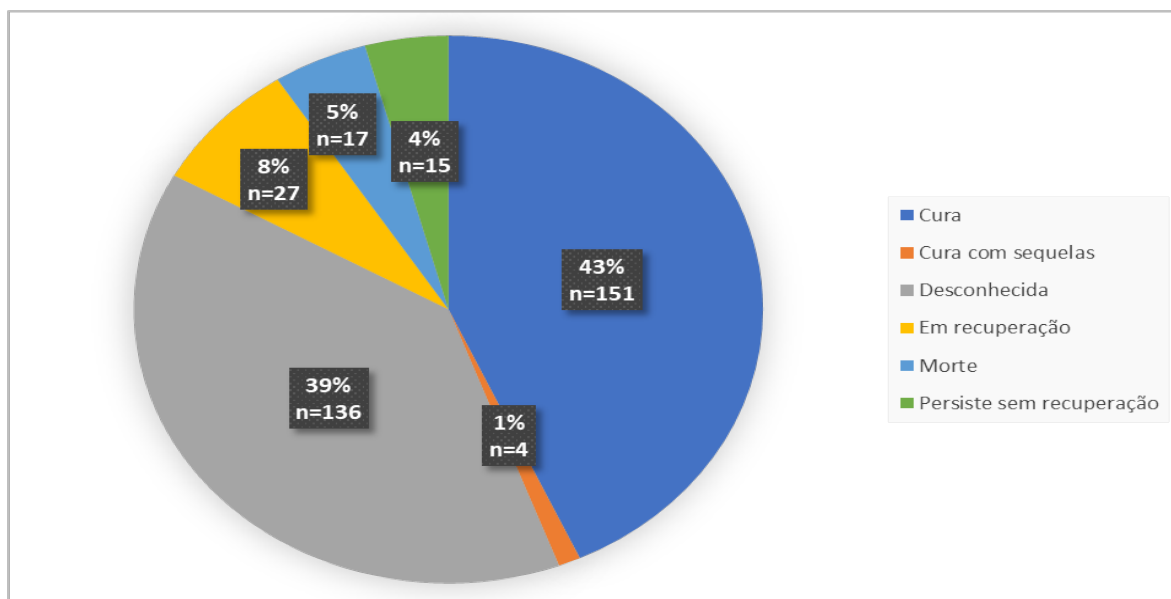


Figura 14-Evolução do estado clínico do utente

5. Discussão dos Resultados

Considerando a análise de informação obtida através da revisão bibliográfica e através das RAMs notificadas ao SNF Português, de forma a conhecer a segurança da metformina em pacientes idosos, conclui-se que, no geral, a metformina demonstrou ser mais segura quando em associação fixa com outros antidiabéticos do que em monoterapia.

Os comprimidos de libertação prolongada de metformina apresentam uma menor incidência de efeitos adversos comparativamente ao tratamento com os comprimidos de metformina de libertação imediata.(32)

Estudos demonstraram que a metformina em associação com voglibose, uma associação que não se encontra disponível em Portugal, tiveram uma menor incidência de efeitos gastrointestinais do que a metformina em monoterapia.(33)

Em geral, verifica-se uma descontinuação do uso de metformina devido aos efeitos adversos gastrointestinais.(45) De facto, a análise das notificações demonstrou que um dos grupos SOC com maior incidência nas notificações foi “Doenças gastrointestinais”. A metformina em monoterapia foi o medicamento mais comumente associado às notificações graves de reações gastrointestinais que resultaram em hospitalização, sendo que as reações PT com maior número de ocorrências foram: diarreia, dor abdominal, vômitos e náuseas.

De acordo com a informação da literatura nem sempre existe uma adequação da terapêutica com metformina à função renal.(37) A acidose láctica é uma complicação severa, que pode resultar da administração de metformina, com morbilidade e mortalidade significativas, existindo um maior risco de desenvolver acidose láctica quando a função renal se encontra comprometida.(34,38,46) Efetivamente, a análise das RAMs associadas ao critério de gravidade morte demonstrou que a acidose láctica foi considerada como provavelmente relacionada com o uso de metformina em monoterapia mas não tendo dados da função renal não é possível chegar a uma conclusão adequada relativamente a esta relação de causalidade. Um estudo realizado por Moore et al. concluiu que o uso de metformina foi associado a uma alteração da performance cognitiva, causada pela deficiência de vitamina B12 associada à terapêutica com metformina.(40) De acordo com a análise realizada, o grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” foi o grupo mais notificado, sendo que das 186 notificações relativas a este grupo, 56 resultaram em hospitalização. De entre estas 56 notificações, verificaram-se 4 ocorrências de deficiência de vitamina B12.

Por outro lado, a análise da literatura demonstrou que o tratamento inicial da DM2 com sulfonilureias esteve associado a um maior risco de eventos cardiovasculares e morte do que com metformina.(41) Na análise dos medicamentos suspeitos associados às notificações graves de reações cardíacas que resultaram em hospitalização, a sulfonilureia (glibenclamida) encontrava-se presente em apenas 1 ocorrência, em associação com metformina.

De acordo com o INFARMED, desde o início do sistema tem ocorrido um aumento crescente e sustentado do número de notificações, o que está de acordo com os resultados obtidos, visto que no geral, verificou-se que o número de notificações tem vindo a aumentar ao longo dos anos, apesar de existirem anos nos quais o número de notificações foi menor quando comparado com o ano anterior. De facto, em 1999 existiu apenas 1 notificação enquanto que em 2021 ocorreram 72 notificações e em 2022 até ao mês de julho ocorreram 10 notificações. (47,48)

Segundo o gráfico da “Evolução de Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem, 1992-2021.” do INFARMED, entre 1999 e 2005, os maiores notificadores eram os médicos e a partir de 2006 até 2021, os maiores notificadores têm sido os titulares de AIM, seguidos dos médicos e depois os farmacêuticos. (49) De facto, os enfermeiros, as instituições de saúde, os outros profissionais de saúde e os utentes notificam menos. (49) Os resultados obtidos estão de acordo com os dados do gráfico do INFARMED referido anteriormente quando se tem em consideração o período de tempo entre 2006 e 2021, com a exceção dos farmacêuticos

apresentarem mais notificações que os médicos nos resultados obtidos. De facto, os farmacêuticos e os médicos, são os profissionais de saúde que habitualmente mais notificam, depois dos titulares de AIM. (49)

O envelhecimento contribui para o desenvolvimento de doenças crónicas e para uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de RAMs, no entanto nas notificações analisadas, constata-se que a maioria das RAMs ocorreram na faixa etária dos 65 aos 74 anos e que o número de notificações, no geral, diminui com o aumento da idade. Estes resultados devem-se ao facto da população pertencente a esta faixa etária é tendencialmente maior do que o número de indivíduos pertencentes às restantes faixas etárias. (18,50)

Em cada faixa etária verificou-se que o número de notificações é maior para o género feminino em comparação com o género masculino, o que pode estar relacionado com o facto de a mulher possuir uma maior tendência para o desenvolvimento de efeitos adversos do que o homem devido à combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. (51) No entanto, existem notificações nas quais o género e a idade são desconhecidos.

As RAMs foram classificadas relativamente aos sistemas e órgãos afetados de acordo com os grupos SOC e constatou-se que os grupos SOC afetados variam conforme se utilize apenas metformina, metformina em associação fixa ou metformina e outros medicamentos.

Contudo, o grupo SOC predominante é “doenças do metabolismo e da nutrição”. De seguida os grupos SOC mais notificados foram “doenças gastrointestinais” e “perturbações gerais e alterações do local de administração”. (28)

Quanto às reações PT, as que foram mais notificadas foram: acidose láctica, diarreia, hipoglicémia e vômitos pertencendo estas reações aos 2 grupos SOC com maior prevalência de notificações nomeadamente “doenças do metabolismo e da nutrição” e “doenças gastrointestinais”, tal como referido anteriormente. Resultados que vão de encontro ao perfil de segurança conhecido para estes medicamentos.

O total de notificações analisadas foi de 350, sendo que o número de reações adversas por cada notificação foi variável. Assim, o número total de reações foi de 1261, das quais 869 estavam descritas nos RCMs ou em artigos científicos, 358 não se encontravam descritas e 34 reações são classificadas como não aplicável. As reações consideradas como não aplicável dizem respeito aquelas que surgiam descritas como *drug ineffective*, termo este que não vem

descrito nos RCMs, o que pode estar relacionado com a falta de eficácia do medicamento associada a diferentes causas tais como uso inapropriado da medicação e fatores relacionados com a variabilidade interindividual.(52)

Das 350 notificações 237 eram graves e o critério de gravidade que mais prevaleceu, na maioria dos casos, foi hospitalização, o que demonstra a gravidade das RAMs que os utentes desenvolveram, no entanto, geralmente, os indivíduos e os profissionais de saúde apresentam uma maior sensibilidade para notificar RAMs graves, o que também pode explicar os resultados obtidos.(53)

A metformina em monoterapia encontra-se associada a várias RAMs com termos da terminologia MedDRA pertencentes à lista IME e DME mas, como já foi referido anteriormente, a metformina é o fármaco antidiabético mais prescrito mundialmente.(54) A maior parte das RAMs onde o critério de gravidade foi morte, nomeadamente 12 mortes, estão associadas à faixa etária dos 65 aos 74 anos e maioritariamente ao género masculino o que pode estar relacionado com o facto da população idosa apresentar uma distribuição demográfica tendencialmente maior nesta faixa etária relativamente às restantes faixas etárias em estudo.(50) Na maioria dos casos não se conseguiu estabelecer uma relação de causalidade entre as RAMs e o medicamentos, pelo que a morte pode não estar relacionada com a metformina. Este aspeto demonstra a importância da necessidade de ter notificações com qualidade.

Quanto às RAMs onde o critério de gravidade foi hospitalização, a prevalência de hospitalizações foi maior no caso da metformina em associação fixa sendo no entanto muito próxima da prevalência associada à metformina e metformina e outros medicamentos, que apresentaram o mesmo número de hospitalizações. A maior parte das RAMs, estão associadas à faixa etária dos 75 aos 84 anos e maioritariamente ao género masculino, o que pode dever-se ao facto dos indivíduos nesta faixa etária poderem encontrar-se mais debilitados, quer em termos físicos como médicos, isto é, os idosos com o avançar da idade vão apresentando mais comorbilidades, encontrando-se tendencialmente polimedicados e também possuem alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais acentuadas existindo uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de RAMs, comparativamente à faixa etária dos 65 aos 74 anos.(50) Relativamente à imputação de causalidade, a maioria foi classificada como não estabelecida.

De acordo com Becquemont, quando um indivíduo apresenta insuficiência renal, a terapêutica com metformina pode contribuir para um aumento do risco de desenvolver acidose láctica.(37)Efetivamente, na análise das notificações graves de reações do grupo SOC “doenças do metabolismo e da nutrição” que resultaram em hospitalização, verificou-se que a metformina em monoterapia foi o medicamento mais comumente associado a estas reações. Sendo que, de entre estas notificações, a reação mais prevalente neste grupo foi a acidose láctica, com 25 ocorrências associadas, contudo, como não se conhece como se encontrava a função renal desses doentes, estes resultados não são conclusivos.

É importante, contudo referir, que a maioria dos casos evoluíram favoravelmente para cura. Apesar de algumas limitações, este estudo permitiu uma avaliação da segurança da metformina nos idosos. A principal desvantagem é relativa à diversidade dos diferentes estudos selecionados na revisão que dificultou a comparação entre eles. A informação foi obtida de ensaios clínicos ou estudos observacionais nos quais os pacientes apresentavam diferentes critérios de inclusão e exclusão. Foram estudadas diferentes doses de metformina e nem todos os estudos apresentavam um grupo placebo. Foram medidos diferentes resultados em cada ensaio o que pode introduzir *bias* nos resultados.

Para além disso, a informação relativa ao SNF português deve ser interpretada cuidadosamente, uma vez que um resultado fatal não implica necessariamente uma relação de causalidade com o medicamento suspeito. A falta de informação em várias notificações, torna impossível determinar corretamente a relação de causalidade entre determinadas RAMs e os respetivos medicamentos suspeitos. Também se torna imprescindível mencionar que muitos profissionais de saúde defendem que quando uma RAM é conhecida para um medicamento, não é necessário notificá-la, o que pode explicar o reduzido número de notificações associadas à metformina no SNF.(55)

6. Conclusão

A metformina tem uma ação anti-hiperglicêmica e é indicada como tratamento de primeira linha para a DM2.

Existem outros fármacos para o tratamento da DM2 nomeadamente inibidores SGLT2, agonistas do recetor GLP-1, inibidores da DPP-4, tiazolidinedionas, sulfonilureias (2ª geração) e insulina.

Existem também medidas não farmacológicas tais como: adoção de medidas de modificação de estilos de vida, como dieta e atividade física, bem como de controlo ponderal, essenciais na prevenção e tratamento da DM2.

A fim de evitar as RAMs associadas à metformina, como por exemplo, a acidose láctica, deve ter-se em consideração a função renal dos pacientes, adequando a dose de metformina, e considerar também o potencial da metformina para o desenvolvimento de deficiência da vitamina B12, sendo que esta deficiência pode ser melhorada recorrendo a suplementos de vitamina B12. Contudo, deve continuar a existir notificação de todas as RAMs, visando a proteção dos utentes e da saúde pública. Por outro lado, o uso de comprimidos de metformina de libertação prolongada, que podem levar a uma diminuição dos efeitos adversos, nem sempre é tida em consideração na prática clínica.

No futuro, seria relevante que novos trabalhos na área da Farmacovigilância apurassem se mesmo com a função renal intacta a acidose láctica poderia constituir uma RAM muito frequente da metformina. Deverá também haver sensibilização no sentido de aumentar as notificações, por parte dos profissionais de saúde, mas também por parte dos utentes e de que os notificadores forneçam informações clínicas detalhadas aquando da realização da notificação.

Assim, de forma a visar uma utilização segura da metformina, é necessário que exista uma monitorização adequada da terapêutica com a mesma nos idosos.

7. Referências bibliográficas respeitantes ao Capítulo 1

1. Pombal R. Notificar efeitos indesejáveis: porquê, o quê e para quê? [Internet]. INFARMED. 2017 [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879022/Apresenta%C3%A7%C3%A3o+Rui+Pombal/a96133fa-301c-400f-81e6-b9edo5f5bfod>
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Vol. 45. Diabetes Care; 2022.
3. Farmacovigilância - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2022 Aug 15]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
4. Jorge N, Henriques M, Romão A. FARMACOVIGILÂNCIA Qual a perceção da Indústria Farmacêutica em relação à Farmacovigilância. 2016 Sep 15;
5. Tânia Cristina Pinto Botelho de Sá Veiga. Trabalho para atribuição do título de especialista em Assuntos Regulamentares [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 23]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2011/2011_Tania_Cristina_Pinto_Botelho_de_Sa.pdf
6. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 72/96, de 7 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. 1996;
7. INFARMED. O INFARMED EM 2017. 2018 [cited 2022 Aug 18]; Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/O%2BInfarmed%2Bem%2B2017/a8a08166-90b7-49d3-ae56-bf08ad3f8675>
8. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013;
9. Rohilla A, Yadav S. Adverse drug reactions: An Overview. International Journal of Pharmacological Research. 2013 Apr 1;3(1):10–2.
10. Secretaria Regional de Saúde e Proteção Civil. Despacho n.º 207/2021, de 7 de junho. Regulamento Unidade de Farmacovigilância . 2021;
11. INFARMED. Portal RAM. [cited 2022 Aug 16]; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/48_Portal_RAM.pdf/7a09eb42-dab3-41d4-9bcc-3589d12ff4dc?version=1.1
12. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O Sistema Português de Farmacovigilância . Acta Med Port. 2012 Jul;4:241–9.
13. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013 Jun 5;

14. INFARMED. Portal RAM - Notificação online de suspeitas de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes [Internet]. Circular Informativa. 2012 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/8666558.PDF/862badb2-odb6-47fd-af75-e8foc1b46a87?version=1.0>
15. Notificação de Reações Adversas (RAM) - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>
16. Novo Portal RAM - Notificar efeitos indesejáveis é mais fácil e mais rápido - INFARMED, I.P. [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 16]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2331788
17. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 E Pharmacovigilance Planning (Pvp) Note for Guidance on planning pharmacovigilance Activities. 2005 Jun.
18. Comissão Europeia. Doença crónica. 2017 Jul 27.
19. Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Thomas Eissing •, et al. Development of a Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Approach to Assess the Pharmacokinetics of Drugs in Elderly Individuals. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55.
20. Mosca C, Correia P. O medicamento no doente idoso. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2012 Jun 30;1(2):75–81.
21. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports.
22. Complicações | Portal da Diabetes [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://apdp.pt/diabetes/complicacoes/>
23. Joshua W Fleming, Laurie W Fleming, Courtney S Davis. Fixed-dose combinations in type 2 diabetes-role of the canagliflozin metformin combination. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:287–94.
24. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020 Feb 20;578(7795):444–8.
25. Nunes JS. Aspetos Práticos na Terapêutica com Metformina. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2014;9(3):127–32.
26. Magalhães AR, Vaz Ferreira A, Mendes JE. Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2015 Jul 1;10(2):182–5.
27. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926–7.

28. Metformina: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
29. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind . *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7).
30. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):173–84.
31. Introductory Guide MedDRA Version 22.1 . 2019 Sep [cited 2022 Aug 24]; Available from: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000354_intguide_22.1.pdf
32. Guo LX, Liu GE, Chen L, Wang HF, Guo J, Zheng XL, et al. Comparison of Clinical Efficacy and Safety of Metformin Sustained-Release Tablet (II) (Dulening) and Metformin Tablet (Glucophage) in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 30;12:712200.
33. Oh TJ, Yu JM, Min KW, Son HS, Lee MK, Yoon KH, et al. Efficacy and Safety of Voglibose Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab J*. 2019 Jun 1;43(3):286.
34. Hooda A, Mehta A, Hannallah F. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by liraglutide use: adverse effects of aggressive antihyperglycaemic therapy. *BMJ Case Rep*. 2018 Nov 1;11(1).
35. Lim S, Han KA, Yu JM, Chamnan P, Kim ES, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan 1;19(1):97.
36. Schlender L, Martinez Y v., Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 16;17(Suppl 1).
37. Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Al-Salameh A, Berrut G, Bertin P, et al. Cardiovascular Drugs and Metformin Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jun 1;118(6):468–73.
38. Margiani C, Zorcolo L, Mura P, Saba M, Restivo A, Scintu F. Metformin-associated lactic acidosis and temporary ileostomy: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Dec;8(1).
39. Hung YC, Lin CC, Wang TY, Chang MP, Sung FC, Chen CC. Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Nov 1;29(8):673–9.

40. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin. *Diabetes Care*. 2013 Oct 1;36(10):2981–7.
41. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Nov 6;157(9):601–10.
42. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PWF, Smith SC, Goto S, et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 22;170(21):1892–9.
43. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case–Control Study From the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1218.
44. Evans JMM, Doney ASF, Alzadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2010 Oct 1;106(7):1006–10.
45. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016 Mar 1;59(3):435.
46. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Undergoing Renal Replacement Therapy in Intensive Care Units: A Five-Million Population-Based Study in the North-West of Italy. *Blood Purif*. 2017 Oct 1;44(3):198–205.
47. INFARMED. “Quantas notificações são efetuadas anualmente?” [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/notificacao-de-reacoes-adversas/efeitos-indesejaveis-de-medicamentos-ram
48. INFARMED. Evolução das Notificações de RAM recebidas no SNF, 1992-2021 [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Notifica%C3%A7%C3%B5es+RAM+1992-2020/db879ca4-1cf8-f21f-672c-43d1296d8841>
49. INFARMED. Evolução de Notificações de RAM recebidas no SNF, por origem, 1992-2021. [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Notifica%C3%A7%C3%B5es+de+RAM+recebidas+no+SNF+por+origem/06dc7775-7be4-42d9-859c-6893ae4ce245>
50. Emily R. Hajjar, Shelly L. Gray, Patricia W. Slattum Jr, Lauren R. Hersh, Jennifer G. Naples, Joseph T. Hanlon. *Geriatrics | Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 2017.

51. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011.
52. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018 Oct 1;58 Suppl 10:S10–25.
53. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. Pharmacovigilance in Portugal: Activity of the Central Pharmacovigilance Unit. *Acta Med Port.* 2015 Apr 30;28(2):222–32.
54. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature.* 2020 Feb 2 ;578(7795):444.
55. Sandberg A, Salminen V, Heinonen S, Sivén M. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions in Finland and Healthcare Professionals' Perspectives on How to Improve Reporting. *Healthcare.* 2022 May 31;10(6):1015.

Capítulo 2- Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A palavra “farmacêutico” tem origem grega, o *pharmakeutikós*, sendo mais conhecido antigamente em Portugal pela designação de boticário. Este executava as tarefas nas designadas Farmácias de Oficina, sendo nesta altura responsável pela preparação oficial de medicamentos e de outras substâncias medicamentosas.(1)

Com o passar do tempo, o foco deixou de ser a preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas e a atividade farmacêutica passou, progressivamente, a centrar-se no utente.

Progressivamente os serviços são cada vez mais dirigidos ao cidadão, essencialmente à comunidade servida pela farmácia, passando assim a usar-se mais frequentemente a designação de Farmácia Comunitária.(1)

Assim o farmacêutico é responsável pelo aconselhamento farmacoterapêutico, prestação de serviços relacionados com a avaliação de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e medicamentos injetáveis e na prevenção da doença e promoção da saúde, na sugestão de medidas não farmacológicas para adoção de um estilo de vida saudável e na gestão da medicação.(1)

O farmacêutico é o profissional de saúde com um conhecimento profundo dos medicamentos e assim é muito importante que este atue com vista ao uso racional do medicamento por parte dos utentes, tendo em consideração não apenas as propriedades farmacológicas do medicamento, mas também as necessidades particulares de cada indivíduo e as suas características intrínsecas. (1)

Para que o papel do farmacêutico na sociedade continue a ser valorizado, é importante que a sua intervenção inclua a promoção do uso responsável do medicamento e a prevenção da doença e das suas complicações, não se focando apenas no ato de dispensa. Para tal, é necessário o desenvolvimento de um número cada vez maior de competências e a prestação

de cuidados de saúde diferenciados de conhecimento técnico-científico permanentemente atualizado.

O farmacêutico faz ainda parte integrante da equipa de profissionais de saúde, sendo que colaborando juntamente com estes tem sempre como objetivo último o bem-estar do utente.

A farmácia tem um papel imprescindível na rede de cuidados de saúde primários, sendo muitas vezes o primeiro local a que os cidadãos recorrem quando necessitam de aconselhamento na área da saúde.(1)

O estágio curricular é o culminar deste meu percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo que neste estágio aprendi a aplicar na prática os conhecimentos adquiridos em termos académicos. A troca de ideias e técnicas com os colegas, a abordagem ao utente e a interação do dia a dia permitiram-me adquirir conhecimentos adicionais, tendo esta componente prática contribuído e enriquecido assim a minha formação profissional que agora se inicia.

Este capítulo descreve as atividades e experiências desenvolvidas durante o meu estágio na Farmácia Comunitária que decorreu na Farmácia Diamantino, localizada no concelho do Fundão, no período compreendido entre 6 de fevereiro a 23 de junho de 2023, sob orientação da Dr.^a Natália Craveiro, farmacêutica substituta.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e Horário de Funcionamento

A Farmácia Diamantino está localizada na Rua dos Três Lagares, nº 16, uma das artérias mais movimentadas do Fundão, junto à pré-escola e escola primária, centro de saúde e lojas de comércio e apresenta o seguinte horário de funcionamento: entre as 8h00 e as 20h na segunda-feira, entre as 8h30 e as 20h de terça a sexta-feira, e no sábado entre as 9h e as 13h, sendo que a farmácia ao domingo está encerrada, estando apenas aberta caso se encontre em serviço de disponibilidade.

De facto, a farmácia apresenta-se em serviço de disponibilidade de cinco em cinco semanas, encontrando-se assim a farmácia em funcionamento 24h por dia por um período de uma

semana consecutiva. Nesta situação a farmácia entra em funcionamento no horário de abertura normal e permanece aberta até às 24h. Após as 24h até à hora de abertura do dia seguinte, caso um utente se desloque à farmácia deve contactar o número telefónico 1400 e, caso a situação assim o exija, ou seja, se for uma emergência, será contactado o farmacêutico responsável pelo serviço naquele dia e este deslocar-se-á à farmácia para realizar o atendimento. Tanto o horário de funcionamento como as escalas de turno de regime de disponibilidade estão de acordo com o estabelecido pela Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro de 2012. (2)

2.2. Farmácias Holon

A Farmácia Diamantino está integrada no grupo de farmácias Holon, que consiste num grupo de farmácias nacionais que partilham a mesma marca, imagem, a mesma organização e os mesmos valores. Assim, estas farmácias primam pela prestação de um atendimento personalizado procurando sempre o bem-estar e melhoria da qualidade de vida dos utentes.

As farmácias Holon recorrem a prestadores de serviços para que todas as necessidades dos utentes possam ser satisfeitas em diversas áreas da saúde nomeadamente: nutrição, enfermagem e dermofarmácia.

Este grupo de farmácias desenvolveu vários protocolos que permitem esclarecer dúvidas e tornar o atendimento mais uniforme entre os diferentes membros da equipa, sendo que estes documentos são disponibilizados em formato online, podendo também ser encontrados na biblioteca da farmácia, nas prateleiras junto ao local onde são avaliados os parâmetros bioquímicos e junto da zona de atendimento.

Neste grupo de farmácias podem ainda ser encontrados uma grande variedade de produtos de saúde da marca Holon, que em termos económicos são mais acessíveis aos utentes, destacando-se os produtos das seguintes áreas: higiene oral, podologia, dermocosmética, oftalmologia, higiene corporal entre outras. A marca encontra-se ainda bastante representada e é muito salientada através da revista das farmácias Holon que para além de permitirem que seja realizada publicidade aos produtos da farmácia, possibilitam ainda a transmissão de informação nas mais diversas temáticas da área da saúde, sendo que estas revistas incluem muitas vezes histórias e experiências da área da saúde, de personalidades bem conhecidas na sociedade portuguesa atual.

Concluindo, a farmácia Holon centra toda a sua atenção no utente, visando sempre a prestação de serviços de qualidade e atendimento personalizado e de excelência, priorizando a satisfação do cliente, sendo muito valorizado o trabalho e cooperação em equipa multidisciplinar.

2.3. Instalações e Caracterização do Espaço Físico

Na farmácia comunitária para que sejam prestados cuidados de saúde que possuem uma elevada diferenciação técnico-científica, com satisfação do cliente e um atendimento de qualidade, são necessárias instalações que possibilitem que o farmacêutico possa realizar estas funções de forma adequada.

Relativamente às instalações, a Farmácia Diamantino obedece às orientações descritas no artigo 29.º do Decreto-lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto e respeita ainda as orientações presentes no Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária da Ordem dos Farmacêuticos.(3,4)

2.3.1. Caracterização do Espaço Exterior

O acesso à Farmácia Diamantino é possível através de duas portas.

A porta automática de vidro com sensor de movimento possibilita o acesso dos utentes e funcionários, sendo que a porta que se encontra localizada na fachada lateral é principalmente usada para a receção de encomendas.

O nome da Farmácia Diamantino está representado na fachada frontal da Farmácia Diamantino, ao cimo, sendo este de fácil visualização, para além da designação da farmácia existe ainda a indicação conforme a farmácia pertence ao grupo Holon. A cruz verde está presente perpendicularmente à fachada frontal, estando esta iluminada no horário de funcionamento, e também à noite quando a farmácia está de serviço. Esta cruz permite a transmissão da seguinte informação ao público: data, temperatura, horário de funcionamento da farmácia entre outras informações relevantes.

Próximo da porta de entrada, à direita, assim como no interior, existe uma placa com a informação relativa à direção técnica e ao período de funcionamento. Junto da porta de

entrada de vidro, pode ainda ser encontrado um documento que apresenta a informação sobre as farmácias do concelho do Fundão que se encontram de serviço.

2.3.2. Caracterização do Espaço Interior

Na entrada da farmácia, há uma balança eletrónica do lado direito que permite a avaliação de vários parâmetros, nomeadamente peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Em frente à porta de vidro de abertura automática pode ser encontrado um dispositivo com sistema de senhas numeradas, que permite disponibilizar senhas de regime geral, prioritário e testes de Covid-19. Dentro da farmácia existem uma lista de serviços de farmácia oferecidos e dos preços associados, uma indicação da existência de livro de reclamações e um aviso de que o utente está a ser filmado.

Na Farmácia Diamantino as instalações estão distribuídas entre dois pisos: rés-do-chão e primeiro andar incluindo: sala de receção ao público, laboratório, armazém, instalações sanitárias e alguns gabinetes para atendimento individualizado e para a prestação de serviços, nomeadamente consulta do pé diabético, consulta de nutrição, consulta de dermofarmácia, serviço de seguimento farmacoterapêutico, serviço check saúde e administração de vacinas e injetáveis. Podem ainda ser encontrados espaços opcionais, como o gabinete da direção técnica e um quarto.

A zona de atendimento ao público apresenta uma grande área, é um espaço acolhedor encontrando-se os produtos organizados de uma forma que permite uma boa circulação dos utentes. O espaço é limpo, apresenta uma boa iluminação e uma climatização adequada, possuindo vários produtos organizados em lineares, de acordo com diferentes áreas de cuidados na saúde, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos ortopédicos, produtos de podologia, produtos de puericultura, higiene oral, dermocosmética (Aderma[®] , Avène[®] , Bioderma[®] , Caudalie[®] , Lierac[®] , Uriage[®]), suplementos alimentares, produtos de uso veterinário, produtos relacionados com a higiene íntima e sexualidade. Existem 6 balcões de atendimento ao público, sendo que 3 dos mesmos são mais adequados para os utentes com dificuldades motoras, utentes polimedicados, cujo regime terapêutico é mais complexo e grávidas, uma vez que permitem um atendimento com o utente sentado.

Os postos de atendimento contêm os seguintes materiais: computador, caixa registadora, leitores óticos, impressora fiscal e impressoras de etiquetas de posologia, que contribuem

para um atendimento personalizado e completo. O receituário bem como outro material de escritório encontra-se organizado e disposto nas gavetas atrás dos postos de atendimento.

A zona de determinação de parâmetros bioquímicos localiza-se no rés-do-chão. Uma área simples e funcional situada próximo da zona de atendimento ao público, com um mobiliário adequado ao atendimento e sempre desinfetado após cada atendimento para receber com maior segurança os utentes. Com todo o material necessário à determinação da pressão arterial e à determinação de parâmetros bioquímicos como: o perfil lipídico (colesterol total, colesterol Low Density Lipoprotein (LDL) - lipoproteína de baixa densidade e colesterol High Density Lipoprotein (HDL) - lipoproteína de alta densidade e triglicéridos), a glicémia, o ácido úrico, hemoglobina e INR.

A farmácia dispõe também de três gabinetes de atendimento personalizado ao utente, que servem para prestar diversos serviços nomeadamente: serviço de seguimento farmacoterapêutico, serviço check saúde, nutrição, pé diabético, administração de injetáveis e vacinas, e ainda aconselhamento de dermofarmácia. Podem também ser utilizados sempre que o utente pretender um momento de maior privacidade.

A farmácia possui três instalações sanitárias: duas para uso exclusivo dos seus colaboradores e outra destinada aos utentes.

Também podemos encontrar no rés-do-chão uma área de armazenamento de medicamentos. É designado de armário verde, constituído por um sistema de gavetas deslizantes devidamente identificadas de acordo com os produtos que contém. Neste armário podemos encontrar alguns medicamentos que por razões de formato, peso e dimensão não são armazenados no robot. Podemos encontrar também reservas de medicamentos, pagas e não pagas, em gavetas devidamente identificadas. Junto a este armário existe um frigorífico que permite armazenar os produtos que necessitam de conservação no frio com temperatura estabelecida entre 2 e 8 °C.

Existe também um laboratório na farmácia equipado com todo material necessário à preparação de medicamentos manipulados. É o local de armazenamento de todas as matérias-primas, sendo constituído por uma bancada de trabalho lisa e espaçosa, possuindo uma área para limpeza do material e duas balanças de precisão. Todo o material necessário à produção de medicamentos está devidamente identificado e arrumado nos armários.

No piso 1 encontra-se a zona de receção, verificação e gestão de encomendas. Neste local é realizada a receção e gestão de encomendas diárias, aos distribuidores, e diretas, aos laboratórios. Nesta zona existe um computador, um leitor ótico e um armário com prateleiras onde se arquivam todos os documentos associados à gestão das encomendas. Também está neste piso o robot, onde, depois de rececionados os medicamentos, estes são introduzidos, ficando armazenados para posterior dispensa.

No escritório é tratada toda a parte da gestão administrativa e no qual também é arquivada toda a documentação da gestão da farmácia.

A farmácia possui ainda quarto, uma copa, um armário pessoal para cada funcionário e uma biblioteca.

2.4. Recursos Humanos

Os recursos humanos são importantes numa farmácia porque ajudam a conectar os pacientes com a farmácia e a oferecer o melhor serviço possível. A equipa da Farmácia Diamantino é muito simpática e motivada, e trabalham arduamente para prestar um serviço de excelência ao cliente.

De acordo com o artigo 23.º do Decreto-Lei n. 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto, as farmácias devem ter pelo menos um Diretor Técnico e outro farmacêutico. Os farmacêuticos devem constituir a maioria dos funcionários sendo que cada membro da equipa tem funções específicas a desempenhar, mas todos têm um objetivo comum: dispensar medicamentos e produtos de saúde e promover o uso seguro e racional de medicamentos, o que leva a que a farmácia funcione de forma correta.(3,5)

Segundo o artigo 21º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto, compete ao Diretor Técnico : “Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e

segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica”.(3,5)

A equipa da Farmácia Diamantino é composta por 11 colaboradores, sendo o Dr. José Joaquim Roque Diamantino, o proprietário e diretor técnico. As funções de cada funcionário encontram-se mencionadas na Tabela 1.

Tabela 1- Colaborador da Farmácia Diamantino e respetiva função.

Colaborador	Função
José Joaquim Roque Diamantino	Proprietário e Diretor técnico
Pedro Diamantino	Farmacêutico
Natália Oliveira	Farmacêutica Substituta
Daniela Batista	Farmacêutica
Daniel Santos	Farmacêutico
Jéssica Fonseca	Farmacêutica
Sara Vaz	Farmacêutica
Carlos Salvado	Técnico de farmácia
Joana Castanheira	Técnica de farmácia
Margarida Mouco	Backoffice
Alice Neves	Técnica auxiliar de limpeza

A Dra. Natália Oliveira atua como farmacêutica substituta, auxiliando o Diretor Técnico no desempenho das suas funções diárias, substituindo-o na sua ausência.

Os profissionais da equipa da Farmácia Diamantino apresentam a oportunidade de regularmente frequentar formações científicas e realizar ações de formação. De facto, durante o meu estágio foi-me dada a oportunidade de assistir à transmissão de informações relativa à linha de produtos da Nestlé Health Science, por um representante da marca, tendo sido realizada uma apresentação de produtos desta linha, fornecida uma descrição relativa aos mesmos, sendo também transmitidas informações sobre a venda cruzada.

Realizei uma formação a toda a equipa sobre os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), que me permitiu rever conceitos teóricos já anteriormente estudados durante o meu percurso académico e também esclarecer questões aos membros da equipa realçando a importância destes medicamentos.

2.5. Enquadramento Legal

Os órgãos que regulam o exercício da atividade farmacêutica e asseguram o acesso dos utentes a medicamentos, produtos e tecnologias de saúde com segurança, qualidade e eficácia são: a Ordem dos Farmacêuticos, e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – I.P. (INFARMED).

A Ordem dos Farmacêuticos é uma organização pública que tem por finalidade a autorregulação da profissão farmacêutica, a luta pelos seus direitos, o estabelecimento de deveres profissionais e éticos e a aplicação de medidas disciplinares sempre que necessário, sendo responsável pelo desenvolvimento e implementação do código deontológico que estabelece diversas leis, responsabilidades, direitos e deveres do farmacêutico.

O INFARMED é um organismo que faz parte integrante do Ministério da Saúde, possuindo a responsabilidade de intervir na disciplina, avaliação, autorização, inspeção e controlo da produção, distribuição, comercialização e uso dos medicamentos e produtos de saúde, procurando garantir a sua máxima qualidade, eficácia e segurança.

As farmácias exercem a sua atividade ao abrigo do Regime Jurídico das Farmácias de Oficina estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.(3)

2.6. Sistema Informático

O sistema informático usado pela Farmácia Diamantino é o Sifarma 2000® desenvolvido pela Glintt, um sistema que permite a realização de várias atividades diárias na farmácia comunitária, gestão, receção e devolução de encomendas, realização do inventário, processamento de vendas, gestão da faturação bem como o controlo de prazos de validade e stocks. Este sistema permite ainda aceder a informações relevantes sobre medicamentos ou produtos para a saúde como por exemplo: composição qualitativa e quantitativa, posologia e doses, indicações, reações adversas, contraindicações, precauções e possíveis interações. É ainda possível visualizar para cada produto movimentos de entrada e saída, stock, preços e localização do produto consultando a respetiva ficha de produto.

O Sifarma 2000® permite a criação de uma ficha de utente possibilitando assim que seja realizado um acompanhamento farmacoterapêutico do utente, sendo que nesta ficha são registadas diversas informações nomeadamente: dados biográficos, conta corrente, perfil

farmacoterapêutico que inclui os estados fisiopatológicos e reações adversas já experienciadas pelo utente, planos de participação, resultados de determinações de parâmetros bioquímicos, histórico da medicação dispensada bem com as respetivas posologias e registo de avisos importantes sobre o utente, caso estes tenham sido previamente criados, sendo que eu tive a oportunidade de treinar o modo de criação de fichas de utente.

3. Informação e Documentação Científica

Os farmacêuticos apresentam por vezes necessidade de consultar informação científica para esclarecerem potenciais dúvidas e para aprofundar o seu conhecimento, desta forma na biblioteca da Farmácia Diamantino pode ser encontrada informação de natureza científica em diversas fontes nomeadamente: livros, artigos impressos, Farmacopeia Portuguesa (FP), Formulário Galénico Português (FGP), Prontuário Terapêutico, Princípios da Química, Manual de Antibióticos Antibacterianos, Índice Nacional Terapêutico, Dicionário Médico, Guia dos Medicamentos Genéricos e Sistema de Preços de Referência entre outros. Sendo que de acordo com o artigo 37º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 agosto as farmácias devem dispor nas suas instalações: da Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato electrónico ou online, a partir de sítio da Internet reconhecido pelo INFARMED e de outros documentos indicados pelo INFARMED. (3)

Além de documentos em papel, também consultei fontes científicas digitais como a Infomed, uma base de dados de medicamentos que considero muito importante, para consultar informações sobre nomes comerciais, dosagens e formas farmacêuticas, sendo possível aceder ao folheto informativo (FI) e ao resumo das características do medicamento (RCM).

Consultei também a informação científica disponível no Sifarma 2000® nomeadamente: indicações terapêuticas, reações adversas, precauções, contraindicações, possíveis interações e posologias, doses e composição qualitativa e quantitativa, sendo que esta informação é um bom auxílio para a prestação de um atendimento de qualidade.

Para além disso, tive ainda a oportunidade de ler diversos protocolos de aconselhamento desenvolvidos pelos profissionais do grupo Holon dirigidos a diferentes patologias e sintomas, nos quais consta um breve enquadramento do tema, seguido das questões a colocar aos utentes para avaliação da situação, situações que requerem referenciação para consulta médica bem como o tratamento farmacológico e não farmacológico que pode ser aconselhado.

4. Aprovisionamento e Armazenamento de Encomendas

Inicialmente no meu estágio comecei por realizar o aprovisionamento e armazenamento de encomendas, o que me permitiu associar o nome dos princípios ativos com os nomes comerciais permitindo-me também aprender o modo de funcionamento do robot e como trabalhar com o mesmo. Para além disso, ao arrumar os medicamentos e produtos de saúde que não se encontram armazenados no robot, fiquei a conhecer a localização de todos estes.

Assim, para que a farmácia funcione de forma correta é imprescindível que o aprovisionamento, o armazenamento e a gestão de stocks dos medicamentos e dos produtos de saúde sejam feitos corretamente, permitindo desta forma um atendimento eficaz do utente e satisfação do mesmo.

4.1. Gestão de Stocks

De forma a evitar a rutura e o excesso é necessário uma gestão eficiente do Stock sendo que o Sifarma 2000® possibilita a consulta da ficha do produto que permite obter informação sobre o histórico de venda e compra dos produtos bem como definir o Stock máximo e mínimo dos mesmos. Para além disso, é ainda possível abrir e fechar Stock.

A gestão de stocks tem que ser realizada tendo em consideração diversos fatores nomeadamente: a rotatividade do produto, área disponível para armazenamento, as campanhas promocionais, a sazonalidade, o perfil dos utentes e a localização da farmácia.

4.2. Critérios de Seleção do Fornecedor

Podem ser realizadas encomendas diretas, instantâneas e encomendas diárias. As encomendas diretas são realizadas diretamente aos laboratórios tal como o próprio nome indica enquanto as encomendas diárias são realizadas através de armazenistas ou distribuidores. Relativamente às encomendas instantâneas, estas são realizadas durante o atendimento quando é necessário encomendar um produto específico que um utente solicitou sendo realizada diretamente ao fornecedor recorrendo ao Sifarma 2000®, sendo que o produto poderá não ser incluído na diária podendo ser enviado separadamente.

A aquisição direta aos laboratórios permite obter margens mais rentáveis e possibilita ainda obtenção de produtos bônus ou descontos o que se torna financeiramente favorável para a farmácia, no entanto para que este tipo de aquisição se verifique é necessário adquirir uma elevada quantidade de medicamentos ou produtos de saúde sendo necessário desta forma ter sempre em consideração a rotatividade dos produtos para verificar se a compra é benéfica. Para além disso a compra direta aos laboratórios possibilita a organização de ações de formação e a promoção de campanhas sazonais dos produtos como por exemplo na área da dermofarmácia.

A grande maioria das encomendas são realizadas através de armazenistas ou distribuidores uma vez que estas permitem uma maior flexibilidade e rapidez na entrega das encomendas como consequência da maior proximidade, permitindo ainda a aquisição de menores quantidades, a obtenção de descontos económicos ou bonificações e a facilitação das devoluções.

Assim, aquando da realização das encomendas é importante a escolha do fornecedor visto que esta escolha irá ter uma grande influência na gestão económica da farmácia.

A Farmácia Diamantino tem como principais fornecedores de abastecimento diário a OCP Portugal e o grupo Cooprofar. Por vezes a farmácia recorre também à distribuidora Plural quando os produtos nos fornecedores prioritários se encontram esgotados.

4.3. Realização de Encomendas

Na ficha de cada produto, acessível através do programa Sifarma 2000[®], pode ser encontrada a seguinte informação: a designação, o preço de custo e venda, o código, o fornecedor associado a cada produto bem como o Stock mínimo e máximo sendo que quando o Stock mínimo é alcançado é gerada automaticamente pelo sistema uma proposta de encomenda que pode ser alvo de revisão e alteração por parte da pessoa que se encontra a realizar a encomenda.

De seguida as encomendas são transmitidas diretamente aos fornecedores tendo por base horários pré-estabelecidos. Antes destes horários serem alcançados, os funcionários das respetivas empresas distribuidoras contactam a farmácia para que o responsável pela realização das encomendas não se esqueça de realizar as encomendas diárias antes do limite

do horário ser alcançado. Na farmácia em questão os pedidos de encomendas diárias são efetuados duas vezes por dia à OCP Portugal, até às 12h30 e ao fim da tarde, e uma vez por dia à Cooprofar, até às 12h30.

As encomendas podem ainda ser realizadas por telefone ou através de uma plataforma online caso exista uma maior urgência na aquisição do produto.

Após a formalização e conclusão da proposta de encomenda procede-se ao envio para o respetivo fornecedor.

4.4. Receção e Conferência de Encomendas

Os produtos encomendados no período da manhã são entregues a partir das 16h do próprio dia enquanto as encomendas realizadas no período da tarde são entregues por volta das 7h30 do dia seguinte.

Aquando da receção da encomenda, verifica-se a entrega dos produtos pelo motorista responsável e é necessário a assinatura de quem recebe a encomenda podendo esta ser eletrónica ou manual e por vezes é necessário utilizar o carimbo da farmácia para formalizar a assinatura manual. É ainda necessário verificar o seguinte: se os produtos enviados pelo fornecedor estão de acordo com o pedido realizado, se se encontram em boas condições e se a o destinatário da encomenda, neste caso a Farmácia Diamantino, é o correto.

As encomendas são entregues acondicionadas em caixas plásticas e de papel seladas com fita plástica e com a respetiva fatura ou guia de remessa que pode ser colocada quer no interior ou no exterior, sendo que neste último caso esta encontra-se dentro de um envelope plástico para proteger das condições climáticas adversas. Estes documentos incluem diversas informações: a identificação da farmácia e do fornecedor, a data de faturação, a designação dos produtos, que inclui nome comercial, código do produto, dosagem e tamanho da embalagem, quantidade encomendada e quantidade enviada, a existência de produtos bónus ou com desconto, o preço de venda ao Público (PVP), o preço de venda à farmácia, o imposto sobre o valor acrescentado (IVA) e o valor total da fatura com iva incluído e também sem IVA.

Os produtos que necessitam de refrigeração devem ser imediatamente armazenados, sendo que a caixa em que estão presentes apresenta no exterior um papel de cor azul para mais fácil

identificação. A caixa para este tipo de produto possui placas refrigeradas e placas de esferovite que permitem manter as condições ideais de armazenamento e assegurar a estabilidade dos produtos.

Através do sistema informático Sifarma 2000® é possível dar entrada da encomenda para isso, seleciona-se o separador receção de encomendas e agrupam-se os números de encomendas indicados na fatura. De seguida pica-se o número da fatura ou guia de remessa através do leitor ótico e digita-se o valor total da encomenda descrito na última página da fatura. Posteriormente procede-se à leitura ótica do código QR, ou quando este ainda não se encontra disponível na embalagem, do código de barras dos produtos, quando nenhum destes é reconhecido digita-se manualmente o código nacional do produto (CNP). À medida que este procedimento é realizado verifica-se: o estado de conservação das embalagens, os prazos de validade, as quantidades enviadas, a margem de comercialização e o PVP. No final deve verificar-se se todos os produtos introduzidos no sistema apresentam o preço de venda à farmácia correto e caso isto não se verifique deve corrigir-se o valor. Depois, para verificar se todo o procedimento foi corretamente realizado deve averiguar-se se o valor total da fatura coincide com o debitado pelo fornecedor. Finalmente para terminar a receção de encomendas, separa-se a fatura duplicada da original, sendo que a original é assinada, datada e arquivada na gaveta do respetivo fornecedor para posterior gestão de contabilidade.

Na verificação dos prazos de validade aquando da receção da encomenda no Sifarma 2000® no caso de o Stock ser igual a zero ou no caso do prazo de validade do produto encomendado ser inferior ao do Stock existente deve alterar-se o prazo de validade.

Caso a encomenda seja realizada por telefone é necessário que esta seja criada manualmente no separador “gestão de encomendas” e posteriormente será rececionada tendo por base o mesmo procedimento adotado para a receção de encomendas diárias.

Os produtos que se encontram em falta, ou seja, que foram encomendados, mas não enviados nem faturados, podem ser removidos da encomenda e transferidos para outro distribuidor evitando a rutura de Stock.

Os produtos que se encontram reservados são sinalizados pelo sistema informático na respetiva ficha do utente para o qual foi realizada a reserva, sendo estes armazenados nas gavetas do armário verde podendo ser reservas pagas ou não pagas.

Os produtos são posteriormente armazenados na respetiva localização ou no robot consoante se trate de um produto de linear, de arrumação no armário verde ou de arrumação no robot.

No que diz respeito às matérias-primas para utilização no laboratório, estas devem ser acompanhadas do respetivo boletim de análise e da ficha de segurança e deve ser verificado se estes documentos correspondem ao lote enviado e se as matérias-primas se encontram em conformidade com a Farmacopeia Portuguesa.

Relativamente aos psicotrópicos e estupefacientes, produtos com uma regulamentação estreita, torna-se necessário a adoção de medidas adicionais sendo que a sua receção pode ser confirmada online ou manualmente, dependendo do fornecedor. Caso seja confirmada manualmente, a fatura vem acompanhada por uma requisição de substâncias psicotrópicas e estupefacientes sendo requerido a devolução mensal do duplicado, devidamente carimbado assinado e datado pelo diretor técnico ou pela farmacêutica substituta, ao distribuidor. Para comprovar a sua receção o documento original fica arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos.

Realizei várias receções de encomenda durante o meu estágio que me permitiram concluir que a receção de encomendas é constituída por vários passos que devem ser rigorosamente seguidos e é uma tarefa que deve ser realizada com muita atenção e com sentido de responsabilidade para que seja executada de forma correta.

4.5. Armazenamento

No armazenamento dos medicamentos é necessário ter em consideração as condições que asseguram a boa conservação e estabilidade dos mesmos, devendo ser assegurado o controlo dos parâmetros de temperatura, humidade e luminosidade de forma a respeitar as especificações dos diversos medicamentos. A temperatura e humidade são controladas através de registos obtidos dos termohigrómetros situados no armazém, laboratório, robot e frigorífico. Os registos são impressos e analisados semanalmente e são arquivados por um período de três anos.

Para armazenamento de medicamentos e produtos de saúde no robot deve ser lido o código QR, caso este não exista deve ser lido o código de barras, sendo que no caso de ser impossível a introdução deste último código deve introduzir-se manualmente o CNP. De seguida deve ser verificado se o prazo de validade que surge no ecrã do robot corresponde efetivamente ao prazo de validade do produto a ser introduzido no mesmo, caso contrário este deve ser

corrigido. De seguida os medicamentos são colocados no tapete rolante sendo que a disposição nas baias e prateleiras tem em conta a utilização eficiente do espaço de arrumação. O robot dispensa primeiramente o medicamento solicitado que possua o prazo de validade mais curta tendo em consideração o stock disponível. Habitualmente o armazenamento dos produtos é efetuado pela colaboradora do backoffice podendo, no entanto, ser realizado por todos os outros colaboradores.

Nos lineares o armazenamento dos produtos é realizado tendo em consideração a regra FEFO “first expire, first out” para que o escoamento dos produtos seja realizado de forma eficaz. Para os produtos que não têm um prazo de validade associado particularmente produtos ortopédicos estes são dispostos tendo por base a regra FIFO “first-in, first out” evitando desta forma um elevado tempo de prateleira.

Durante o meu estágio analisei o prazo de validade e a quantidade física dos produtos, sendo que identifiquei produtos para os quais estes parâmetros avaliados não coincidiam com o stock e a prazo de validade registados no sistema informático, pelo que procedi de seguida à correção destes parâmetros. Para além disso, procedi ainda ao armazenamento de vários produtos no robot, no armário verde, onde se encontram a maioria dos produtos que não são adequados ao armazenamento no robot, e nos lineares.

4.6. Controlo dos Prazos de Validade

O prazo de validade de um medicamento diz respeito ao período de tempo durante o qual as características físicas, químicas, microbiológicas, galénicas, terapêuticas e toxicológicas se mantêm inalteráveis, ou mantêm a sua estabilidade dentro dos limites aceitáveis preconizados.

Assim, para que seja garantida a eficácia e segurança dos medicamentos e dos produtos de saúde dispensados ao utente é necessário que exista um controlo rigoroso e eficiente do prazo de validade.

Para os produtos de saúde e medicamentos cujo prazo de validade é inferior a 6 meses, na Farmácia Diamantino, realiza-se todos os meses a criação de uma listagem destes produtos através do SIFARMA. Desta forma, todos os MNSRM são retirados dos locais onde se encontram armazenados, nomeadamente no robot e lineares, sendo colocados nas prateleiras junto da escadaria interior da farmácia, onde não é permitido o acesso aos utentes, estando visível para que os funcionários da farmácia realizem o escoamento dos mesmos. Para além

disso alguns dos produtos são ainda colocados em lineares à entrada da farmácia para que os utentes os possam visualizar e adquirir os produtos beneficiando de um desconto aplicado aos mesmos, com a indicação de que os produtos apresentam um prazo de validade reduzido.

Caso não se verifique o escoamento dos produtos de saúde e medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, e o seu prazo de validade expire em 2 meses, procede-se ao envio dos mesmos, acompanhados de uma nota de devolução ao fornecedor para que estes possam emitir uma nota de crédito ou proceder à troca dos mesmos.

Caso se verifique a remoção de um produto do mercado ou a alteração do CNP, acede-se à ficha do produto e coloca-se a stock mínimo e máximo a zero, para que posteriormente o SIFARMA não assuma o produto numa proposta de encomenda. Para além destas situações, caso sejam emitidas circulares de recolha por parte do INFARMED ou por parte do titular da Autorização de Introdução no Mercado em relação algum medicamento ou a um determinado lote, procede-se de forma semelhante, e caso este exista na farmácia realiza-se a sua devolução.

4.7. Gestão de Devoluções

Em determinados casos, torna-se necessária a devolução ao fornecedor, sendo que os motivos de devolução que podem ser selecionados no programa SIFARMA são: remarcação de PVP, erro no pedido, fora de prazo, embalagem incompleta, produto alterado, embalagem danificada, produto descontinuado, excesso de stock, pedido por engano, validade inferior ao mínimo aceite, erro de aviamento, preço de fatura errado, recolha voluntária por laboratório, recolha obrigatória por infarmed e o motivo “outros”.

Nestes casos, acede-se ao separador “Gestão de devoluções” e é emitida uma nota de devolução em triplicado, sendo que uma cópia é arquivada na farmácia até que se verifique a receção da nota de crédito e as outras são enviadas ao fornecedor, sendo carimbadas e devidamente assinadas, sendo que estas incluem a identificação do produto que se pretende devolver, o motivo da devolução, a quantidade, a identificação da farmácia, o fornecedor e o número da nota de devolução.

De seguida, caso o fornecedor aceite a devolução, pode emitir uma nota de crédito ou proceder à troca do produto. Se não aceitar a devolução, o valor do produto é contabilizado nas “quebras” da contabilidade anual da farmácia.

No caso particular dos estupefacientes e psicotrópicos, estes são enviados e rececionados separadamente dos outros produtos.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico deve ser capaz de realizar a avaliação e identificação de efeitos adversos provocados pelos medicamentos uma vez que é um profissional de saúde que possui conhecimentos técnicos e científicos relacionados com o medicamento, de forma a assegurar a segurança do doente e contribuir para a sua qualidade de vida, procurando sempre a promoção de um uso eficaz e racional dos medicamentos.

“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a proteção da dignidade, direitos fundamentais e bem-estar da pessoa em contexto de saúde”, de acordo com artigo 4º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, pelo que todas as atividades farmacêuticas devem ser realizadas tendo sempre em consideração o bem-estar do doente. Na Farmácia Diamantino, prima-se sempre por um atendimento com qualidade e que satisfaça todas as necessidades do utente.(6)

Assim, todos os farmacêuticos na Farmácia Diamantino exercem as suas atividades com vista à promoção da saúde e bem-estar do utente bem como de todo o cidadão e promovem o acesso a um tratamento eficaz, seguro e de qualidade, tal como se encontra descrito no artigo 8º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, nomeadamente: “O Farmacêutico tem como principal dever contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, em particular, no contexto de saúde, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança”. (6)

Para além disso, de acordo com o artigo 5º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos: “No exercício da sua profissão, o Farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, bem como os deveres éticos de a exercer com a maior honestidade, integridade, diligência, rigor científico, zelo e competência e de contribuir para a concretização dos objetivos da política de saúde”. (6)

O farmacêutico assume um papel muito importante no aconselhamento farmacoterapêutico, sendo considerado o elo de ligação entre o médico e o utente na dispensa de medicamentos prescritos, sendo muito importante a prestação de serviços de qualidade e uma boa

comunicação, devendo existir uma adaptação da linguagem de acordo com a idade e nível sociocultural.

Quando o farmacêutico realiza o atendimento deve ter em consideração se o utente, tem conhecimento da utilidade do medicamento, da posologia, da via e modo de administração bem como da duração da terapêutica, mesmo no caso da terapêutica crónica, permitindo assim ao farmacêutico verificar se o utente segue a posologia dos medicamentos e se apresenta dúvidas relacionadas com os mesmos. Para além disso, o farmacêutico deve transmitir informações relativas às possíveis interações, contraindicações ou efeitos secundários dos medicamentos indicando as condições ideais de armazenamento no domicílio, como por exemplo no caso das insulinas (na Farmácia Diamantino, os farmacêuticos têm sempre o cuidado de relembrar o utente que estas devem ser armazenados no frigorífico entre 2º e 8º C).

Alguns dos exemplos de aconselhamento que prestei durante o atendimento que realizei foram: o da dispensa de preparações extemporâneas de suspensões orais de amoxicilina com ácido clavulânico sendo que recomendei à pessoa que agitasse o frasco antes de o usar e que o guardasse no frigorífico, relativamente aos anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno ou o diclofenac, aconselhei a toma dos mesmos após uma refeição, visto que, como são inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase, existe a possibilidade destes causarem irritação da mucosa gástrica.

De acordo com o artigo 15º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o sigilo profissional é outro dos princípios que deve ser obrigatoriamente valorizado na interação entre o farmacêutico e o utente.(6)

5.1. Farmacovigilância

A Farmacovigilância permite a avaliação da segurança dos medicamentos após a sua comercialização e engloba as seguintes atividades: deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos.(7)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância é atualmente constituído por dez Unidades de Farmacovigilância (UF) disseminadas por todo o território nacional.(7)

Estas unidades promovem, rececionam e avaliam as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) que se verificam em áreas geográficas que se encontram dentro do seu domínio de responsabilidade. (7)

Para além dos profissionais de saúde, os utentes, cuidadores e familiares podem notificar qualquer suspeita de reação adversa, sendo muito importante a notificação das mesmas. Assim, torna-se importante ter conhecimento da noção de reação adversa a um medicamento, sendo que esta é considerada como sendo “qualquer efeito indesejável ou resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos”.(7) Determinadas reações adversas podem apenas manifestar-se tardiamente e se forem raras, podem não ser identificadas durante os ensaios clínicos, podendo apenas ser identificadas após a comercialização quando a população alvo também já é mais abrangente. A notificação tem um papel muito relevante permitindo tornar os medicamentos mais seguros contribuindo desta forma para a proteção dos doentes e da saúde pública.

Caso seja identificada uma reação adversa que possivelmente se deva à toma de um medicamento, preenche-se um formulário no portal RAM no site do INFARMED inserindo as seguintes informações: descrição da reação adversa, evolução da reação, critério de gravidade, data de início e data de fim, duração da reação, causalidade e tratamento da reação adversa, medicamento, lote, posologia, via de administração, indicação terapêutica, forma farmacêutica, medicamento concomitante, entre outras informações.

O farmacêutico enquanto profissional de saúde com quem o utente contacta frequentemente deve ter uma intervenção proativa junto do utente, procurando saber se a medicação está a ser eficaz ou se pelo contrário o utente tem algo a relatar que pense que possa estar relacionado com a toma da medicação.

Durante o meu período de estágio foi detetada uma situação em qua a utente referiu que sentia a cabeça “tonta” e que via tudo “à roda” quando se encontrava a tomar uma medicação com indicação terapêutica para a dislipidemia, nomeadamente o colroset que consiste na associação das seguinte substâncias ativas rosuvastatina e ezetimiba, tendo realizado a submissão da notificação de reação adversa no portal RAM (Anexo IV).

5.2. VALORMED

A VALORMED, constituída em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que é responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias, e de medicamentos fora de uso de origem doméstica através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM). Este sistema de gestão, para este tipo de resíduos, possibilita a implementação de um sistema autónomo de recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, permitindo um processo seguro de recolha e tratamento, possibilitando a proteção do ambiente e promoção da saúde pública.(8)

Esta sociedade é constituída pelos seguintes elementos: a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), a Associação Nacional de Farmácias (ANF), a Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos (GROQUIFAR) e a Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA).(8)

Nos contentores VALORMED podem ser depositados medicamentos que se encontram fora de uso bem como os que se encontram fora de prazo de validade, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas e também os acessórios como colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas, cânulas entre outros.

Quando os contentores se encontram cheios, são entregues aos distribuidores de medicamentos, sendo transportados até às suas instalações e conservados em contentores estanques. Quando se alcança um determinado limite de armazenamento, estes são transportados para um Centro de Triagem por um operador de gestão de resíduos.

Posteriormente, verifica-se a separação e classificação dos resíduos no centro de triagem, para que possam ser entregues a gestores de resíduos autorizados que são responsáveis pela reciclagem do papel, cartão, plástico e vidro e incineração dos restantes resíduos de forma segura, ou seja, dos restos de medicamentos.

Assim, na Farmácia Diamantino existe na área de atendimento, um contentor da VALORMED, de fácil acesso e que se encontra bem visível, sendo que quando este se encontra totalmente cheio, não ultrapassando os 9 Kg de peso, é selado e substituído por um novo. Posteriormente, no SIFARMA na opção “recolha de VALORMED”, lê-se o código de barras existente na face lateral do contentor, para introduzir o número de série e seleciona-se o fornecedor responsável pela sua recolha, que na farmácia em causa é a OCP, sendo de seguida assinado pelo farmacêutico que o selou.

O farmacêutico assume uma grande relevância na promoção da entrega e medicamentos ou produtos de saúde fora de prazo de validade e fora de uso por parte da comunidade, sendo que na Farmácia Diamantino é realizada uma grande divulgação desta iniciativa e existe uma boa adesão por parte dos utentes.

No decorrer do meu estágio, realizei várias vezes a selagem dos contentores e tive a oportunidade de ver a recolha destes contentores por parte da OCP Portugal.

6. Dispensa de Medicamentos

Segundo o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto definição de medicamento é a seguinte: “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”.(9)

A dispensa de medicamentos é uma das principais funções que o farmacêutico realiza numa farmácia comunitária, sendo uma atividade de extrema importância e responsabilidade. Assim, o farmacêutico deve dispensar os medicamentos transmitindo sempre a informação relativa aos mesmos de forma correta e adequada ao nível sociocultural do utente, de forma promover o uso correto do medicamento, esclarecendo qualquer dúvida que o doente possua. O farmacêutico deve ainda estar atento de forma que possa detetar possíveis problemas relacionados com os medicamentos e prevenir possíveis resultados negativos associados à medicação.

A prescrição e a dispensa de medicamentos encontram-se reguladas pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. (10)

De acordo com o artigo 113º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, quanto à dispensa ao público os medicamentos são classificados em MSRM e em MNSRM. (9)Os MSRM podem ainda ser classificados como: medicamentos de receita renovável, especial ou restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. O artigo 115º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, alterado pelo Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 setembro, refere que o INFARMED, I.P., tem a possibilidade de proceder à autorização da reclassificação de medicamentos sujeitos a receita médica em medicamentos não sujeitos a

receita médica dependentes de dispensa exclusiva em farmácia, tendo em consideração o seu perfil de segurança ou as suas indicações terapêuticas, podendo estes ser dispensados pelo farmacêutico respeitando os protocolos de dispensa. (9,11)

6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com o artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, os medicamentos encontram-se sujeitos a receita médica quando cumprem uma das seguintes condições:

- “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja, atividade ou reações adversas seja, indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica”. (9)

Na Farmácia Diamantino os MSRM dispensados são maioritariamente medicamentos genéricos pertencentes às seguintes classes terapêuticas: anti-hipertensores, antidiabéticos orais e antilipídicos.

6.1.1. Prescrição Médica e Validação

A prescrição eletrónica pode ser dividida em 2 grupos: prescrição eletrónica desmaterializada, sem papel, à qual se acede recorrendo apenas a equipamentos eletrónicos e a prescrição eletrónica materializada, ou seja, disponível em papel. (10)

De acordo com o artigo 8º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, alterado pelo Artigo 2.º da Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro, a prescrição de medicamentos pode ser realizada manualmente nas seguintes situações excecionais: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês. (10,12)

De acordo com o artigo 5.º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho alterado pelo Artigo 2.º da Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro e alterado pelo Artigo 2.º da Portaria n.º 138/2016 de 13 de maio, relativamente à receita manual ou materializada, os medicamentos têm de ser dispensados de uma só vez e não podem ser prescritos mais do que quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos na mesma prescrição. No máximo, apenas podem ser prescritas duas embalagens por medicamento, exceto medicamentos que se apresentem sob forma de embalagem unitária, em que podem ser prescritos até quatro embalagens do mesmo medicamento. (10,12,13)

O farmacêutico deve validar a receita antes da sua dispensa, sendo que antes da cedência da medicação deve verificar alguns dos parâmetros que devem estar presentes, tais como:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor, incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Nome e número de utente;
- Entidade financeira responsável, , acordo internacional e sigla do país, quando aplicável.(10)

Quando a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, deve constar na receita a letra “R” junto dos dados do utente. Se a prescrição se destinar a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da patologia, deve constar na receita a letra “O” junto dos dados do utente, para além disso é obrigatório a menção ao despacho que consagra o respetivo regime no campo da receita relativo à designação do medicamento. (10)

No caso de a prescrição ser materializada deve ainda validar-se se apresenta os seguintes aspetos:

- Denominação comum internacional da substância ativa;
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;
- Se aplicável, denominação comercial do medicamento;
- Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável;
- Data de prescrição;
- Assinatura autógrafa do prescriptor. (10)

A data de prescrição permite inferir a validade da receita, sendo que no caso das receitas materializadas e manuais a validade é de 30 dias. No caso das receitas renováveis ou linhas de prescrição de um medicamento de tratamento prolongado a validade poderá ir até 1 ano.

A receita manual só é válida se incluir também os elementos seguintes:

- Se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição;
- Vinheta identificativa do médico prescriptor;
- Identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor;
- Identificação da exceção que conduziu à prescrição por via manual. (10)

Caso o médico não especifique o tamanho da embalagem deve dispensar-se a embalagem mais pequena que se encontra comercializada.

Deve ainda ter-se em consideração que a receita manual não pode conter: rasuras, caligrafias diferentes ou cores de caneta diferentes. Caso existam rasuras, tem de existir uma rubrica do médico para que a receita possa ser validada.

Quando surgem dúvidas relativamente às prescrições o farmacêutico apresenta a possibilidade de as esclarecer com outro farmacêutico ou ainda de contactar o médico.

De acordo com o artigo 17º da Portaria n.º 224/2015, de 27 julho, Alterado pelo Artigo 2.º da Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro, o farmacêutico deve informar o utente acerca do preço mais baixo do medicamento prescrito após a validação das receitas, sendo que a farmácia deve possuir no seu stock pelo menos três medicamentos com a mesma substância, dosagem e forma farmacêutica de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. Assim, o farmacêutico deve dispensar o medicamento mais barato caso o utente não opte por outro medicamento. (10,12)

Na Farmácia Diamantino, a maioria dos utentes são clientes habituais, pelo que o farmacêutico normalmente consulta o histórico do utente através do programa SIFARMA, para ter acesso aos medicamentos que este toma habitualmente. No entanto, são sempre respeitadas as opções do utente e confirmada a medicação com o mesmo.

6.1.2. Processamento Informático da Receita Médica

Antes de ceder a medicação é necessário avaliar se a receita é válida, pelo que é imprescindível conhecer a regulamentação relativa à prescrição e dispensa de medicação bem como as informações que devem ser incluídas na receita.

Desta forma, verifica-se a prescrição de receitas por denominação comum internacional e a sua representação através de um código nacional para a prescrição eletrónica de medicamentos que inclui todos os medicamentos do mesmo grupo homogéneo que podem ser dispensados ao utente.

Relativamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, a dispensa da medicação só pode ser efetuada quando se possui os seguintes elementos: número da receita, código de acesso e de dispensa. No caso de se verificar o exercício do direito de opção relativo a um medicamento de uma linha de prescrição cujo PVP seja superior ao quinto mais barato é ainda necessário ter acesso ao código de opção. Nestes casos, os utentes possuem uma mensagem de texto no telemóvel com os códigos que são posteriormente digitados manualmente. Nas receitas eletrónicas, os medicamentos ou os produtos prescritos podem ser adquiridos em diferentes linhas de prescrição e em farmácias diferentes, sendo que o utente não necessita de levantar todos os medicamentos simultaneamente, podendo recorrer novamente à farmácia quando necessitar de levantar os restantes.

No que diz respeito às receitas manuais ou em situações em que o processamento da receita deva ser efetuado manualmente, todos os medicamentos são introduzidos manualmente, bem como as dosagens e tamanho das embalagens e verifica-se a leitura ótica do número da receita, local de prescrição e código do médico prescriptor bem como a introdução do código informático referente ao plano da entidade que participa. Antes do término do atendimento, verifica-se a impressão informática no verso da receita dos seguintes elementos: número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras, quantidade fornecida, preço total de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente em valor, por medicamento e respetivo total, participação do Estado em valor, por medicamento e respetivo total e data da dispensa.

De seguida, é solicitada a assinatura por parte do utente, para que possa existir uma forma de comprovar que os medicamentos foram dispensados, e de seguida o profissional de saúde deve datar, assinar e carimbar o documento, sendo este posteriormente arquivado numa gaveta atrás do balcão, destinada ao arquivo deste tipo de documentos.

No momento da dispensa, deve verificar-se por parte do farmacêutico a transmissão de toda a informação verbal e escrita para que possa verificar-se uma utilização correta da medicação. Na Farmácia Diamantino, transmite-se toda a informação relativa aos medicamentos verbalmente e são impressas etiquetas autocolantes, que incluem o nome e contacto telefónico da farmácia, data de dispensa, nome do medicamento e posologia indicada. Se o utente possuir ficha de acompanhamento, consta também na etiqueta o nome do utente. Além disso, é ainda possível adicionar pictogramas para os utentes que não saibam ler.

6.1.3. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Existe um controlo mais rigoroso, quando se refere aos medicamentos que possuam substâncias consideradas como estupefacientes e psicotrópicos, uma vez que estas substâncias possuem ação ao nível do sistema nervoso central podendo atuar como depressores ou estimulantes, conduzir ao desenvolvimento de dependência física, dependência psíquica, tolerância e sintomas de privação.

De acordo com o artigo 117º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estes medicamentos estão sujeitos a receita médica especial, devendo ser prescritos separadamente dos restantes medicamentos, quando a receita é materializada ou manual. (9)

No momento da dispensa, os produtos considerados psicotrópicos ou estupefacientes são identificados pelo sistema informático Sifarma 2000® surgindo um formulário eletrónico de preenchimento obrigatório.

De acordo o artigo 19º da portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, na dispensa de medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas, que se encontram compreendidas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, bem como qualquer das substâncias que se encontram referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, na farmácia é necessário o registo informático das seguintes informações: “a identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, a data de nascimento, e o número e a data de validade do bilhete de identidade ou da carta de condução, número do cartão de cidadão, ou ainda, no caso de estrangeiros, do passaporte; a identificação da prescrição através do número de prescrição; a identificação da farmácia; e a identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo, a quantidade dispensada e a data de dispensa”. (10,14,15)

Após o preenchimento de todos os campos, ocorre o término da venda à qual é atribuída, informaticamente, um número sequencial de registo que fica impresso num recibo comprovativo da venda do psicotrópico ou estupefaciente, sendo este arquivado num dossier na farmácia.

De acordo com o artigo 20.º da portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, no caso da prescrição destas substâncias por receita manual, deve verificar-se o envio por parte da farmácia ao INFARMED da fotocópia da receita até ao dia 8 de cada mês bem como o registo de Entradas e Registo de Saídas do mês anterior. Anualmente até 8 de janeiro a farmácia deve enviar o Mapa Balanço de Entradas e Saídas relativo ao ano anterior. Até 31 de janeiro a farmácia deve enviar o Mapa Balanço de Entradas e Saídas de Benzodiazepinas do ano anterior.(10)

6.1.4. Regime de Participações

O valor pago pelos utentes relativamente aos medicamentos comparticipados diz respeito à diferença entre o PVP e o valor da comparticipação, suportado pelo organismo de comparticipação, responsável por reembolsar a farmácia, mais tarde.

São vários os regimes de comparticipação que permitem ao utente dispensar menos dinheiro por um determinado medicamento, desde que estejam devidamente identificados na receita médica. O farmacêutico deve saber identificá-los e inseri-los corretamente no sistema informático, de modo a que seja calculado o valor correto a pagar pelo utente e a que se verifique a restituição do restante valor à farmácia pela entidade responsável pela comparticipação.

O Serviço Nacional de Saúde abrange todos os cidadãos portugueses, mas existem outros organismos que estabelecem regimes de comparticipação especiais e que podem ser complementares à comparticipação do Serviço Nacional de Saúde, nomeadamente: bancários, trabalhadores dos Correios de Portugal, entre outros.

Quem beneficia destes subsistemas deve apresentar obrigatoriamente o cartão que possui, e caso se trate de receitas manuais deve ser tirada uma fotocópia da receita onde também é impresso o documento de faturação. A receita original é enviada para o Serviço Nacional de Saúde, sendo que a cópia é enviada para a entidade complementar de comparticipação.

Relativamente às doenças crónicas (Lúpus, Paramiloidose, Hemofilia, entre outras), quando vem devidamente mencionada a portaria/despacho relativa à devida doença, existe uma participação especial dos medicamentos.

6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e Automedicação

Os MNSRM são medicamentos que podem ser dispensados ao utente sem necessidade de apresentação por parte deste de uma prescrição médica. (9) Sendo que geralmente estes medicamentos são aconselhados pelo farmacêutico. Deve ter-se em consideração os seguintes aspetos: seleção do princípio ativo, dosagem, duração do tratamento, frequência de administração e forma farmacêutica. A escolha é afetada por diversos fatores nomeadamente: a situação fisiológica do doente, problemas de saúde já diagnosticados, alergias medicamentosas e toma de medicamentos concomitantes. (9)

Tal como já mencionado anteriormente, o Grupo Holon disponibiliza diversos protocolos de intervenção farmacêutica, relacionados com diversos problemas de saúde, constipação, tosse, higiene íntima, entre outros que apresentam medidas não farmacológicas, de aconselhamento e de referenciação médica. Antes de iniciar o atendimento, tive a oportunidade de ler e esclarecer todas as dúvidas relacionadas com os mesmos.

Na Farmácia Diamantino, no início do meu estágio, os MNSRM mais dispensados foram essencialmente xaropes para a tosse, antigripais, descongestionantes nasais, analgésicos, anti-inflamatórios, laxantes, antidiarreicos e anti-histamínicos.

Ao nível do aconselhamento ao balcão, tive a oportunidade de aplicar os protocolos de aconselhamento e de dispensar MNSRM, sendo que durante o meu estágio foi-me solicitado aconselhamento por um utente relativamente à dor de garganta e garganta inflamada. Desta forma realizei as seguintes questões ao utente: há quanto tempo tinha estes sintomas, se era fumador, se tinha alguma patologia crónica, se já tinha adotado alguma medida terapêutica, que tipo de medicação se encontrava a fazer e se era diabético. O senhor em questão apresentava estes sintomas há cerca de 3 dias, não era fumador, não tinha nenhuma patologia crónica, ainda não tinha tomado qualquer medicamento para estes sintomas e não era asmático nem diabético.

Após análise da medicação que este se encontrava a realizar aconselhei um MNSRM nomeadamente o Strepfen mel e limão[®] (8,75 mg pastilhas flurbiprofeno) que é adequado em situações de dor de garganta e garganta inflamada, tendo ainda sugerido a adoção de

medidas não farmacológicas nomeadamente o aumento da ingestão de líquidos, evitar alimentos que favorecem o refluxo (ex.: citrinos, tomate, condimentos picantes, chocolate) sobretudo nas 2 horas que antecedem o deitar, evitar a ingestão de bebidas alcoólicas, com gás ou cafeína, evitar ambientes poluídos e evitar esforçar a voz. Informei ainda o utente que caso após a toma do medicamento, os sintomas continuassem a manifestar-se, deveria consultar um médico.

De acordo com o Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, a automedicação é definida como “a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”.(16)

Uma das vantagens da aquisição de MNSRM é o facto de o utente beneficiar de um acesso mais rápido ao medicamento, sem obrigatoriedade de consulta médica prévia. No entanto, a automedicação também apresenta desvantagens, uma vez que pode mascarar sintomas de patologias graves, atrasar o diagnóstico e o tratamento podendo ainda potenciar interações medicamentosas, pelo que o farmacêutico deve estar sempre atento e avaliar cada situação individualmente, referenciando para o médico sempre que considere necessário.

Para que o farmacêutico realize uma avaliação mais completa deve ter em consideração aspetos como: sinais e sintomas, duração dos mesmos, medidas terapêuticas já adotadas, presença de doença crónica e medicação habitual.

7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Ao longo de todo o meu estágio procurei conhecer todos os produtos existentes na farmácia para poder realizar um aconselhamento adequado. A Farmácia Diamantino abrange várias áreas, sendo que irei abordar nos próximos pontos os produtos disponíveis em cada secção.

7.1. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

A regulação dos medicamentos de uso veterinário é realizada pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro, o medicamento veterinário 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”.(17,18)

Durante o meu estágio constatei que os produtos mais procurados pelos utentes na Farmácia Diamantino são os desparasitantes externos, nomeadamente o Advantix® e Frontline® e os desparasitantes internos, nomeadamente o Strongid®.

A farmácia Diamantino possui vários medicamentos e produtos de uso veterinário. De forma a esclarecer potenciais dúvidas relacionadas com estes produtos, é possível consultar alguns panfletos e folhetos com informação relativa a medicamentos e produtos de uso veterinário.

7.2. Medicamentos e Produtos Homeopáticos

De acordo com o INFARMED, “um medicamento homeopático é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas stocks ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, na farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado Membro, e que pode conter vários princípios”.(19)

A homeopatia assenta em três princípios essenciais: princípio da similitude, princípio da infinitesimalidade e princípio da globalidade.(20)

O princípio da similitude defende que um medicamento causa num indivíduo saudável sintomas semelhantes aos que um indivíduo doente possui. De acordo com o princípio da infinitesimalidade o medicamento é usado em doses infinitesimais, encontrando-se muito diluído e de acordo com o princípio da globalidade a homeopatia defende a ideia de que o organismo humano é constituído por sistemas cujo funcionamento correto depende de uma interligação e de um bom funcionamento de todos os sistemas individualmente.(20)

A Farmácia Diamantino, possui uma baixa disponibilidade de homeopáticos, uma vez que a procura de medicamentos homeopáticos é muito reduzida, sendo de destacar a existência de produtos homeopáticos com as seguintes finalidades: constipações e gripe, tosse e ansiedade.

7.3. Dispositivos Médicos

De acordo com o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é considerado como sendo: “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção.”(21)

Os dispositivos médicos encontram-se abrangidos pela Diretiva n.º 93/42/CEE, a qual foi transposta para a lei nacional pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, estando divididos em quatro classes de risco tendo em consideração a vulnerabilidade do corpo humano e os potenciais riscos associados à conceção técnica e ao fabrico. A classificação é atribuída pelos seus fabricantes, sendo realizada da seguinte forma: os dispositivos médicos de classe I são considerados de baixo risco, os dispositivos médicos de classe IIa são de médio risco, os dispositivos médicos classe IIb são de médio risco e os dispositivos médicos classe III são de alto risco.(21,22)

Esta classificação é baseada em quatro aspetos: a duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto prazo e longo prazo), a invasibilidade do corpo humano, a anatomia afetada pela utilização e os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico.(23)

Na Farmácia Diamantino existem vários dispositivos médicos, sendo que durante o meu estágio verifiquei que foram dispensados principalmente os seguintes: termómetros, material de penso, testes de gravidez, luvas e seringas.

7.4. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

De acordo com o artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro, os alimentos dietéticos, destinados a fins medicinais específicos, são definidos como “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.”(24)

Estes produtos são utilizados em fins medicinais específicos sob indicação médica, nomeadamente: situações de de doença oncológica, de doença do trato gastrointestinal, geriatria, entre outros.

Na Farmácia Diamantino é possível encontrar produtos dietéticos para alimentação especial da linha da Nestlé Health Science® direcionados para a população geriátrica, nomeadamente a gama Meritene® e em situações de falta de apetite, cansaço, fraqueza ou perda de peso involuntária a farmácia dispõe ainda da gama Resource®.

7.5. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais

A fitoterapia baseia-se na ação natural das plantas possuindo várias indicações: fadiga física e mental, distúrbios gastrointestinais, problemas digestivos, emagrecimento, entre outros.

De acordo com o artigo 3º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho e alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de agosto, os suplementos alimentares são definidos como “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. (25–27)

Os suplementos alimentares são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária.

Na Farmácia Diamantino existem vários suplementos alimentares, o grupo direcionado para a promoção de um sono reparador é um dos mais solicitados pelos utentes, existindo alguns mais destinados para a dificuldade em adormecer, outros mais indicados na diminuição dos despertares noturnos contribuindo para a manutenção do sono e outros que apresentam dupla ação. O Valdispert Noite Total® é um dos produtos que possui esta dupla ação.

7.6. Produtos Dietéticos Infantis

Deve optar-se preferencialmente pelo leite materno uma vez que a amamentação possui várias vantagens, nomeadamente: quantidade ideal de vitaminas, proteínas e gordura, fácil digestão, temperatura adequada, existindo estudos que defendem que o leite materno previne obesidade, diabetes e infeções. Contudo, quando não é possível a amamentação do bebé por parte da mãe, pode recorrer-se a produtos dietéticos infantis.

A Farmácia Diamantino possui vários produtos dietéticos infantis. A idade do bebé é fundamental para a escolha do leite, dividindo-se os produtos de acordo com os seguintes intervalos de idades: desde o nascimento, a partir dos 6 meses, a partir dos 12 meses e a partir dos 24 meses.

Existem várias categorias de leites, nomeadamente para lactentes, leites de transição, leites de crescimento, fórmulas especiais sem lactose, anti-regurgitantes (AR), hipoalergénicos (HA) e para a obstipação ligeira (Confort).

A partir dos 4 meses pode começar-se a introduzir uma alimentação sólida, para garantir que o bebé tem acesso aos nutrientes imprescindíveis nesta fase de crescimento. Assim, pode recorrer-se à alimentação com boiões de frutas, farinhas infantis que podem ser lácteas ou não lácteas, isto é, preparadas com leite ou água respetivamente.

7.7. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

De acordo com o Artigo 2º do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, o produto cosmético encontra-se definido como “qualquer substância ou preparação 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 aspecto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. (28,29)

A Farmácia Diamantino apresenta 10 lineares exclusivamente dedicados ao armazenamento dos produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene. Sendo que existe uma constante inovação dos produtos desta área, pelo que o farmacêutico deve manter-se atualizado e conhecer os produtos que vão chegando à farmácia para prestar um aconselhamento de qualidade. As formações das conselheiras de dermocosmética são muito importantes para estar sempre a par de todas as gamas existentes.

As marcas mais procuradas pelos utentes durante o meu estágio foram: Caudalie®, Lierac® e Avène® nomeadamente os produtos destinados à aplicação facial.

8. Serviços

Na Farmácia Diamantino são prestados vários serviços nomeadamente: serviço de seguimento farmacoterapêutico, serviço check saúde, serviço do pé diabético, serviço de nutrição, serviço de dermofarmácia e de administração de vacinas e injetáveis.

8.1. Serviço de Seguimento Farmacoterapêutico

O objetivo da terapêutica medicamentosa é promover a qualidade de vida dos doentes, procurando a cura da doença ou procurando diminuir os sintomas associados e controlar as consequências das patologias, no entanto esta pode não ser eficaz para a situação em causa ou pode até não ser segura quando se tem em consideração as interações medicamentosas que podem surgir aquando da polimedicação.

Este serviço enfatiza a importância do papel farmacêutico enquanto especialista do medicamento, permitindo que este conhecimento especializado se reflita na melhoria do estado de saúde e qualidade de vida do utente.

Assim, através do seguimento farmacoterapêutico é possível fazer uma revisão de todos os medicamentos que o utente se encontra a tomar, podendo ser identificadas duplicações de medicamentos, interações, efeitos adversos ou ineficácia do tratamento. Sendo que o farmacêutico irá aconselhar o utente de forma personalizada de forma a resolver estes problemas e caso seja necessário referenciar o utente para consulta médica. Este serviço

profissional permite detetar problemas relacionados com medicamentos bem como prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação. Para que sejam alcançados melhores resultados, é necessário um compromisso entre o farmacêutico e o utente para que o serviço possa ser realizado um serviço de modo contínuo.

Este serviço é muito importante para indivíduos que se encontrem nas seguintes situações: idade superior a 65 anos, possuam várias patologias não controladas, polimedicação com a toma concomitante de pelo menos 4 medicamentos, apresentem dificuldade em gerir os seus medicamentos, tenham tido alta hospitalar no último mês e possuam alterações frequentes na terapêutica.

Este serviço consiste na realização de entrevistas sucessivas sendo recolhida informação relevante relativa ao doente, aos profissionais de saúde que acompanham o utente, às patologias, à medicação (saco dos medicamentos) bem como ao estilo de vida praticado.

Este acompanhamento é demorado uma vez que a maior parte dos problemas relacionados com a medicação são complexos, sendo de difícil resolução. O seguimento farmacoterapêutico é realizado pela Dra. Natália, que me permitiu assistir a consultas farmacêuticas e compreender a importância das mesmas.

Neste serviço são ainda determinados os parâmetros fisiológicos e bioquímicos adequados, tendo por base as patologias apresentadas pelo utente. Tal como estudado durante o meu percurso académico, caso sejam encontradas situações de duplicação, omissão ou interação medicamentosa existe a possibilidade de escrever e enviar ao médico uma carta, que descreve os problemas relacionados com a medicação detetados, solicitando-se uma avaliação do utente por parte do médico. Caso se revele necessário e respeitando o interesse do utente, pode aconselhar-se ao utente serviços disponíveis na farmácia, sendo que todos estes serviços em conjunto visam promover a saúde, bem-estar e qualidade de vida do utente, estando todos interligados entre si.

São ainda solicitados os dados pessoais do utente com assinatura do consentimento informado pelo próprio.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a consultas farmacêuticas, que permitiam fazer um seguimento farmacoterapêutico de utentes polimedicados e com

patologias crónicas, sendo estas frequentadas principalmente por doentes com hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca e dislipidemia.

Na minha opinião, as consultas farmacêuticas permitiram aperceber-me do quão importante é o papel do farmacêutico na resolução dos problemas relacionados com a medicação, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos utentes. Considero ainda que o seguimento farmacoterapêutico reflete a importância da profissão farmacêutica, tendo vindo a assumir um papel preponderante na farmácia comunitária.

8.2. Serviço Checksaúde

No serviço checksaúde é possível realizar a avaliação da pressão arterial e de diversos parâmetros bioquímicos, nomeadamente: perfil lipídico (triglicéridos, colesterol HDL e colesterol total), glicémia, ácido úrico e hemoglobina no aparelho CR3000®. Também é possível avaliar o international normalized ratio (INR).

Estas avaliações são realizadas num gabinete que permite assegurar a privacidade do utente e que contém todo o material necessário.

No meu estágio foi-me realizada uma formação relativa ao funcionamento dos aparelhos que me permitiu realizar estes mesmos testes de forma correta e autónoma.

Após ter conhecimento do resultado é realizado um aconselhamento ao utente, sugerindo a adoção de medidas não farmacológicas e caso exista necessidade pode encaminhar-se o utente para um serviço de acompanhamento, tal como o serviço de acompanhamento farmacoterapêutico (um parâmetro descompensado pode estar relacionado com um PRM, falta de adesão, falta de efetividade entre outras causas), o serviço do pé diabético, o serviço de nutrição e o serviço de dermofarmácia, podendo ainda ser necessário referenciar o utente para o seu médico.

Para além disso, verifica-se ainda a comunicação dos resultados ao utente e o seu registo no cartão de registo do doente e na ficha de acompanhamento, recorrendo ao sistema informático.

8.2.1. Medição da Pressão Arterial

Estima-se que em Portugal a prevalência de hipertensão arterial na população adulta seja de aproximadamente 42,6%. Sendo que menos de metade dos doentes com hipertensão arterial, se encontram medicados com fármacos anti-hipertensores e apenas 11,2% estão controlados.(30)

Na Farmácia Diamantino, a medição da pressão arterial é um serviço muito solicitado e gratuito. A avaliação da pressão arterial é realizada através de um aparelho automático, que permite obter os valores de pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca.

Antes da avaliação da pressão arterial, é necessário perguntar ao utente se bebeu café ou outra bebida estimulante, se realizou algum tipo de exercício físico ou se fumou na última meia hora, uma vez que estes fatores podem afetar os resultados. Caso o utente tenha realizado exercício físico recentemente deve solicitar-se ao utente que repouse pelos menos durante 5 minutos antes da avaliação da pressão arterial.

O doente deve encontrar-se sentado numa cadeira com a coluna devidamente apoiada, com o braço exposto e apoiada na mesa à altura do peito e não falar durante a medição.

Durante o meu estágio, avalei a pressão arterial a uma senhora que apresentava valores fora do intervalo de referência. Foi feita a determinação da pressão arterial em diversas ocasiões e registaram-se os valores obtidos num cartão devidamente identificado. Quando a utente apresentou os valores registados ao médico, este alterou a medicação da utente, e após alteração da medicação os valores da pressão arterial avaliados ficaram normalizados. A medição da pressão arterial na farmácia desempenhou um papel importante no controlo dos valores da pressão arterial apresentados pela utente em questão.

O farmacêutico deve recomendar a adoção de estilos de vida saudáveis nomeadamente alimentação saudável, redução do consumo de álcool, controlo do peso, atividade física regular, cessação tabágica e consulta de nutrição sempre que tal seja importante para o utente em questão. Para além disso pode ainda transmitir informação relativa às doenças cardiovasculares e fatores de risco, recomendar a medição regular da pressão arterial, avaliar e promover a adesão à terapêutica e caso seja necessário encaminhar para o médico.

8.2.2. Glicémia, Perfil Lipídico total, Ácido Úrico, Hemoglobina e INR

A medição da glicémia é também muito solicitada pelos utentes, assim como a medição do colesterol total. A medição da glicémia, perfil lipídico, ácido úrico, e hemoglobina são feitas no aparelho CR3000® utilizando cuvetes, enzimas e capilares adequados e específicos para cada teste. O perfil lipídico inclui a medição do colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos e o cálculo automático pelo aparelho do colesterol LDL. Após o aconselhamento adequado ao utente, registava também os valores determinados na ficha de acompanhamento do doente no programa Sifarma 2000 e num cartão de registo que oferecia ao utente para que se possa acompanhar a evolução dos parâmetros.

Após registo, o profissional de saúde procede ao aconselhamento tendo em conta a análise dos resultados, baseada nos valores de referência e na história clínica do utente. O aconselhamento consiste na promoção da adesão à terapêutica, no aconselhamento de medidas não farmacológicas, e na referenciação (se pertinente) para consulta médica ou para serviços de acompanhamento, como a consulta do pé diabético.

8.3. Serviço da Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

O serviço PIM destina-se a utentes que apresentem um regime terapêutico complexo, tenham dificuldades na gestão da terapêutica, tomem medicação para patologias crónicas, se encontrem em situação de polimedicação e que apresentem fatores característicos que são preponderantes para o recrutamento para este serviço por parte do farmacêutico nomeadamente dificuldades cognitivas ligeiras, limitações físicas, incluindo dificuldades na manipulação dos medicamentos, autonomia reduzida nas atividades diárias e não-adesão à terapêutica.

O recrutamento e aconselhamento relativo ao serviço PIM é realizado na Farmácia Diamantino e a preparação dos PIM está centralizada na Farmácia Pedroso, que possui o equipamento e material para a preparação dos mesmos, sendo que para cada utente pode ser feita a preparação da medicação até um mês.

Desta forma, para que este serviço possa ser realizado de forma correta é realizada uma consulta farmacêutica com o utente ou indivíduo responsável pelo mesmo, sendo preenchida uma ficha com os dados do indivíduo a quem o serviço PIM é dirigido, sendo realizada uma avaliação que engloba diversos fatores nomeadamente esquema terapêutico, patologias

diagnosticadas sendo ainda realizada uma avaliação de qualquer potencial duplicação ou interação.

As prescrições médicas são entregues pelo utente ou pela instituição responsável. No caso dos indivíduos particulares, de forma a evitar erros de medicação, solicita-se ao utente que traga consigo toda a medicação que tenha em casa.

O farmacêutico é responsável pela dispensa das receitas médicas, pelo registo de lotes e validades, sendo que coloca os medicamentos de cada utente num saco individual identificado ou em banheiras plastificadas e fechadas com fitas elásticas encontrando-se os medicamentos identificados com o nome do utente a quem se destina, sendo depois os medicamentos enviados para a Farmácia Pedroso (FP), para se proceder à preparação da PIM.

Na FP, inicialmente é realizada a desblisteração e reposição dos medicamentos necessários no robot, posteriormente é inserido no sistema informático associado ao robot o esquema terapêutico de cada utente, sendo embalada automaticamente a medicação de uma semana em saquetas. Cada semana diz respeito a um rolo de saquetas, estando cada saqueta devidamente rotulada com o nome do utente, data de nascimento, data da toma, horário de toma (jejum, manhã, tarde, noite) ou refeição (pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar), medicamentos embalados na saqueta e respetivos pictogramas.

Posteriormente verifica-se a validação e colocação do rolo numa caixa de plástico reutilizável com a data da semana a que se destina a toma, o que permite ao utente retirar a saqueta com os medicamentos que vai tomar no momento. Dirigi-me à FP para ficar a conhecer o processo de preparação dos PIM, tendo tido a oportunidade de realizar a desblisteração e reposição de medicamentos no robot, de colaborar na inserção de dados no sistema informático, assistir à preparação das saquetas pelo robot e auxiliar no processo de validação das mesmas.

Aquando do levantamento da caixa plástica com o rolo, é fornecida ao utente toda a informação necessária para a correta utilização da mesma possibilitando-se desta forma que o utente tome o medicamento certo, na quantidade certa e à hora certa. Solicitando-se ainda a assinatura por parte do utente conforme procedeu ao levantamento da PIM.

O farmacêutico é ainda responsável por esclarecer qualquer dúvida que o utente apresente bem como por informar o utente que caso se verifique uma alteração na medicação este deve

falar com o farmacêutico na farmácia e trazer consigo todas as caixas plásticas com rolos que possuir em casa para que se verifique uma alteração na preparação da medicação e a explicação do modo de administração.

8.4. Serviço de Enfermagem

O serviço de enfermagem inclui a satisfação de diversas necessidades na área da enfermagem, nomeadamente o serviço do pé diabético, corte de unhas, avaliação e intervenção no caso da existência de calosidades e micoses e a realização de pensos.

O serviço do pé diabético destina-se a indivíduos de qualquer idade que apresentem diabetes tipo I ou tipo II, sendo realizada por um enfermeiro. Este serviço apresenta como objetivos principais a observação e avaliação dos pés em pessoas com diabetes (tipo 1 e tipo 2), deteção precoce de complicações ativas no pé nomeadamente infeção, ulceração, neuropatia periférica ou deformação do pé, avaliação do risco de ulceração, corte de unhas e hidratação da pele, transmissão de informação relativa à autovigilância e autocontrolo da diabetes, encaminhando para o centro de saúde sempre que se justifique.

No início da consulta o enfermeiro preenche a ficha de acompanhamento do utente com dados biográficos, fármacos e patologias concomitantes, duração da diabetes, e analisa ainda os valores obtidos nos parâmetros bioquímicos. Posteriormente verifica-se uma avaliação dos pés do utente por parte do enfermeiro e o corte das unhas.

O enfermeiro é ainda responsável por realizar um exame aos pés recorrendo a um teste de sensibilidade para percepção da pressão, utilizando um monofilamento Semmes-Weinstein de 10 g. O enfermeiro realiza ainda um teste de sensibilidade para percepção da vibração, usando um diapasão de 128 Hz. Realiza também uma avaliação vascular através da palpação de pulsos e verificação da presença de edema e faz ainda uma avaliação do Índice Pressão Tornozelo-Braço (IPTB). Esta avaliação consiste num teste de rastreio não invasivo realizado com recurso a um doppler, que possibilita a identificação e classificação de doença arterial obstrutiva através do cálculo do quociente entre a pressão sistólica medida no tornozelo e a pressão sistólica medida no braço. O enfermeiro avalia ainda o estado das unhas e da pele (secura, presença de calosidades ou micoses), analisa o calçado e realiza uma inspeção do calçado e das meias.

No final da consulta é atribuído ao doente um grau de sensibilidade, consoante os resultados obtidos: grau 0 quando o utente possui toda a sensibilidade nos pés, sendo o

acompanhamento realizado de forma anual; grau 1 quando o doente já apresenta alguma perda sensibilidade, passando o acompanhamento a ser semestral; e grau 2 quando se verifica uma elevada perda de sensibilidade bem como a presença de outras alterações, passando neste caso o acompanhamento a ser realizado trimestralmente.

O enfermeiro é ainda responsável por informar os utentes relativamente à aplicação diária de creme hidratante após o banho, alertando sempre o doente que deve secar bem os pés, sobretudo na região interdigital. O enfermeiro deve ainda avisar os utentes que devem manter os pés afastados de fontes de calor, uma vez que a sensibilidade das terminações nervosas poderá estar diminuída e o utente não tem a perceção de calor, frio ou dor e frisar a importância da utilização de meias sem costura, para evitar a formação de feridas nos pés e de cor clara para que se possam identificar mais facilmente eventuais alterações que surjam, através da deteção da presença de sangue.

8.5. Serviço de Nutrição

O serviço de nutrição é realizado por uma nutricionista e destina-se a todas as pessoas, em qualquer idade que sejam saudáveis, tenham interesse e/ou dúvidas relativamente à sua alimentação que apresentem patologias relacionadas direta ou indiretamente com a alimentação, tais como: excesso de peso e obesidade, diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, dislipidémias, distúrbios alimentares, doenças osteoarticulares, insuficiência renal e hepática, neoplasias, doença celíaca, doenças cardiovasculares, intolerâncias alimentares e doenças gastrointestinais.

Após assistir a algumas consultas de nutrição, verifiquei que inicialmente a nutricionista preenche a ficha de acompanhamento do utente com dados biográficos, motivo da consulta, parâmetros fisiológicos e bioquímicos, patologias e medicação, horário e constituição das refeições e características do trânsito intestinal.

O principal motivo apresentado pelos utentes para a procura da consulta de nutrição consistia na perda de peso. Desta forma verificava-se uma determinação do peso, da gordura visceral, da percentagem de massa gorda e da massa muscular do utente e a transmissão de um plano alimentar adequado ao utente avaliado.

Na primeira consulta é realizada uma avaliação do utente e da sua alimentação, de forma que possam ser alcançados os objetivos pretendidos através da adoção de um plano alimentar

adaptado ao utente. As consultas de acompanhamento permitem avaliar a evolução da situação, alterar o plano alimentar caso se justifique e motivar o utente para que possam ser alcançados os objetivos estabelecidos.

A nutricionista é responsável pela transmissão de informação relacionada com a adoção de estilos de vida saudáveis nomeadamente a prática de exercício físico regular, a abstenção alcoólica, a cessação tabágica e a realização de várias refeições, recorrendo a pouca quantidade de alimentos a cada refeição, adotando uma dieta equilibrada na qual se deve evitar doces, fritos, refrigerantes e gorduras. A nutricionista alertou também para a necessidade de confeccionar refeições com pouca quantidade de sal, comer fruta, tentando comer sempre 3 frutas por dia, de preferência diferentes, comer sopa, adicionando uma grande variedade de legumes, comer carne branca, comer peixe optando sempre que possível pelo peixe em detrimento da carne, optar pela escolha de queijo, leite e iogurtes magros, reduzir a ingestão de pão, optando sempre que possível pelo pão de mistura, integral ou de centeio, e evitar o açúcar no café.

8.6. Determinação de Parâmetros Antropométricos

A determinação do peso, da altura e do IMC é possível recorrendo à balança eletrónica da Farmácia Diamantino. O peso é considerado normal para um adulto quando o seu IMC se encontra compreendido entre 18,5 e 24,9. Sendo considerado que um utente apresenta um caso de obesidade quando o IMC apresenta um valor superior a 30. Após análise destes parâmetros, o farmacêutico pode transmitir conselhos, como a adoção de um estilo de vida saudável, e caso se revele necessário pode sugerir o Serviço de Nutrição.(31)

8.7. Serviço de Dermofarmácia

Na Farmácia Diamantino o serviço de dermofarmácia é realizado por uma farmacêutica especializada na área da Dermofarmácia e decorre geralmente mensalmente.

Durante as consultas recorre-se à utilização do aparelho Arano TS, que permite a obtenção de imagens e informações relevantes relativas ao estado da pele e do couro cabeludo do utente. Deve solicitar-se ao utente que, no dia da consulta, não lave o cabelo nem aplique qualquer tipo de creme ou maquilhagem no rosto, para obter uma avaliação que se aproxime das características naturais do couro cabeludo e estado da pele.

Relativamente à avaliação da pele, recorre-se ao uso de sensores que permitem a medição da hidratação, da elasticidade e da oleosidade da pele. Para além destes parâmetros procede-se ainda à avaliação da uniformidade da pele, do tamanho do poro, da pigmentação, profundidade das rugas e da sensibilidade.

No que diz respeito à avaliação capilar, a câmara permite obter informação acerca do seguinte: padrão de queda, estado do couro cabeludo, espessura e estado geral do próprio cabelo e tamanho do poro.

Posteriormente, verifica-se uma comparação entre as imagens obtidas e as de referência, consideradas como ideais, existentes na base de dados do programa informático que permitem uma análise e interpretação dos resultados. Esta avaliação permite um aconselhamento mais adequado por parte da farmacêutica de diversos produtos e medidas a adotar nomeadamente produtos de limpeza, medidas de hidratação diária e produtos adaptados aos diferentes tipos de pele.

8.8. Administração de Vacinas e Injetáveis

Este serviço é realizado na Farmácia Diamantino por uma farmacêutica e por um farmacêutico com a formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, a Dr.^a Natália Oliveira e o Dr. Daniel Santos, conforme mencionado na legislação. Este serviço destina-se a indivíduos que apresentem na farmácia uma prescrição médica de um medicamento injetável ou de uma vacina que não se encontra incluída no Plano Nacional de Vacinação.

Para que este serviço possa ser prestado na farmácia, esta deve possuir equipamento e material específico, nomeadamente: um armário ou outra estrutura adequada à arrumação do material a utilizar durante o processo de vacinação; uma marquesa ou cadeira reclinável; uma superfície de trabalho que permita a manipulação e a preparação da vacina; contentores para recolha de material perfurante e cortante e material contaminado; contentor com tampa e pedal para lixo comum; desinfetante de mãos; desinfetante de superfície; compressas, luvas e pensos rápidos e álcool a 70°, de acordo com o número 4 da Deliberação n.º 139/CD/2010, alterada pela Deliberação n.º 145/CD/2010. (32,33) A Farmácia Diamantino possui todos estes equipamentos e materiais num gabinete destinado à administração de vacinas e injetáveis.

O utente apenas pode usufruir deste serviço, caso apresente uma receita médica com o medicamento injetável ou vacina, sendo realizada uma fotocópia da receita que fica arquivada na farmácia. Antes da administração o farmacêutico procede ao preenchimento de um questionário em colaboração com o utente, relativamente às alergias, reações adversas e eventuais reações anafiláticas anteriores. Este questionário inclui ainda os seguintes campos: nome da solução injetável; o lote e a validade; o nome do médico prescriptor; data e hora da administração.

De forma a garantir a rastreabilidade do procedimento, deve ainda ficar registado no Sifarma 2000 o nome do utente, a data de nascimento, o medicamento administrado, o lote, a via de administração, a validade e a identificação do farmacêutico que efetuou a administração.

Para garantir que todas as informações prestadas pelo utente são verdadeiras, o utente deve proceder à sua assinatura. Para além disso, este é ainda aconselhado a permanecer na farmácia trinta minutos após a administração do medicamento.

9. Rastreios e Intervenções na Comunidade

Durante o estágio tive a oportunidade de participar no projeto “Pequenos Super-Heróis” e no projeto “Sorriso Mágico” que se realizaram no jardim de infância da Atalaia e na Escola básica 1º Ciclo de Atalaia respetivamente. Nestes projetos participaram também a Dr.^a Natália e a Enfermeira Filomena (da Unidade de Cuidados na Comunidade do Centro de Saúde do Fundão).

O principal objetivo do projeto “Pequenos Super Heróis” é salvar vidas através do desenvolvimento de uma atividade educacional que promove a aprendizagem da atitude a adotar por parte das crianças quando se encontrem perante casos de emergência médica, nomeadamente transmitir a necessidade de entrar em contacto com o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) através do número Europeu de Emergência 112. A transmissão desta mensagem foi realizada através de canções que permitiram envolver as crianças nesta aprendizagem e permitiu ainda a memorização dos passos a adotar perante uma situação de emergência.

O principal objetivo do projeto “Sorriso Mágico” consiste em promover cuidados de higiene oral na população pediátrica, sendo que no final da atividade foram distribuídos folhetos com

informação relativa à higiene oral e ainda uma pasta dentífrica com sabor a framboesa, para motivar as crianças a escovar os dentes de forma apropriada e regular.

10. Preparação de Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas

Atualmente, a indústria farmacêutica apresenta uma enorme quantidade de princípios ativos, nas mais diversas dosagens, formas farmacêuticas e apresentações, nomeadamente as especialidades farmacêuticas, no entanto por vezes são necessários medicamentos cuja dosagem ou forma farmacêutica não estão disponíveis no mercado, sobretudo para a pediatria e patologias menos comuns.

Os medicamentos manipulados apresentam um papel extremamente importante quando existe necessidade de personalização da terapêutica, sendo muitas vezes a última alternativa quando não existem especialidades farmacêuticas adequadas ao problema de saúde e ao doente.

De acordo com o artigo 1.º do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. (34) Uma fórmula magistral, é segundo o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, alterado pelo artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 112/2019 de 16 de agosto, alterado pelo/a Artigo 2.º do/a Decreto-Lei n.º 26/2018 de 24 de abril, alterado pelo Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 128/2013 de 5 de setembro e alterado pelo Artigo 2.º do/a Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro, “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”. (9,11,35–37) De acordo com este mesmo decreto um preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.

Na Farmácia Diamantino são preparados diversos manipulados, uma vez que todos os pedidos ou receitas que chegam a farmácias que não possuem os equipamentos ou matérias-primas necessárias à preparação de medicamentos manipulados mais específicos, são direcionados para a Farmácia Diamantino. A Dra. Natália é responsável pela preparação dos medicamentos manipulados encaminhados à Farmácia Diamantino, uma vez que adquiriu ao

longo dos anos conhecimento especializado na área da Farmácia Galénica e experiência na preparação destes medicamentos, assegurando sempre a qualidade dos medicamentos preparados.

É no laboratório da farmácia que são preparados os medicamentos manipulados. No laboratório é possível encontrar as fichas de preparação de todos os manipulados realizados, os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida e os boletins de análise de todas as matérias-primas, incluindo o respetivo fornecedor bem como o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia. As boas práticas associadas à manipulação encontram-se aprovadas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.(38)

O laboratório da Farmácia Diamantino apresenta o equipamento mínimo obrigatório necessário para a preparação de manipulados, em conformidade com a Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro, nomeadamente 37: “alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; balança de precisão sensível ao miligrama; banho de água termostaticado; cápsulas de porcelana; copos de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes de várias capacidades; papel de filtro; papel indicador pH universal; pedra para a preparação de pomadas; pipetas e provetas graduadas de várias capacidades; tamises FVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa); termómetro; e vidros de relógio”. (39)

A preparação dos medicamentos manipulados é realizada tendo em consideração uma prescrição médica, onde deve constar os termos “Manipulado” ou “FSA” (faça segundo a arte). Esta deve ser primeiramente interpretada pelo farmacêutico, que deve averiguar a adequação do medicamento ao perfil fisiopatológico do doente bem como a inexistência de intolerância às matérias-primas, interações com a medicação concomitante e de incompatibilidades entre os componentes do manipulado. Para além disso, o farmacêutico é ainda responsável por averiguar se possui todos os materiais e matérias-primas necessárias à preparação do medicamento manipulado, antes de garantir ao utente a preparação do manipulado.

Todas as matérias-primas utilizadas na Farmácia Diamantino estão acompanhadas do boletim de análise, ficha de segurança e ficha do produto, garantindo a conformidade com as exigências mencionadas na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

Geralmente, o procedimento a seguir na preparação destes medicamentos, encontra-se estabelecido na ficha de preparação, e é elaborado com base nas indicações constantes no FGP e na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

Todos os documentos relacionados com estes medicamentos, nomeadamente, fichas de preparação, boletins de análise, fichas de segurança e fichas do produto encontram-se armazenados na drive da farmácia e em suporte físico, num dossier, para assegurar a rastreabilidade dos manipulados.

No final da preparação, são realizados os ensaios de verificação de qualidade e registados os resultados. Caso todos os resultados se encontrem conforme as especificações do FGP e da Farmacopeia Portuguesa ou Europeia, procede-se ao acondicionamento do medicamento.

Finalmente, é realizada a rotulagem do medicamento manipulado, que deve incluir os seguintes elementos: nome do doente, fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico, número do lote atribuído ao medicamento preparado (que equivale ao número sequencial de manipulados feitos nesse ano civil. Ex.: terceiro manipulado efetuado em 2023 Lote: 03_2023), prazo de utilização do medicamento preparado, condições de conservação do medicamento preparado, instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento (exemplo, “agite antes de usar” ou “uso externo” a fundo vermelho), via de administração, posologia (se indicada), identificação da farmácia, identificação do farmacêutico diretor técnico (Anexo III). No momento de dispensa, o farmacêutico deve disponibilizar ao utente toda a informação relevante para o uso correto e racional do medicamento.

Ao longo do meu estágio preparei sob supervisão da farmacêutica responsável, cápsulas de minoxidil a 1,5 mg/cápsula (Anexos I, II e III).

Além dos medicamentos manipulados, procedi ainda à reconstituição de preparações extemporâneas, geralmente para uso pediátrico. Este tipo de medicamentos é constituído principalmente por antibióticos, sendo comercializado sob forma de pó de forma a prolongar a estabilidade e validade do medicamento. De forma a preparar a suspensão no momento da dispensa, são adotados os seguintes passos: agitar o frasco para soltar o pó do fundo e das paredes de frasco, adicionar a quantidade de água purificada indicada pelo fabricante adicionando primeiro cerca de 2/3 do volume e completando posteriormente até ao traço indicado no frasco, e agitar novamente vigorosamente até à obtenção de uma mistura homogénea.

No final devem ser transmitidas ao utente as condições de conservação que se encontram indicadas na embalagem, informando ainda da necessidade de agitação do frasco antes da sua utilização.

10.1. Preço de Venda ao Público e Comparticipações

Aquando do preenchimento da ficha de preparação é necessário o preenchimento do cálculo do PVP. Para realizar este cálculo recorre-se à fórmula descrita no artigo 5º da Portaria nº 769/2004, de 1 de julho:(40)

$$\text{PVP} = (\text{valor dos honorários} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3, \text{ acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.}$$

Para calcular o valor dos honorários deve ter-se em consideração a quantidade preparada, a forma farmacêutica do medicamento e um fator (F), divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística que varia anualmente, sendo que durante a realização do meu estágio o fator multiplicativo era de 5,52.

Relativamente ao preço das matérias-primas este é calculado tendo em conta o preço de aquisição sem IVA e a quantidade usada, aplicando-se ainda um fator multiplicativo, que varia de acordo com a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas.

No que respeita ao cálculo do valor dos materiais de embalagem, este é determinado pelo valor de aquisição sem IVA e multiplicado pelo fator 1,2.

No Anexo do Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro encontram-se anunciados os medicamentos manipulados comparticipados, sendo que a comparticipação aplicada é de 30% do respetivo preço. A esta lista podem ainda ser acrescidos medicamentos manipulados que cumpram, cumulativamente, as seguintes condições: 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 geriatria e da pediatria.(41)

11. Conferência de Receituário e Faturação

Relativamente à conferência do receituário e faturação, todas as receitas são conferidas por um profissional diferente daquele que realizou a dispensa, para garantir que foi efetuada uma cedência correta e para assegurar que tudo foi realizado devidamente para que o valor de participação seja reembolsado à farmácia.

Nas receitas manuais é importante verificar a identificação do prescritor, o nome do utente, organismo e número de beneficiário, a ausência de rasuras, as vinhetas do prescritor e local de prescrição, a data de emissão da fatura e de dispensa de medicação, o carimbo da farmácia e a assinatura do médico, do utente e do farmacêutico que efetuou a dispensa. Para além disso, confirma-se ainda se todos os medicamentos cedidos correspondem aos medicamentos prescritos e se cumprem com as especificações legais, referentes ao número de embalagens e dimensão das mesmas.

No caso das receitas eletrónicas materializadas, correspondentes ao plano 99, caso não tenham erros de validação, são conferidos os medicamentos dispensados, a data de dispensa, o carimbo da farmácia, bem como, a assinatura do utente e do farmacêutico.

Posteriormente, estas receitas são guardadas numa gaveta, destinada às receitas conferidas, separadas pelos respetivos organismos e organizadas por lote por ordem crescente de número de receita, em que cada lote é constituído por um máximo de trinta receitas do mesmo organismo de participação.

Caso sejam detetados erros nas receitas, estas devem ser separadas das restantes para a que se possa proceder à sua correção.

No início de cada mês, verifica-se o envio das receitas do mês anterior para os organismos de participação, agrupadas por lote e anexadas no verbete de identificação de lote, correspondente. Este verbete é gerado pelo Sifarma 2000, sendo posteriormente assinado e datado pelo responsável pela faturação do receituário. Este documento inclui informações sobre o lote em questão nomeadamente, o número de receitas que possui, o número de embalagens que vão ser participadas em cada receita, bem como, o PVP, valor pago pelo utente e o valor participado para cada receita e também para a totalidade do lote.

Nos casos em que existe mais do que um lote para o mesmo organismo de participação, verifica-se também a emissão da relação resumo de lotes que inclui a descrição dos lotes onde

aparece o número de receitas e a valor total para cada lote, relativamente ao PVP, valor pago pelo utente e valor da participação.

A partir do Sifarma 2000, verifica-se ainda a emissão da guia de fatura, assinada e carimbada, que possui a identificação da farmácia, e respetivo código e número de contribuinte e a quantidade de lotes existente para cada organismo de participação.

Gera-se ainda a fatura que é devidamente impressa e carimbada que para além de possuir as informações da Guia de Fatura, apresenta ainda a quantidade, por plano de participação, e total de receitas dispensadas ao longo do mês e a soma dos PVP de todos os medicamentos dispensados ao longo do mês, o valor total pago pelos utentes e o valor total a pagar pela entidade que participa.

As receitas participadas pelo SNS e seus subsistemas públicos são enviadas ao Centro de Conferência de Faturas (CCF). Para estas receitas devem ser impressos dois documentos Relação Resumo de Lotes, sendo um enviado para o CCF junto com as receitas e o outro arquivado na farmácia para efeitos de contabilidade. Para além disso, é ainda enviado para o CCF, a Fatura e a Guia de Fatura, bem como, as notas de débito ou crédito em caso de retificação de não conformidades detetadas nas faturas emitidas anteriormente, tal como exigido pela Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. (42)

As receitas participadas por outras entidades são enviadas para a ANF.

Após conferência por parte do organismo que participa, caso as receitas não possuam inconformidades, a ANF procede ao encaminhamento para as respetivas entidades responsáveis e realiza o reembolso do valor da participação às farmácias.

Relativamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, não se procede à realização de conferência, uma vez que, toda a informação é transmitida diretamente e de forma automática ao CCF, através do Sifarma 2000. Sendo apenas necessário conferir o número de receitas e garantir que se encontram sem erros de validação.

Após a conferência do receituário pelas entidades competentes, verifica-se o reembolso da farmácia pelos respetivos organismos de participação. Casos seja detetada alguma inconformidade nas receitas enviadas pelas farmácias, verifica-se a devolução pelo CCF ou pela ANF das receitas em questão às farmácias, acompanhadas do motivo de devolução, para

que se proceda à sua retificação e reenvio no mês seguinte. Se existir possibilidade de corrigir a inconformidade, a receita é corrigida e verifica-se a emissão das respectivas notas de crédito e débito. Quando não é possível efetuar a retificação, a farmácia não usufrui do valor correspondente à participação das receitas.

12. Conclusão

O estágio curricular em Farmácia Comunitária permitiu-me desenvolver experiência e adquirir competências nesta área e ainda aplicar e consolidar todos os conhecimentos que adquiri ao longo do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas bem como desenvolver competências de comunicação e de interação com os utentes.

Este estágio permitiu-me integrar e ficar a conhecer todas as atividades da farmácia comunitária, iniciando-se na parte da receção de encomendas. Tive ainda a oportunidade de assistir às consultas dos serviços disponibilizados, efetuar a determinação de parâmetros bioquímicos, proceder à realização de manipulados, beneficiar de formações, realizar uma formação à equipa e participar em intervenções na comunidade tendo, numa fase mais avançada, realizado o atendimento e aconselhamento ao utente.

Todos os elementos da equipa da Farmácia Diamantino se demonstraram sempre prontos e disponíveis para esclarecer todas as minhas dúvidas, apoiando-me sempre que necessário.

Aproveito também para realizar um agradecimento especial à minha orientadora de estágio, a Dra. Natália Craveiro, que ao partilhar comigo a sua vasta experiência na área da Farmácia Comunitária me permitiu evoluir e desenvolver mais capacidades nesta área, tendo sido um apoio incondicional ao longo de todo o meu estágio.

Assim, irei colocar em prática, no meu futuro percurso profissional, todos os conhecimentos e experiência que adquiri nesta Farmácia. Encontro-me agora totalmente ciente da importância do papel da Farmácia Comunitária e do farmacêutico enquanto elementos-chave para a promoção da qualidade de vida dos utentes.

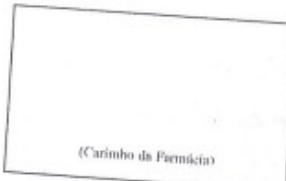
13. Referências bibliográficas respeitantes ao Capítulo 2

1. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria no 277/2012, de 12 de setembro. 2012.
3. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. 2007.
4. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. 2015.
5. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto.
6. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 2021.
7. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Perguntas Frequentes-Medicamentos de uso humano-Farmacovigilância [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
8. VALORMED. VALORMED- Quem somos [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://valormed.pt/quem-somos/>
9. INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. 2006.
10. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. 2015.
11. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. 2013.
12. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. 2016.
13. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 138/2016, de 13 de maio. 2016.
14. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. 1993.
15. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. 1994.
16. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. 2007.
17. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. 2008.
18. Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de outubro. 2009.
19. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Medicamentos homeopáticos [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos-homeopaticos>
20. Monteiro VR, Melo FM, Bell V. Aconselhamento farmacêutico em homeopatia. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2021 Dec 30;10(2):3–16.
21. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. 2009.
22. Conselho da União Europeia. Diretiva n.º 93/42/CEE. 1993.
23. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [cited 2023 Jun 25]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
24. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. 2008.
25. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. 2003.

26. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho. 2015.
27. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 296/2007, de 22 de agosto. 2007.
28. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. 2008.
29. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. 2010.
30. Serviço Nacional de Saúde. Hipertensão arterial [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>
31. Ordem dos Nutricionistas. Atuação do Nutricionista na Farmácia Comunitária. 2019 [cited 2023 Jun 25]; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/ordem_nutricionistas_nop_atuacao_do_nutricionista_na_farmacia_comunitaria_18330345965cb5dc03ad174.pdf
32. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 139/CD/2010. 2010.
33. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 145/CD/2010. 2010.
34. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. 2004.
35. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 112/2019, de 16 de agosto. 2019.
36. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. 2013;
37. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Decreto-Lei n.º 26/2018, de 24 de abril. 2018.
38. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. 2005.
39. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro. 2004.
40. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. 2004.
41. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. 2010.
42. INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho. 2015.

Anexos

Anexo I - Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado "Cápsulas de minoxidil a 1,5 mg/cápsula"



(Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação

Medicamento: Cápsulas de minoxidil a 1,5 mg/cápsula

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 0,15 g (ml) de minoxidil

Forma farmacêutica: Cápsulas Data de preparação: 18/4/2023


Número do lote: 58-2023 Quantidade a preparar: 180 cápsulas

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
MINOXIDIL	214442 VER: 30/4/2016	FABRON		0,15g	0,130g	0,15g x 2	18/4/23 (180)	18/4/23 +
RIBOFLAVINA	211026 - 30003965	FABRON		0,001g	0,002g	0,001g x 2	18/4/23 (180)	18/4/23 +
EXCIPIENTES	22023 TAL-076479	FABRON		11,5g	23g	11,5g x 2	18/4/23 (180)	18/4/23 +
CÁPSULAS VERDES N.º 3	23 D 120 - 30013924	FABRON		100	200	100g x 2	18/4/23 (180)	18/4/23 +

Preparação

FABRON Cápsulas Plásticas 125 ml

Preparação	Rubrica do Operador
1. Verificar estado de limpeza do laboratório e material a utilizar	EW
2. Em balança de precisão pesar o minoxidil para cápsulas de peso médio	EW
3. Em balança de precisão pesar 0,001g de riboflavina para cápsulas de peso médio	EW
4. Em alíquotas de menor pulverizar o minoxidil e adicionar a riboflavina até obter-se uma homogeneidade em ambas as partes	EW
5. Em balança de precisão pesar para obter a quantidade de excipientes	EW
6. Adicionar o excipientes ao minoxidil e incorporar de acordo a técnica de diluição geométrica	EW

Rubrica do Director Técnico


Data
18/4/2023



7.	Colocar as cápsulas no encapsulador e proceder ao enchimento das mesmas.	CD
8.	Aplicar os Controlos de Qualidade segundo TGP Epí. Lulo 3.1 ponto 7	CD
9.	Avaliar e rotular	CD
10.	Lavar e lavar o material utilizado	CD
11.	Repetir o processo por mais 100 cápsulas	CD
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

Aparelhagem usada: Balança de Precisão
 estufa de nicho
 Estufas
 Encapsulador
 Cápsulas de Amarelo

Embalagem

Tipo de embalagem: Frasco de Plástico com Tampa

Capacidade do recipiente: 125 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
FRASCO DE PLÁSTICO C/TAMPA	2022-1021	FGPCW

Operador: CD

Assinatura do Director Técnico: CD Data: 10/10/08



Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:
 Conservar em embalagem fechada ao abrigo de luz e de humidade.
 Evitar exposição directa ao sol e de outros factores que possam afectar a estabilidade. Operador: ED

Prazo de utilização:
 Válida 6 meses após a data de preparação.
 18/10/2023
 Operador: ED

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia Identificação do Director-Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente
DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração	Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº do lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)
Operador: <u>ED</u>	

Verificação

Essaie	Especificação	Resultado	Rubrica de Operador
Mistura do 10	Homogeneidade	Conforme	ED

Rubrica do Director Técnico <u>+</u>	Data 18/10/23
---	------------------



Estado	Especificação	Resultado	Assinatura da Operadora
ESPESURA DURAS	espessura dentro sempre: sem imperfeições	conforme	ca
UNIFORMIDADE DE MASSA	Diferença com relação à massa: $\pm 5\%$	conforme	ca
NÚMERO DE UNIDADES	100	100 conforme	ca

Aprovado Rejeitado
 Supervisor + 18, 4, 23

Nome e morada do doente

[Redacted area]

Nome do prescriptor

[Redacted area]

Anotações

Controlo de Qualidade

PESO 5 copulas = 0,810g	1 = 0,167g	6 = 0,159g
PESO 100 copulas = 0,162g	2 = 0,167g	7 = 0,158g
PESO MÉDIO + 5% = 0,170g	3 = 0,164g	8 = 0,165g
PESO MÉDIO - 5% = 0,154g	4 = 0,164g	9 = 0,162g
	5 = 0,162g	10 = 0,157g

$\pm 1,5\%$ - 1 copula
 $X = 100$ copulas
 $X: 150g = 0,15g$ 10 unidades

Assinatura do Director Técnico	Data
<u>+</u>	18/4/23

Anexo III – Rótulo do Medicamento Manipulado “Cápsulas de minoxidil a 1,5 mg/cápsula”

<p>Farmácia Diamantino Direção Técnica: Dr. José Diamantino Rua dos Três lagares 16 - 6230-421 Fundão 275771055 farmacia.diamantino@grupo-holon.pt</p>	<p>Utente: ██████████ Médico: Dr^a ██████████ Instituição: Posologia: 1 cápsula por dia</p>
<p>CAPSULAS DE MINOXIDIL A 1,5 MG/ CÁPSULA Minoxidil - 0,27 gramas Riboflavina - 0,02 gramas Excipiente nº 1 - qbp 180 capsulas</p> <p>Quantidade dispensada: 180 CAPSULAS</p>	<p>CNP: PVP: 52,80 € Medicamento Participado pelo SNS: Não</p> <p>Lote: 58_2023 Data de Preparação: 18/04/2023 Prazo de Utilização: 18/10/2023 Condições de Conservação: Conservar à temperatura ambiente ao abrigo da luz e da humidade</p> <p>Precauções: Uso oral Manter fora da vista e do alcance das crianças</p>

Anexo IV- Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos



Nº de Submissão

Data Submissão

Reações Adversas

Reação 1

Descrição da RAM

.

Evolução da Reação

Critérios de Gravidade

Data de Início

Data de Fim

Duração da Reação

Causalidade

Descrição do Tratamento

Medicamentos

Medicamento 1

Medicamento

Colroset/Rosuvastatina + Ezetimiba, Comprimido, 20 mg + 10 mg

Lote

12637417

Tipo de Autorização

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

Data de Início

10-10-2022

Data de Fim

13-10-2022

Via da Administração

Oral (via)

Dosagem

20 mg + 10 mg

Forma Farmacêutica

Comprimido

Medida Tomada

Suspensão

Indicação Terapêutica

Dislipidemia

Doente

Iniciais

LM

Sexo

Feminino

Data de Nascimento

[REDACTED]

Idade à Data da RAM

53 Anos

Peso (kg)

75

Altura (cm)

154

Notificador

Nome Próprio

Apelido(s)

Concelho

Local de Trabalho

Código Postal

Localidade

Qualificação

Email

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/ Cédula Profissional

Outra Informações

Medicamento Concomitante

Molinar 22400/UI 3comprimidos

Ocorreu Erro de Medicação ?

Outras Informações