



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata  
Avançado: uma Meta-Análise  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Catarina de Sousa Almeida**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre  
Coorientador: Prof. Doutor Bruno Gago

**Covilhã, outubro de 2016**



# Agradecimentos

Este trabalho surge no culminar de cinco de anos de empenho, dedicação, sacrifícios, amizade e muita convicção nos meus ideais. A quem mos deu, fortaleceu ou potenciou, o meu muito obrigado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, por ter cativado a ambição que depusitei neste trabalho, mostrando sempre qual o caminho a seguir, sem nunca me privar da autonomia. Obrigado por ter confiado nas minhas capacidades.

Ao Professor Doutor Bruno Gago e Professora Vera Afreixo, pela colaboração neste trabalho, enaltecendo-o com uma ciência que me era desconhecida. Obrigada por tornarem os dados mais claros.

À Professora Doutora Olímpia Fonseca e toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHCB, pela disponibilidade à aprendizagem e pelos padrões de excelência e qualidade que me inculiram. Representam um exemplo de superação e ambição contínua.

À Dra. Ana Valério, por ser um verdadeiro exemplo de liderança e por acreditar, genuinamente, na profissão farmacêutica. À equipa da Farmácia *Holon* Oeiras pela mestria e paixão com que trabalham e na qual me incluíram. Obrigada por partilharem comigo o quão gratificante é fazermos aquilo que mais gostamos.

À minha família, pelo apoio incondicional e pelos exemplos que representam no meu percurso.

Ao André, pela paciência e por nunca me deixares desistir.

À Catarina, à Sara e ao Vasco. Ao Tiago, à Carolina, à Raquel, à Inês e à Ana. Aos meus amigos da faculdade, ao UBIPharma. Obrigada pelo ombro amigo e por terem contribuído para os cinco melhores anos da minha vida.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado.



## Resumo

O primeiro capítulo deste trabalho diz respeito ao estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado no Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. Este resume um período de aprendizagem subdividido nas diferentes áreas de atuação do farmacêutico Hospitalar, tendo como principal objetivo, de forma prática e eficaz, colmatar todas as necessidades terapêuticas dos Serviços Clínicos de um Hospital. Este processo desenvolve-se na gestão da aquisição, da receção e da distribuição dos medicamentos, assim como, na produção de formulações estéreis e não estéreis e ainda, na amplitude do profissional farmacêutico, na aplicação de conhecimentos em Farmácia clínica e farmacovigilância. O farmacêutico hospitalar é, ainda, membro integrante em diferentes Comissões Técnicas Hospitalares de poder decisivo e, apoia de forma responsável e ativa, no desenvolvimento de Ensaio Clínicos. O serviço de qualidade a que se assiste nos diferentes contextos hospitalares reflete, em grande parte, o zelo pelo ato multidisciplinar.

O estágio em Farmácia Comunitária, realizado sob supervisão da Farmácia *Holon* Oeiras, vem descrito no segundo capítulo do presente documento. A Farmácia Comunitária prevê a prática das competências científicas do farmacêutico, mas exige competências psicossociais, organizativas e económicas. O profissional não deve ser estanco na sua ambivalência e como tal, deve investir na sua formação. As normas de prescrição de medicamentos têm passado por diferentes fases de inovação e adaptação, em prol da comodidade do utente, sendo o fluxo de informação do clínico ao farmacêutico, a condição prioritária. Com a venda de medicamentos e produtos de saúde fora das Farmácias e a diminuição dos preços dos medicamentos, a auto-medicação tornou-se um conceito crescente na Saúde Pública. As Farmácias comunitárias e seus profissionais encontram-se em adaptação a uma nova realidade, devendo optar pela valorização do seu maior bem: o ato farmacêutico.

A oncologia vigora nas áreas de investigação com maior número de publicações. O carcinoma da próstata representa, atualmente, uma grande preocupação para os países ocidentais. Com a identificação do recetor de androgénios como responsável pelo desenvolvimento da doença, a área farmacológica foi amplamente desenvolvida, especialmente no cancro avançado. A estratégia passa, em primeira instância, pela castração, ou seja, diminuição dos níveis de testosterona, e tal é conseguido principalmente através da mimetização das hormonas que controlam a sua produção, a nível do Sistema Nervoso Central ou por substratos competitivos na ligação recetor de androgénios, denominados anti-androgénios, de classe esteroide ou não esteroide. Porém, ambas as opções apresentaram efeitos preocupantes na qualidade de vida

dos doentes e uma elevada probabilidade de desenvolvimento de resistência tumoral à castração. Com o terceiro capítulo deste trabalho, além de se apresentar uma revisão bibliográfica neste contexto, pretende-se comparar a eficácia, através da taxa de sobrevivência, da combinação de castração farmacológica ou cirúrgica e antiandrogénios com uma destas opções em monoterapia. Neste âmbito, a terapêutica combinada androgénica é considerada nas *guidelines* americanas para o Cancro da Próstata e é excluída nas *guidelines* europeias. Um recente estudo japonês apresenta dados que nos permitem concluir, através de uma meta-análise, que homens com cancro da próstata avançado diagnosticado, apresentam maior taxa de sobrevivência com Terapêutica Androgénica Combinada (TAC) que com monoterapia, HR=0,86 (IC a 95%: 0,80;0,93). A maior variável de erro neste estudo é a etnia dos doentes, que poderá ter um peso elevado nos resultados. Atualmente, os desenvolvimentos farmacológicos na área do Cancro da Próstata apresentam maior incidência em opções androgénio-independente, ou seja, em fase resistente.

A evolução das três valências do farmacêutico, descritas nos três capítulos, é evidente e o reconhecimento entre utentes, outros profissionais e políticas inerentes à saúde apresenta resultados visíveis. Todas as áreas de intervenção devem convergir na defesa do farmacêutico enquanto profissional de excelência, num só. O valor que o farmacêutico coloca na sua ação é o reflexo de um Serviço de Saúde com mais qualidade.

## Palavras-chave

Serviço Farmacêutico Hospitalar, Farmácia Comunitária, Ato farmacêutico, Cancro da Próstata, Recetor de Androgénios, Terapêutica Androgénica Combinada.

# Abstract

The first chapter of this work focuses on the internship in Hospitalar Pharmacy, placed at Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã. It summarizes a divided learning time concerning on distinct actuation areas of a Hospitalar Pharmacist, whose main objective is to fill all the therapeutic needs of Clinical Services in a Hospital. This process involves the management of acquisition, reception and distribution of drugs, as well as the production of sterile and non-sterile formulations and also, in the major amplitude of the pharmacy, in the application of knowledge in clinical pharmacy and pharmacovigilance. Hospitalar pharmacist, is an active member on the clinical decisions, takes part on the technical commissions and on assuming the responsibilities in scientific progression on health, collaborating in enlargement of clinical trials. The quality shown in different views of a hospital reflects the value of the multidisciplinary act.

The internship in Community Pharmacy, performed under supervision in Farmácia Holon Oeiras, is described in the second chapter of this paper. The Community Pharmacy enhances the practice of the theoretical-scientific competences of the pharmacist, but also requires psychosocial, organizational and economic skills. The professionals should be proactive and invest on training. Prescribing drugs is a method in a constant actualization, in benefit of the patient, being the clinical information between physician and pharmacist a priority condition. Nowadays, with many drugs and health products available outside the pharmacies and with the drop of drug prices the auto medication has become an important concern in Public Health. Community pharmacies and their professionals should adapt to this new reality and must choose and highlight the value of our highest asset: the pharmaceutical act.

Oncology is the one of the main investigation areas. Currently, the prostate carcinoma represents a big concern for the occidental countries. When the androgens receptor was identified as the responsible site of developing this pathology, the pharmacologic investigations emerged, specially focused on advanced cancer. The main strategy is castration - decreasing testosterone levels - obtained by mimicking the hormone responsible for its production synthetized on central nervous system or by competitive substrates for the androgen receptor-binding, called anti-androgens, subdivided in steroidal or non-steroidal class. Both the options showed side effects and reduced the patient's life quality and a high probability of developing resistance to tumour castration. The third chapter of this document aims to compare the efficacy, through the survival time, between the combination of pharmacological or surgical castration and anti-androgens with one of this options on monotherapy. The combined androgen blockade takes position in American guidelines for prostate cancer but it is excluded in European guidelines. A recent meta-analysis from Japan

concluded that men diagnosed with advanced prostate cancer showed higher survival rates with Combined Androgenic Blockade (CAB) as compared to monotherapy HR=0,86 (CI 95%: 0,80;0,93). The most important limitation of this study is patients'ethnicity, which may have a strong influence on the results. Currently, therapy developments emphasis in androgen-independent options by resistant mechanism.

The evolution of the three pharmaceutical roles, related to the three chapters, are evident. The recognition by patients, other professionals and political inherent to health have visible results. All areas must converge in the defence of pharmacist as a professional of excellence, all in one. The value that pharmaceutical puts in his action is a reflection of the health service with more quality.

## **Keywords**

Pharmaceutical Services, Community Pharmacy, Pharmaceutical Act, Prostate Cancer, Androgen Receptor, Combined Androgen Prostate.

# Índice

## Capítulo I - Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar

1. Introdução	1
2. Gestão e Logística Farmacêutica Hospitalar	1
2.1. Seleção de medicamentos	2
2.2. Receção e Confirmação de Encomendas	3
2.3. Armazenamento de Produtos Farmacêuticos	4
3. Distribuição de Produtos Farmacêuticos	6
3.1. Sistema de Distribuição Clássica para Serviços Clínicos	6
3.2. Sistema de Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados	7
3.3. Sistema de Distribuição semi-automática pelo Sistema <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup>	7
3.4. Distribuição Individual de Medicamentos em Dose Unitária	8
3.5. Distribuição de Medicamentos em Contexto Ambulatório	9
3.6. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais	13
3.6.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes	13
3.6.2. Medicamentos Hemoderivados	13
4. Farmacotecnia	14
4.1. Formulações Estéreis	14
4.1.1. Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos	15
4.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica	18
4.2. Formulações Não Estéreis	19
4.3. Reembalagem	20
5. Farmácia Clínica	21
5.1. Visita Médica e o Uso Responsável do Medicamento	21
5.2. Farmacocinética	22
5.3. Reconciliação Terapêutica	23
6. Farmacovigilância	24
7. O Farmacêutico nos Ensaio Clínicos	24
8. O Farmacêutico nas Comissões Técnicas Hospitalares	25
8.1. Comissão de Ética para a Saúde (CES)	25
8.2. Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)	26
8.3. Comissão de Controlo de Infecção e Resistência Antimicrobiana (CCI)	26
9. Qualidade, Certificação e Formação	26
10. Conclusão	27
11. Referências Bibliográficas	28
<b>Capítulo II - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária</b>	
1. Introdução	31
2. Organização da Farmácia	32
2.1. Espaço Físico da Farmácia e Equipamentos	32
2.2. Recursos Humanos e Horários	33
2.3. Documentação Oficial, Científica e Legislação Farmacêutica	35
2.4. <i>Winphar</i> : O Sistema Informático	35
3. Grupos de Farmácias: Ser <i>Holon</i>	37
4. O Medicamento e Produtos de Saúde	37
4.1. Medicamentos sujeitos a receita médica	38
4.1.1. Interpretação Farmacêutica da Prescrição	40

4.1.2.	Considerações acerca dos Medicamentos Genéricos	40
4.1.3.	Considerações acerca dos Antibióticos	41
4.1.4.	Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes	43
4.2.	Medicamentos não sujeitos a receita médica	44
4.2.1.	O Aconselhamento Farmacêutico	45
4.2.2.	Considerações acerca da Automedicação	46
4.3.	Outros produtos de venda em Farmácia	47
4.3.1.	Considerações sobre Fitoterapia e Suplementos Alimentares	47
4.3.2.	Homeopatia	48
4.3.3.	Dispositivos Médicos	48
4.4.	VALORMED	48
5.	Gestão da Qualidade	49
6.	Compras e Logística	50
6.1.	Fornecedores	50
6.2.	Margem de comercialização em Portugal	51
6.3.	Pontos de encomenda e fichas de produto	51
6.4.	Aprovisionamento e armazenamento de encomendas	52
6.5.	Sistema de reservas	53
7.	O receituário: passo-a-passo	53
7.1.	Validação pré e pós dispensa da prescrição	53
7.2.	Tipos de Receita Médica	54
7.3.	Subsistemas de Saúde e Entidades Participadoras	55
7.4.	Faturação e fecho do Receituário	56
8.	<i>Marketing</i> Farmacêutico	58
9.	O Ato Farmacêutico: Considerações Éticas e Deontológicas	59
10.	Serviços Farmacêuticos	60
10.1.	Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos: <i>Check Saúde</i>	61
10.2.	Administração de Vacinas e outros Medicamentos	61
10.3.	Consulta Farmacêutica e Preparação Individualizada de Medicação	62
10.4.	Serviços Individualizados	63
10.5.	Intervenção na Comunidade	64
11.	Conclusão	64
12.	Referências Bibliográficas	65
<b>Capítulo III - Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata Avançado: uma Meta-Análise</b>		
1.	Introdução, Enquadramento e Objetivos	69
1.1.	Introdução	69
1.2.	Objetivos	71
2.	Cancro da Próstata: revisão geral da literatura	71
2.1.	Dados epidemiológicos	71
2.2.	Mecanismo fisiopatológico	72
2.3.	Grupos de risco	73
2.4.	<i>Screening</i>	74
2.5.	Diagnóstico e Classificação	75
2.6.	Estratégia Geral Terapêutica	76
3.	Opções farmacológicas para o tratamento do Cancro da Próstata Avançado	76
3.1.	Tratamento Hormonal	76
3.1.1.	Estrogénios	77
3.1.2.	Agonistas e Antagonistas da GnRH	77

3.1.3.	Antiandrogénios de primeira geração	78
3.1.4.	Terapêutica Androgénica Combinada	79
3.2.	Cancro da Próstata Resistente à Castração	80
3.2.1.	Fármacos Citotóxicos	81
3.2.2.	Inibidores da CYP17	81
3.2.3.	Antiandrogénios de segunda geração	83
3.2.4.	Imunoterapia	84
3.3.	Novas abordagens e Controvérsias Terapêuticas para o Cancro da Próstata Avançado	84
3.3.1.	Inibidores da enzima 5 $\alpha$ -redutase	85
4.	Estudo Comparativo: Terapêutica Androgénica Combinada <i>versus</i> Monoterapia	86
4.1.	Abordagem Metodológica	86
4.2.	Revisão Sistemática	87
4.3.	Meta-Análise	93
5.	Discussão	94
6.	Conclusão	96
7.	Referências Bibliográficas	97
<b>Anexos</b>		<b>105</b>
Anexo I		105
Anexo II		106
Anexo III		107
Anexo IV		108
Anexo V		108
Anexo VI		109
Anexo VII		111
Anexo VIII		111
Anexo IX		112
Anexo X		112
Anexo XI		108



# Lista de Figuras

<b>Capítulo I - Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar</b>	
Figura 1 - Circuito do medicamento em Distribuição Individual por Dose Diária Unitária.	9
<b>Capítulo II - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária</b>	
Figura 2 - Fachada exterior da Farmácia <i>Holon</i> Oeiras.	31
Figura 3 - Ciclo de atendimento farmacêutico de problemas menores.	45
<b>Capítulo III - Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata Avançado: uma Meta-Análise</b>	
Figura 4 - Esquema representativo do Sistema Génito-Urinário do sexo masculino.	69
Figura 5 - Esquema representativo dos mecanismos de sobre-expressão do Recetor de Androgénios.	73
Figura 6 - Representação de um tumor bem diferenciado (A) e pouco diferenciado (B).	75
Figura 7 - Esquema representativo das principais estratégias terapêuticas hormonais para o CaP.	80
Figura 8 - Esquema da biossíntese de esteroides, percussores androgénicos, nas glândulas supra-renais.	82
Figura 9 - Recomendações da <i>European Society for Medical Oncology</i> para Cancro da Próstata Avançado, no ano 2015.	89
Figura 10 - Gráfico de relação entre taxas de sobrevivência alcançadas com diferentes tipos de terapêutica, em diferentes estudos e anos.	91
Figura 11 - <i>Forest Plot</i> resultante da Análise Estatística dos estudos em <i>Samson David et al.</i> e <i>Akaza Hideyuki et al.</i>	94



# Lista de Tabelas

## Capítulo I - Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar

Tabela 1 - Designação dos diferentes locais de armazenamento de medicamentos do Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira.	4
Tabela 2 - Levantamento de algumas patologias e medicamentos autorizados pela legislação para dispensa em Ambulatório, com que contatei.	11
Tabela 3 - Valores limite de pressão e temperatura das câmaras de fluxo laminar.	15
Tabela 4 - Levantamento das preparações realizadas na área de Farmacotecnia estéril durante o período de estágio.	17
Tabela 5 - Levantamento dos medicamentos não estéreis manipulados com o meu auxílio durante o período de estágio.	20

## Capítulo II - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária

Tabela 6 - Escalões de comparticipação aplicados em diferentes Classes Farmacoterapêuticas.	39
Tabela 7 - Lista atualizada de MNSRM-EF.	44
Tabela 8 - Lista atualizada de regime de comparticipação especial por patologia.	56
Tabela 9 - Tabela de conferência diária do receituário, aplicada na Farmácia <i>Holon</i> Oeiras.	57
Tabela 10 - Códigos que agrupam lotes de Receitas Médicas, através dos respetivos subsistemas de saúde.	57

## Capítulo III - Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata Avançado: uma Meta-Análise

Tabela 11 - Levantamento de novas moléculas, em fase III e IV de ensaios clínicos, no período 2015-2016.	85
Tabela 12 - Registo dos resultados de pesquisa, segundo o protocolo da <i>National Healthcare Service</i>	87
Tabela 13 - Resumo dos dados extraídos por <i>Samson et al.</i>	90
Tabela 14 - Levantamento dos resultados conseguidos com diferentes opções farmacológicas para Cancro da Próstata avançado.	92



## Lista de Acrónimos

A-GNRH	Agonista de GNRH
AB	Antibiótico
ACP	Acetato de Ciproterona
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALA	Ácido alfa-linoleico
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
APFH	Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
ARS	Administração Regional de Saúde
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AUE	Autorização da Utilização Excepcional
bALP	Fosfatase Alcalina
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BI	Bilhete de Identidade
BO	Bloco Operatório
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CAB	<i>Combined Androgen Blockade</i>
CaP	Cancro da Próstata
CaPRC	Cancro da Próstata Resistente à Castração
CARAT	Teste de Controlo da Asma e Rinite Alérgica
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CC	Cartão do Cidadão
CCF	Centro de Conferências de Faturas
CEDIME	Centro de Informação sobre medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos
CM	Câmara Municipal
CNP	Código Nacional de Produto
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CRF	Hormona Libertadora de Corticotrofina
CV	Cardiovascular

CYP	Citocromo
DAPROCA	<i>Danish Prostatic Cancer Group</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DES	Dietilestilbestrol
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral de Saúde
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DIDDU	Distribuição Individual por dose diária unitária
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DR	Decreto-Lei
DT	Diretor Técnico
EC	Ensaio Clínico
EG	Escala de <i>Gleason</i>
EGF	Epidermal growth factor
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
EORTC	<i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FF	Forma Farmacêutica
FH	Farmacêutico Hospitalar
FIP	Federação Internacional Farmacêutica
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FEFO	<i>First-Expire, First-Out</i>
FSH	Hormona Folículo-Estimulante
GnRH	Hormona Libertadora da Gonadotrofina
GT	Guia Farmacoterapêutico
GTC	Gestão Técnica Centralizada
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
HD	Hospital de Dia
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSP	<i>Heat Shock Protein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL	Interleucina
IMS	<i>Institute for Healthcare Informatics</i>
IRC	Insuficiência Renal Crónica
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
IV	Intravenosa

IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
JCI	<i>Joint Commission International</i>
LA	Ácido Linoleico
LASA	<i>Look-Alike Sound-Alike</i>
LC-PUFA	Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormona Luteinizante
LHRH	Hormona Libertadora da Hormona Luteinizante
MAB	<i>Maximal Androgen Blockade</i>
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia
MPE	Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
mTOR	Proteína alvo da Rapamicina
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
NHS	<i>National Health Service</i>
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OM	Ordem dos Médicos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PCaPT	Ensaio de prevenção de Cancro da Próstata
PCR	Proteína C-Reativa
PCTCG	<i>Prostate Cancer Trialists Collaborative Group</i>
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinase
PIM	Preparação Individualizada de Medicação
PNCI	Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infeção Associada aos Cuidados de Saúde
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PR	Prostatectomia Radical
PRM	Problema Relacionado com a Medicação
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
PVPR	Preço de Venda ao Público Recomendado
QOL	Qualidade de Vida
RA	Recetor Androgénico
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RAP	Reações Associadas à Perfusão
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RM	Receita Médica
RME	Receita Médica Especial

SBV	Suporte Básico de Vida
SFH	Serviço Farmacêutico Hospitalar
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SIE	Serviço de Instalações e Equipamentos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SWOG	<i>Worldwide Network of Researchers that design and conduct Cancer Clinical trials</i>
TAC	Terapia Androgénica Combinada
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TPA	Terapia de Privação Androgénica
TS	Tempo de Sobrevivência
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
WSMI	<i>World Self-Medication Industry</i>
ZC	Zona Central
ZP	Zona Periférica
ZT	Zona de Transição

# Capítulo I - Experiência

## Profissionalizante em Farmácia Hospitalar

### 1. Introdução

A Farmácia Hospitalar é uma área de desempenho do farmacêutico que resulta numa ampla contribuição nos cuidados de saúde prestados nos Hospitais. A inserção do especialista do medicamento em organismos hospitalares deve ser valorizada, já que implementa a qualidade e eficácia na prestação de Serviços ao doente, assegurando o circuito e o uso responsável das terapêuticas exercidas e integrando equipas multidisciplinares.

O Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) abrange o Hospital Pêro da Covilhã, Hospital do Fundão e Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. O Serviço Farmacêutico Hospitalar (SFH) é autónomo técnica e cientificamente, estando vinculado à orientação do Conselho de Administração (CA) do CHCB. É acreditado pelo sistema de gestão de qualidade *Joint Commission International (JCI)* e certificado pela *International Organization for Standardization (ISO) 9001/2008*. O Centro Hospitalar conta com, aproximadamente, 300 camas distribuídas por diferentes Serviços, que recebem diariamente doentes. A sua medicação é garantida de forma conjunta pelo médico prescriptor e pelo SFH que, de forma consonante com todo o circuito do medicamento, assegura a sua chegada no momento certo ao doente certo. Inerente a esta política, o SFH tem objetivos a cumprir e diferentes responsabilidades na área da gestão, distribuição, produção, dispensa e informação. Estagiei no CHCB no período de 26 de janeiro a 21 de março de 2016, onde tive oportunidade de conhecer o papel do farmacêutico hospitalar e adquirir conhecimentos nas diferentes áreas que lhe competem.

### 2. Gestão e Logística Farmacêutica Hospitalar

A área de aquisição e logística conta com a presença de um farmacêutico a tempo inteiro, responsável pela seleção de medicamentos, atualização periódica dos diferentes pontos de encomenda e aquisição de artigos. Por gestão, entende-se o conjunto de atividades que garantem disponibilidade e dispensa de medicamentos pelo menor custo (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999). No que toca à aquisição, este setor é amplamente suportado pela aplicação eletrónica Sistema de Gestão Integrado do Circuito do

Medicamento (SGICM), como parte integrante do circuito, por administrativos do Serviço de Logística Hospitalar e pelo CA.

## 2.1. Seleção de medicamentos

Todos os medicamentos passíveis de utilização no âmbito hospitalar encontram-se descritos pelo Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) e, a nível local pelo Guia Farmacoterapêutico (GT) do CHCB possibilitando a sua prescrição mais adaptada às necessidades locais. Desta forma são alcançadas vantagens terapêuticas, didáticas e económicas promovendo uma prescrição custo-efetiva. Podem fazer parte do GT medicamentos que não estão incluídos no FHNM. Para que um medicamento conste neste guia, em primeira instância, é necessário que a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) aprove a sua introdução, sendo que o mesmo se passa para exclusões. Para que esteja em constante atualização, o GT é anualmente revisto pois é frequente surgirem propostas de introdução de novos medicamentos, por diferentes profissionais de saúde do CHCB, através de impresso próprio. Neste impresso deve constar a justificação do pedido em detrimento das opções já disponíveis. Em resposta aos procedimentos, a CFT emite diferentes pareceres, permitindo acesso ao GT atualizado de forma permanente na *intranet* e, ainda, sob forma de manual de bolso. Importa referir que a prescrição de alguns fármacos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é avaliada caso-a-caso, pela CFT. Medicamentos sem AIM necessitam de Autorização da Utilização Excepcional (AUE) válida, a conceder pelo INFARMED, para o prazo de um ano.

Quando um medicamento existe em número inferior ao definido como ponto de encomenda, o Farmacêutico Hospitalar (FH) responsável deve efetuar o pedido de compra ao fornecedor selecionado, gerando informaticamente uma nota de encomenda. Esta é autorizada pelo CA e processada para o Serviço de Logística Hospitalar. Este procedimento não deve ser inesperado pelo que se recorre a uma análise de consumos prévios que resulta numa lista que prevê os próximos gastos. A análise, chamada ABC, deve ter em conta o tipo de artigo e o tipo de consumo (regular, muito irregular ou pontual). O pedido de compra deve ser calendarizado se normal ou definido enquanto urgente.

Para as alternativas terapêuticas reunidas no GT, existem diferentes fornecedores que permitem a aquisição dos diferentes medicamentos. Estes são recomendados, através de concurso público centralizado, por via do catálogo telemático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) promovido pelo Ministério da Saúde. O FH considera o tipo de aquisição a realizar, as condicionantes dos fornecedores e instruções do CA, para escolha do fornecedor. O acesso ao catálogo é feito pela central de compras eletrónica centralizada dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Tive oportunidade de conhecer este

catálogo e pesquisar fornecedores qualificados, condições de aquisição, preços máximos, entre outros parâmetros.

## 2.2. Receção e Confirmação de Encomendas

O Serviço de Logística Hospitalar do CHCB adquire os produtos farmacêuticos encomendados, validados através da sua Denominação Comum Internacional (DCI), dose, via de administração, quantidade, lote e prazo de validade, gerando uma guia de remessa de acordo com a nota de encomenda.

Diariamente, os produtos são rececionados numa área com fácil acesso ao exterior, que inclui área de manobra e estacionamento para carros de transporte, e ao armazém dos medicamentos, embora seja um espaço separado deste. O seu acesso inclui portas largas para permitir o fluxo de produtos de saúde. Estes chegam acondicionados em caixas de cartão seladas e devidamente identificadas que serão posteriormente desempacotadas.

Uma dupla conferência, qualitativa e quantitativa, de que os dados inseridos na guia de remessa correspondem aos produtos rececionados, é efetuada pelo Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) em conjunto com um responsável do Serviço de Logística Hospitalar, minimizando assim possíveis erros. Aquando da conferência verifica-se o prazo de validade e ainda que produtos são entregues em bom estado (avaliado numa escala de 0 a 10), culminando este processo com a assinatura da nota de entrega. A conformidade ou não conformidade dos produtos rececionados é registada informaticamente enquanto indicador de qualidade (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005).

Os medicamentos citotóxicos são rececionados de forma separada para verificar que não ocorreu qualquer derrame durante o seu transporte, mantendo sempre presentes os procedimentos inerentes a este tipo de medicamentos. Existe um armário especificamente assinalado para a sua especial receção, com referência à perigosidade, sendo os artigos apenas manuseados com luvas de borracha. Nesta área do SFH consta ainda um *kit* de derrames de citotóxicos em local visível e assinalado (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005; Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2013). Os produtos que necessitam de temperaturas entre 2-8°C são transportados diretamente para as arcas frigoríficas. Os hemoderivados devem ainda trazer consigo certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED e respetivas autorizações, a arquivar junto da fatura, em *dossier* específico. As matérias primas rececionadas, por sua vez, devem-se fazer acompanhar dos seus boletins de análise (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Acompanhei este procedimento diariamente durante o estágio.

### 2.3. Armazenamento de Produtos Farmacêuticos

Após receção, os produtos farmacêuticos são acondicionados, em condições necessárias que garantam espaço, segurança e temperatura, por um período maior ou menor de tempo, em diferentes localizações, consoante descrito na Tabela 1. A temperatura máxima não deve ultrapassar os 25°C e a humidade deve ser inferior a 60%. O espaço deve ter dimensões adequadas aos produtos farmacêuticos e deve estar protegido da luz solar direta (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999).

Tabela 1 - Designação dos diferentes locais de armazenamento de medicamentos do Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira.

<i>Designação do Armazém</i>	<i>Localização do Armazém</i>
10	Armazém Central da Farmácia da Covilhã
11	Armazém Satélite do Hospital do Fundão
12	Armazém do Setor da Dose Unitária
13	Armazém da Farmacotecnia
14	Armazém <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> do BO
15	Armazém <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> da Urgência Pediátrica
16	Armazém <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> da UCAD
17	Armazém <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> da Urgência Geral
18	Armazém de Quarentena
20	Armazém do Setor do Ambulatório

O armazém central, chamado armazém 10, é composto por setores ou prateleiras rotativas organizadas por ordem alfabética da DCI dos medicamentos, mas também subdivididas por grupos específicos, como os anestésicos, colírios, material de penso, antibióticos, tuberculostáticos, medicação para Ambulatório, estomatologia, contraceptivos, leites para pediatria e hemoderivados.

A identificação dos medicamentos é feita pelo seu código e DCI, atentando aos medicamentos *Look-Alike Sound-Alike* (LASA) que são diferenciados pelo destaque da parte da palavra que os distingue, por exemplo, “aminoDARona/amLODIPina”. Além do setor geral, existe ainda, separado dos outros medicamentos, um cofre com fechadura de segurança para armazenamento dos Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MPE), geridos por um farmacêutico; outro para os medicamentos de Ensaios Clínicos (EC) e uma prateleira bem assinalada para armazenamento dos citotóxicos (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). No restante espaço estão, em prateleiras, as reservas de artigos em excesso de quantidade, artigos de maior porte, alimentação entérica e parentérica. Existem ainda gavetas identificadas para o armazenamento de embalagens *blister* de comprimidos, ampolas, inaláveis (cuja identificação tem fundo a cinzento), adesivos transdérmicos (cuja

identificação tem fundo a laranja), carteiras (cuja identificação tem fundo a roxo) ou supositórios (cuja identificação tem fundo a amarelo claro) que são mais frequentemente solicitados, por forma a facilitar a sua aquisição e reduzir o tempo de entrega de medicação. Importa referir ainda a sinalética presente em todo o armazém como, círculos a verde, amarelo e vermelho, que indicam dosagem baixa, intermédia e elevada, respetivamente; a sinalética STOP que se refere a embalagens idênticas e o sinal de perigo para medicamentos potencialmente perigosos. Etiquetas como “Conservar no frigorífico”; “Não refrigerar após abertura”; “Guardar no frigorífico”; “Diluição obrigatória”; “Validade reduzida” e “Embalagem inviolada” encontram-se disponíveis para aplicar em diferentes produtos farmacêuticos.

Qualquer medicamento, quando em unidose, deve contemplar, em todo o seu circuito, a informação completa essencial à sua identificação, como a DCI, dose, lote e prazo de validade. Caso o fornecedor original não o tenha considerado, as embalagens *blister* de comprimidos devem ser rotuladas antes do seu armazenamento. Estes rótulos são emitidos informaticamente em papel autocolante por forma a serem colados um a um, verificados e registados em impresso próprio. Estão excluídos deste procedimento artigos que saem em grande quantidade para o setor Ambulatório e que se destinam a ser dispensados pela embaladora *Fast Dispensing System* (FDS).

Alguns medicamentos têm especificações quanto ao seu armazenamento. Os desinfetantes, inflamáveis e injetáveis de grande volume têm espaços próprios e distintos. Na sala dos inflamáveis, com sinalética apropriada presente, não existe qualquer exposição a fontes de calor ou luz intensa e apenas há acesso através de uma porta corta-fogo de fecho automático. A sala tem chão impermeável e apresenta um rebordo levantado na porta de entrada por forma a impedir qualquer extravasamento de líquidos para o exterior. As paredes interiores são reforçadas a tijoleira e existe um detetor de fumos e sistema de ventilação adequados (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). No exterior da sala de inflamáveis são ainda garantidos um chuveiro de emergência e extintor. Nesta sala, os artigos nunca poderão estar acondicionados em caixas de cartão. Os gases medicinais apresentam também um circuito diferenciado, já que não estão armazenados no espaço do SFH, mas sim em cisternas com lote identificado, em ambiente exterior, vigiadas pelo Serviço de Instalações e Equipamentos (SIE) que mede a percentagem de gás presente. Para os produtos termolábeis, existem duas arcas frigoríficas (temperatura entre 2-8°C) e arca congeladora, com sistema de controlo e registo de temperatura (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Este controlo é realizado pela Gestão Técnica Centralizada (GTC) do CHCB, através do programa informático IT2 Calmetric *Wireless* que indica gráficos e parâmetros de todos os sensores de temperatura, emitindo um alarme automático sempre que há uma oscilação ou falha de leitura.

O controlo de quantidade é assegurado através da contagem de *stock*, de forma preferencial, diariamente. O registo das contagens do que realmente está no armazém (em prateleiras, gavetas e reservas) em comparação com o que o sistema informático apresenta, contribuí como indicador de qualidade do SFH. O controlo de qualidade é feito através da verificação mensal das validades de todos os medicamentos e produtos de saúde armazenados no armazém 10, sendo registados e assinalados com autocolante aqueles cujos prazos terminam daí a quatro meses. A listagem é útil para o controlo de *stock* de validade reduzida permitindo que todos os meses se conheçam os medicamentos cuja validade tem término no próprio mês. Caso expirem ou estejam em risco de expirar, os medicamentos vão para quarentena até se decidir o seu destino. Já os medicamentos que ficam nos Serviços são controlados quantitativamente e qualitativamente, trimestralmente, através de visitas aos mesmos. Para facilitar a distribuição de medicamentos com um prazo adequado e gestão do *stock*, estes são arrumados segundo o princípio *First-Expire, First-Out* (FEFO).

### **3. Distribuição de Produtos Farmacêuticos**

Os sistemas de distribuição de medicamentos do SFH dirigem-se aos doentes internados, através da dose unitária; aos Serviços, pela reposição de *stocks* nivelados por carros ou *Pyxis* e, ainda, pelo regime Ambulatório e circuitos especiais de distribuição. A partir do armazém 10 são distribuídos periodicamente produtos farmacêuticos para os Serviços e setores periféricos ao SFH. Qualquer um dos sistemas de distribuição tem por base um perfil de *stock* pré-definido e controlado por um farmacêutico em conjunto com o Enfermeiro Chefe. Toda a medicação é conferida, antes de ser enviada para o Serviço (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999). Durante o estágio, tive oportunidade de participar ativamente nos diferentes sistemas de distribuição.

#### **3.1. Sistema de Distribuição Clássica para Serviços Clínicos**

As diferentes áreas médicas que constituem o CHCB necessitam, diariamente, de diferentes produtos farmacêuticos. Para cada Serviço é traçado um perfil quantitativo e qualitativo, consoante a precedência de medicação dispensada. O SFH disponibiliza a medicação solicitada até às 14 horas do próprio dia. Caso a requisição só seja efetuada num horário póstumo às 14 horas, o pedido apenas será entregue no dia seguinte, ou na segunda-feira, caso se trate de um pedido de sexta-feira. Diariamente, são transportados medicamentos de e para a Farmácia Satélite do Hospital do Fundão, consoante os medicamentos requisitados.

### 3.2. Sistema de Distribuição por Reposição de *Stocks* Nivelados

Os Serviços de Neonatologia, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Urgência Obstétrica, Unidade de Acidente Vascular Cerebral (UAVC), Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) e Unidade de Cirurgia Ambulatória obtêm medicamentos através de carros, repostos em dias específicos, por registo de consumo. Para que, durante o período de reposição, o Serviço não fique sem carro, ou seja sem medicação, a UCI e UAVC têm dois carros que vão alternando entre si. Os outros Serviços apenas têm um carro que é repostado e entregue no mesmo dia que foi deixado no SFH.

A reposição por níveis consiste na contagem dos artigos de cada carro, sendo a diferença de *stock* pré-definido restituída e notificada através de um *Personal Digital Assistant* (PDA). Este dispositivo faz a leitura do código de barras, facilitando a gestão de *stock* disponível no armazém. Apresenta a vantagem de imputar por leitura ótica, reduzindo o tempo despendido nesta tarefa.

### 3.3. Sistema de Distribuição Semi-Automática pelo Sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>

A Urgência Geral, Urgência Pediátrica, Bloco Operatório (BO) e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) apresentam armários controlados eletronicamente, onde estão armazenados os produtos farmacêuticos estimados pelo perfil de *stocks* mínimos e máximos. Estes armários são geridos via *software*. Sempre que o *stock* de algum medicamento fique nulo, segundo uma listagem própria, os medicamentos são preparados e transportados do armazém 10 para os *Pyxis*<sup>TM</sup>. Efetuei reposição dos diferentes *Pyxis* e auxiliei na preparação da medicação a repor.

Alguns medicamentos são específicos para o tipo de área, como por exemplo, o Brometo de Rocurónio ou o Sugamadex, exclusivos do *Pyxis*<sup>TM</sup> do BO, pois são, respetivamente, um bloqueador neuromuscular, essencial a alguns tipos de cirurgia, e correspondente agente de reversão (European Medicines Agency, 2013; INFARMED, 2013). Apenas o *Pyxis*<sup>TM</sup> do BO tem acoplada uma arca frigorífica essencial a medicamentos termolábeis, como é exemplo o Brometo de Rocurónio.

Sempre que se procede a uma reposição de produtos, o *software* abre automaticamente a gaveta respetiva e indica a divisória em questão, solicitando uma confirmação da quantidade do artigo existente, a introdução da quantidade de artigo a adicionar e atualização do prazo de validade mais curto. Os artigos são introduzidos segundo o princípio FEFO caso tenham diferentes prazos. Acompanhei alguns procedimentos específicos de áreas, como o procedimento obrigatório para entrar no BO. Os equipamentos semiautomáticos, como o *Pyxis*, melhoram a qualidade de distribuição de medicamentos por Serviços reduzindo o

tempo investido na área e reduzindo erros. Permitem ainda um controlo de *stock* e validades pelo *software*, conservação dos medicamentos e maximização da eficiência do SFH.

### 3.4. Distribuição Individual de Medicamentos em Dose Unitária

A distribuição de medicamentos por unidose é a atividade do SFH com maior visibilidade num Hospital. Permite que os Enfermeiros dos diferentes Serviços clínicos os administrem de forma mais eficaz, rápida, cómoda e económica. Esta distribuição prevê a medicação por toma e para cada doente para um período máximo de 24 horas, exceto aos fins-de-semana, em que se prepara para 48 ou 72 horas (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999; Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). A rotina deste setor segue-se pelo esquematizado na Figura 1.

A sala de validação é um local amplo e apresenta espaço para validação eletrónica de requisições, portas de tamanho adequando às caixas de medicação e temperatura/humidade controladas continuamente. No período de funcionamento do SFH, estão presentes no mínimo dois farmacêuticos (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). O formato eletrónico da prescrição trouxe um leque mais alargado de potencialidades ao SFH do CHCB, desde 2004. Algumas das vantagens são a emissão de alertas essenciais à racionalização do uso do medicamento, como o preenchimento do formulário de justificação médica obrigatória quanto ao uso do antibiótico (definido pela CFT), alertando quanto à duração do tratamento (se superior a sete dias), alertas de doses máximas, alertas de interações e duplicação de medicação, registo de reações alérgicas, gestão de custos, acesso direto ao histórico do doente, entre outros. Este sistema de informação e gestão dos SFH prevê uma monitorização da terapêutica medicamentosa de cada doente. A temática da segurança do doente tendo sido uma prioridade para o CHCB, sendo pioneiro no projeto “Medicar Melhor” que visa implementar critérios bem descritos na literatura, como os critérios de *Beers* ou *STOPP/START*, para mediar a polifarmácia e medicamentos inapropriados em geriatria. Representa uma forma referenciada de evitar o historial de quedas ou hipotensão postural, habituais nesta faixa etária, auxiliando equipas multidisciplinares no processo de medicação do doente idoso internado. É um programa de revisão da terapêutica promissor, já premiado, que coloca o SFH do CHCB na vanguarda da valorização do FH.

Aquando da validação da prescrição médica eletrónica pelo farmacêutico é gerado um mapa farmacoterapêutico, correspondente ao perfil do doente. Este é enviado, de forma eletrónica e automática, para o sistema *Kardex*<sup>®</sup>, localizado no armazém 12, e sistema FDS, localizado na sala de Reembalagem. O *Kardex* é um equipamento semi-automático que apoia a preparação da medicação, reduzindo erros e tempo despendidos, maximizando a qualidade do Serviço. Os TDT preparam a medicação unidose em gavetas divididas por períodos do dia (manhã/almoço/jantar/S.O.S) e específicas para o Serviço clínico. Cada gaveta está associada

aos elementos identificativos válidos do doente, segundo as recomendações internacionais de segurança: número de cama, nome do doente, número do processo, Serviço onde está internado e a data.

Após preparação da medicação, um farmacêutico confere quantitativamente e qualitativamente toda a medicação nas gavetas dos Serviços e, no caso dos medicamentos de maior porte, nas caixas destinadas aos mesmos. Participei nesta validação diariamente. As possíveis regularizações são anotadas permitindo atribuir um indicador de qualidade ao SFH. Sempre que uma não conformidade é detetada, é necessário registar a ocorrência, bem como a causa para melhoria da qualidade. As cassetes com as gavetas, são entregues no respetivo Serviço Clínico pelo Assistente Operacional (AO) do SFH, em horário acordado com o Enfermeiro-Chefe de cada Serviço, sendo o cumprimento do mesmo um indicador de qualidade do SFH.

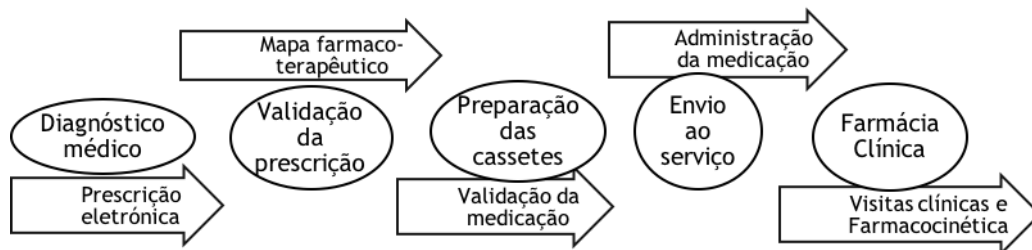


Figura 1 - Circuito do medicamento em Distribuição Individual por Dose Diária Unitária.

Podem surgir alterações à última validação da medicação, alta do doente, entrada de um novo doente num Serviço, transferência de cama ou falecimento, após validação das cassetes. Caso estas alterações sejam efetuadas até ao envio da medicação para o Serviço clínico, as gavetas em causa, são alteradas pelo farmacêutico. Fora deste horário, as alterações por adição são entregues diretamente pelos AO do SFH, em sacos identificados com etiquetas personalizadas ao doente. As alterações posteriores ao horário de fecho do SFH são enviadas como pedidos urgentes na manhã do dia seguinte, salvo se necessário iniciar uma nova terapêutica, situação em que o FH que está em horário de prevenção é contactado de imediato. Quando a alteração é por defeito, deve retirar-se a medicação indicada do doente, se a cassette ainda se encontrar no SFH. Ao longo do dia, pedidos mais urgentes que surjam são satisfeitos e entregues ao AO do Serviço prescritor que se deverá deslocar ao SFH para receber diretamente a medicação, sempre identificada. Fiz pedidos urgentes e alterações da medicação que surgiram ao longo dos dias do estágio.

### 3.5. Distribuição de Medicamentos em Contexto Ambulatório

Através da dispensa em Ambulatório, o doente pode cumprir a terapêutica no seu ambiente familiar, aumentando a comodidade e diminuindo o desenvolvimento de infeções

nosocomiais e custos de internamento ao Serviço Nacional de Saúde (SNS). Contudo, importa atentar às implicações sociais e gestão de custos conscienciosos neste setor. A distribuição em Ambulatório pode também dispensar medicamentos resultantes do Serviço de urgência hospitalar, garantindo imediata acessibilidade à terapêutica, em situações de emergência (Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro, 2000).

A distribuição em Ambulatório é um circuito da total responsabilidade dos farmacêuticos do CHCB. É da sua responsabilidade, além do atendimento do doente, organizar sistemas de controlo de perfis de doentes e elaborar procedimentos de dispensa, de acordo com a legislação em vigor para os diferentes casos (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Este processo é efetuado sob total confidencialidade, sem qualquer interrupção, existindo uma área reservada para o efeito, aberta de segunda a sexta-feira das 9horas às 19horas e ao sábado das 9horas às 16horas. No CHCB, a sala de espera do Ambulatório encontra-se num corredor exterior ao SFH. É de fácil acesso e perto das consultas externas, sendo que os utentes ou quem os represente, devem entrar para a sala de atendimento, um por um, apenas quando a luz de sinalização está apagada. É assim garantida a efetividade da confidencialidade do ato farmacêutico. O SFH, no que ao setor Ambulatório diz respeito, solicita uma avaliação do Serviço aos seus utentes, através da recolha de possíveis sugestões e preenchimento de inquéritos de satisfação. Contribuí para a recolha de alguns destes dados.

Na sala de atendimento do CHCB encontra-se uma secretária de atendimento com suporte informático que permite o acesso às diferentes aplicações de forma rápida. Para acondicionamento e conservação de medicamentos existe um armário, onde estes estão organizados por Serviço e por ordem alfabética, respetivamente; um cofre com dupla fechadura para os MPE; dois armários refrigerados e um sistema semiautomático CONSIG. O CONSIG é um equipamento que contribuí para a eficácia da dispensa e rapidez do atendimento, coadjuvação na contagem de *stocks*, controlo de validades, e minimização do erro. A sala de trabalho deve estar bem iluminada, com temperatura e humidade adequados à conservação dos produtos, bem-estar do FH e do utente (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Tive oportunidade de repor e dispensar diferentes medicamentos a utentes.

No setor Ambulatório, devido à imensa informação inerente à dispensa de medicamentos deste regime, existe um armário organizado por *dossiers* que permite fácil acesso do farmacêutico aos aspetos legais, mas também a alguma bibliografia científica pertinente. Aquando da dispensa, é imprescindível que o farmacêutico assegure que o utente se encontra totalmente esclarecido no que diz respeito à data da próxima dispensa de medicação, à forma de administração correta, condições de conservação, cuidados a ter e efeitos indesejados do medicamento levantado. Desta forma, recorre-se, além da informação verbal

(método mais efetivo e personalizado de informação), à informação escrita sob forma de folhetos informativos uniformizados, etiquetas de posologia e pictogramas adequados. A comunicação é uma ferramenta fundamental para a eficácia dos cuidados de saúde. Estes folhetos são adequados à literacia em saúde da população no seu geral e atualizados periodicamente (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Auxiliei no processo de atualização de folhetos científicos.

O sistema de comparticipação do medicamento, em Portugal, permite equidade e valorização de todos os utentes. O regime especial garante, de forma totalmente gratuita e eficiente, medicamentos com qualidade e benefício comprovados por relatórios de avaliação deferidos, emitidos pelo INFARMED. Assim, de forma generalizada, os utentes têm acesso a medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar. A lista de medicamentos prescritos comparticipados a 100% é publicada anualmente em Decreto-Lei (DR), com os respetivos escalões de comparticipação (Portaria n.º 706/95, de 3 de julho, 1995).

As patologias legisladas para o regime especial estão, em parte, indicadas na Tabela 2, tendo sido atualizadas, ao longo do tempo, pelo Despacho 18419/2010, que acrescenta novas terapias biológicas comparticipadas na totalidade pelo SNS. A Direção-Geral de Saúde (DGS) assegura, desta forma, que os centros prescritores garantam meios técnicos e humanos de resposta para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de utentes em tratamento imunossupressor, especialmente, caso ocorra uma reação adversa ao medicamento. Sempre que os últimos são prescritos deve vir mencionado na receita o respetivo Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro, que os compreende. O SFH é obrigado a compilar mensalmente o registo mínimo dos medicamentos contemplados neste Despacho e reportá-lo ao INFARMED, tendo sido, no mês de fevereiro, minha tarefa reuni-lo em formato *Excel* (Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro, 2010).

Tabela 2 - Levantamento de algumas patologias e medicamentos autorizados pela legislação para dispensa em Ambulatório, com que contatei.

<b><i>Patologias legisladas</i></b>	<b><i>Exemplos de medicamentos dispensados</i></b>
Insuficiência Renal Crónica (IRC)	Epoetina alfa, beta, zeta; Carboximaltose férrica
Medicina de Transplantação (renal e cardíaca)	Micofenolato de mofetil; Tacrolímus; Everolímus
Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)	Atazanavir; Ritonavir; Abacavir; Tenofovir
Esclerose Múltipla (EM)	Interferão beta-1a, 1b; Acetato de glatirâmero
Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	Riluzol
Hepatite C	Boceprevir; Ribavirina; Sofosbuvir
Fibrose Quística	Tobramicina

Síndrome <i>Lennox-Gastaut</i>	Felbamato
Doença de <i>Machado Joseph</i> e outras paraplegias	Medicação antiespástica e anti-depressiva
Acromegália	Octreotido
Planeamento familiar	Desogestrel; Etinilestradiol+Gestodeno
Défice de hormona do Crescimento	Somatropina
Tuberculose	Isoniazida e Pirazinamida
Artrite Reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite idiopática juvenil	Etanercept, Certolizumab , Adalimumab ,
Artrite psoriática, Psoríase em placas	Infliximab, Anacinra, Golimumab, Ustekinumab
Insuficiência Crónica e transplante renal	Enalapril, Acido Fólico, Sevelameto, Calcitriol
Doença de <i>Crohn</i> ativa grave ou com formação de fístulas	Infliximab, Adalimumab, Golimumab

Fiz dispensa de medicamentos em prescrições provenientes de consultas hospitalares especializadas externas ao CHCB, através do modelo materializado com vinheta médica, atentando aos dados a inserir no novo processo eletrónico do doente: número da receita, número da unidade prescritora, número de identificação do médico e do doente. Patologias crónicas como a Hipertensão Pulmonar, Hepatite B, Osteoporose Grave, Transplante hepático e intestinal, VIH, medicamentos Órfãos, Colírios, e novos medicamentos, necessitam autorização caso-a-caso, pelo Conselho de Administração do CHCB, para dispensa gratuita pelo SFH.

Aquando do atendimento, o farmacêutico toma conhecimento do diagnóstico médico, posologia, duração do tratamento e data da próxima consulta. É-lhe permitido validar a prescrição, no que diz respeito aos itens anteriores. Caso a duração do tratamento ou data da próxima consulta, sejam inferiores a um mês, os medicamentos são dispensados até então. Caso sejam superiores, faz-se uma dispensa parcelar para trinta dias. Além do medicamento devidamente identificado e folheto/sinalética respetivos, o doente deve levar consigo um termoacumulador, a temperatura baixa, caso o medicamento seja conservado no frio, como é o caso do Golimumab, e deve estar envolvido em papel prata, caso seja fotossensível, como acontece com a Epoetina. Deve ainda levar uma *biobox* para o domicílio, em casos de administração por seringas, como o Filgastrim, permitindo o descarte adequado e incineração das mesmas, após administração. No dia seguinte à cedência do medicamento, a receita é conferida pelo FH relativamente ao Serviço requisitante, ao protocolo do medicamento e respetivo grupo terapêutico, à quantidade cedida, lote e número de imputação. Casos em que os encargos estão associados a qualquer subsistema ou seguradora implicam ainda o envio do receituário faturável, também da responsabilidade do FH.

Na primeira ida ao SFH, o doente deve identificar-se, através do seu Cartão do Cidadão (CC)/ Bilhete de Identidade (BI) ou número de utente, e informar o farmacêutico de potenciais familiares ou amigos que serão os próximos responsáveis pela receção da sua medicação, identificando-os. Nestes casos, os representantes devem, além da identificação do utente, levar a sua própria identificação. É também impresso um termo de responsabilidade após esclarecimento, que compromete o doente à correta conservação do medicamento conforme lhe foi indicado e o responsabiliza por qualquer dano do mesmo. Este procedimento pretende minimizar o desperdício. Para terapêuticas mais caras (acima dos 200€), como é o caso da terapêutica para a Hepatite C, é entregue um documento informativo do custo do medicamento, apelando ao uso responsável do medicamento. Este procedimento está harmonizado para todos os hospitais do SNS (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, 2010; Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, 2012).

### 3.6. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais

#### 3.6.1. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

Os movimentos de entradas e saídas de MPE são registados no “Livro de Registos de Estupefacientes e Psicotrópicos”, modelo nº1509 da Casa da Moeda, segundo o Anexo I. O registo da DCI, Forma Farmacêutica (FF), dosagem e nome do doente a que se destina e quantidade prescrita é registado pelo Enfermeiro de Serviço. A quantidade fornecida e respetiva dispensa é realizada pelo farmacêutico, no setor Ambulatório, que assina a folha de requisição, tal como quem recebe o MPE, usualmente AO do Serviço requisitante. O duplicado fica arquivado no SFH permitindo a imputação do artigo e posterior conferência de dados e *stock* (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, 2010; Portaria n.º 981/98, de 8 de junho, 1998). Os *stocks* de MPE estão bem definidos e acordados com o Enfermeiro chefe, consoante as necessidades dos diferentes Serviços clínicos e a sua encomenda, reposição, contagem e conferência de validades é realizada exclusivamente por farmacêuticos.

Nos diferentes Serviços clínicos, os MPE encontram-se igualmente armazenados em cofres de dupla fechadura ou em gaveta isolada. Mensalmente, o farmacêutico é responsável pela verificação quantitativa e qualitativa de MPE nos diferentes Serviços, assim como controlo das suas validades. A listagem dos MPE dispensados aos Serviços é enviada trimestralmente ao INFARMED.

#### 3.6.2. Medicamentos Hemoderivados

Os hemoderivados, medicamentos derivados de plasma humano, seguem uma metodologia especial, adequada à averiguação de uma possível associação da administração destes fármacos à deteção de uma doença infecciosa transmissível pelo sangue. Todos os atos de

requisição, distribuição e administração de hemoderivados estão legislados, pelo que devem ser registados num impresso próprio, do modelo n.º 1804, exclusivo da Casa da Moeda, S.A., duplicado, com respetiva “Via Farmácia” e “Via Serviço”. A ficha é dividida por três quadros (A, B, C) na “Via Farmácia”, sendo autocopiativa para a “Via Serviço” com respetivo acréscimo de um quadro D, consoante o Anexo II. Os quadros A e B são da responsabilidade do médico do Serviço requisitante, correspondentes à identificação do mesmo e justificação Clínica; o quadro C é da responsabilidade do farmacêutico, que valida a prescrição e o quadro D é preenchido pelo Enfermeiro, apenas na “Via Serviço”. Para fecho do circuito, o farmacêutico deve dirigir-se, mensalmente, ao Serviço clínico, consultando se o quadro D da “Via Serviço” está devidamente preenchido pelo Enfermeiro, registando intervenções, caso sejam necessárias, consoante ditam os indicadores de qualidade. No quadro C importa referir que é atribuído ao impresso um número de série que permita a sua posterior identificação. Todos os medicamentos hemoderivados dispensados são identificados pelo número de Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) correspondente e atestado pelo INFARMED, numa fase anterior ao medicamento ser rececionado no SFH. A cada lote é atribuído um número de certificado (Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro, 2012; Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, 2000). Efetuei dispensa de alguns destes medicamentos e preenchimento do quadro C. A “Via Farmácia” deve ser arquivada com respetivo número de imputação, possibilitando uma posterior conferência de dados, e a “Via Serviço” é enviada com o medicamento para o Serviço requisitante. Todo este circuito implica uma relação estreita entre Serviços, por equipas de profissionais de saúde cumpridores de procedimentos e disponíveis à discussão Clínica. Em contributo para este facto, assisti a uma formação destinada a Enfermeiros, dada por uma Farmacêutica do SFH do CHCB, que me permitiu verificar a proximidade entre profissionais de saúde.

## **4. Farmacotecnia**

Uma das principais valências dos Serviços Farmacêuticos do CHCB é a área de produção e controlo de medicamentos. São preparadas formulações estéreis, como os citotóxicos, fármacos biológicos e bolsas de nutrição parentérica, e formulações não estéreis, como fórmulas magistrais de uso externo e de uso interno para doentes específicos com necessidades especiais. O farmacêutico é responsável por supervisionar/atuar e registar este processo de fabrico, padronizar as técnicas de produção e coordenar/controlar a reembalagem de medicamentos sólidos orais (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999).

### **4.1. Formulações Estéreis**

Uma das salas de Farmacotecnia destina-se exclusivamente à preparação de formulações estéreis e é de acesso restrito, composta por duas câmaras de fluxo laminar, com respetivos

sistemas modulares de salas limpas (constituídos por uma pré-sala e uma sala de preparação). As áreas limpas devem ser mantidas num estado de limpeza convencionado e alimentadas com ar devidamente filtrado (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). A câmara de fluxo laminar vertical é exclusiva para preparação de fármacos de via de administração parentérica que interferem com o processo de divisão celular e a câmara de fluxo laminar horizontal é exclusiva para a preparação de bolsas de nutrição parentérica. Estas câmaras diferem entre si pelos seus parâmetros normais de pressão e temperatura, tal como indicado na Tabela 3. O registo diário destes valores, em impresso próprio afixado no exterior das câmaras, tornou-se da minha responsabilidade no período de estágio, sendo comunicada de imediato qualquer incongruência. Os sistemas modulares devem ser acionados cerca de trinta minutos antes da manipulação.

Tabela 3 - Valores limite de pressão e temperatura das câmaras de fluxo laminar.

	Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV)		Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH)	
	Pressão	Temperatura	Pressão	Temperatura
<b>Pré-sala</b>	>1 mmH <sub>2</sub> O	-	1-2 mmH <sub>2</sub> O	-
<b>Sala de preparação</b>	<0 mmH <sub>2</sub> O	<25°C	3-4 mmH <sub>2</sub> O	18,5°C-23,5°C

Na manipulação de citotóxicos consideramos proteger tanto o manipulador, de forma a minimizar a sua exposição tóxica, como o ambiente e ainda o produto, de forma a protegê-lo de qualquer contaminação microbiológica. Para estes casos, pressões negativas são exigidas. Já as pressões positivas sentidas na CFLH visam evitar apenas a contaminação das preparações estéreis. Ambas as câmaras apresentam, ainda, filtros HEPA que eliminam partículas do ar que possam contaminar o ambiente interno. Existe ainda uma janela de dupla porta que permite transferências protegendo a qualidade do ar, nunca devendo estar as duas abertas portas simultaneamente. O material, como os medicamentos, seringas esterilizadas, agulhas esterilizadas e *spikes*, é cedido para o operador, através de tabuleiros em aço inoxidável, de fora para dentro da sala de preparação, e *vice-versa* (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2013).

#### 4.1.1. Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Biológicos

Diariamente são listados os doentes previstos para os diferentes Serviços do Hospital de Dia (HD). Aquando da chegada dos mesmos à respetiva consulta médica, facilmente verificada via *intranet* do CHCB, a enfermaria contacta o SFH via telefone, por forma a confirmar o protocolo terapêutico do doente para o próprio dia. Esta confirmação deve ser registada em impresso próprio juntamente com a hora do telefonema, procedimento no qual

auxíliei, para que, a partir desse exato momento, o SFH disponha, no máximo, duas horas para preparar e entregar os citotóxicos. Este período de espera é contabilizado como indicador de qualidade. Nesta área, o FH acompanha clinicamente a área oncológica, elabora perfis terapêuticos, identifica protocolos e fichas de preparação, verifica soluções de reconstituição e perfusão, supervisiona/prepara citotóxicos e imputa os consumos (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999).

A gestão de *stocks* é autenticada pela transferência de matérias primas e produtos necessários, de forma eletrónica, usualmente do armazém 10 para o armazém 13. Na prática, a transferência deve sempre efetuar-se com segurança, através de uma maleta hermética destinada ao efeito. No armazém 13 estão também soros e outros medicamentos destinados à pré-quimioterapia de doentes oncológicos, organizados em local devidamente identificado ou, em casos que assim o exijam, no frigorífico (como é o caso, por exemplo, da Dexametasona ou Vinorelbina) (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2013). Nas primeiras 24 horas após o início do tratamento, alguns doentes sofrem efeitos agudos, como náuseas e vômitos. Estes são os principais focos de controlo da pré-medicação através de antagonistas dos recetores dopaminérgicos, antagonistas específicos da serotonina e dexametasona associada. A pré-medicação dos doentes do HD foi preparada por mim e transportada juntamente com os citotóxicos (INFARMED, 2006).

Afim da preparação do medicamento citotóxico, vesti a farda branca específica, sendo que ao entrar na pré-sala, equipei-me de forma adicional com a bata esterilizada. Procedi à descontaminação e lavagem assética das mãos, vestindo luvas esterilizadas, colocando a touca descartável, máscara com filtro especial e, apenas aquando passagem para a zona limpa, cobri os sapatos (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2013). Ao entrar na sala de preparação encontra-se, de imediato, a CFLV cuja bancada deve, em primeira instância, ser limpa com compressas esterilizadas embebidas em álcool a 70°C. Em toda a laboração recorri à técnica asséptica. O material corto-perfurante é eliminado na *biobox* que se encontra no interior da câmara. O procedimento de preparação baseia-se na reconstituição dos fármacos com solventes através de seringas, *spikes luer lock* -de modo a minimizar o risco de separação de conexões, sistemas para *bólus* com válvulas anti-retorno, bombas perfusoras para administração contínua e agulhas (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2013). Reconstituí duas preparações de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e uma de Metotrexato. Porém, muitos foram os fármacos solicitados ao SFH durante o período de estágio, pelo que realizei o seu levantamento, consoante apresentado na Tabela 4. O registo de preparações de citotóxicos é diariamente arquivado.

Tabela 4 - Levantamento das preparações realizadas na área de Farmacotecnia estéril durante o período de estágio.

<i>Fármaco</i>	<i>Serviço</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Via de administração</i>
Azacitidina	Hematologia	Síndrome mielodislásico	Subcutânea
Bleomicina		Doença de <i>Hodgkin</i>	Perfusão
Dacarbazina			Injetável
Doxorrubicina			Perfusão
Vinblastina			Injetável
Rituximab			Perfusão
Vincristina		Linfoma não <i>Hodgkin</i>	Injetável
Bortezomib			Subcutânea
Cladribina		Mieloma múltimo	Subcutânea
			Tricoleucemia
Alglucosidase alfa	Neurologia	Doença de Pompe	Perfusão
Bevacizumab	Oftalmologia	Edema da mácula	Intraocular
Carboplatina	Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Perfusão
Pemetrexedo		Adenoma do pulmão	Perfusão
Nivolumab		Carcinoma epidermoide do pulmão	Perfusão
Vinorelbina			Oral
Cetuximab	Quimioterapia	Neoplasia do cólon	Perfusão
Cisplatina		Neoplasia da bexiga	Perfusão
Gemcitabina			Perfusão
Docetaxel		Neoplasia da mama	Perfusão
Irinotecano		Neoplasia do cólon	Perfusão
Levofolinato dissódico		Neoplasia reto e cólon	Perfusão
Oxaliplatina			Perfusão
Fluorouracilo			Bólus/Perfusão
Metotrexato	Reumatologia	Artrite reumatóide	Subcutânea
Ciclofosfamida		Lúpus erimatoso	Oral/injetável
BCG	Urologia	Neoplasia maligna da bexiga	Intravesical
Mitomomicina			

As diferentes preparações correspondem, por si só ou em associação, a protocolos específicos com diferentes ciclos, pelo que os doentes voltam ao HD com uma periodicidade bem definida e conhecida, sendo a laboração da terapêutica efetuada rotineiramente (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). O protocolo ABVD, por exemplo, é uma associação específica para a Doença de *Hodgkin* composta por Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (INFARMED, 2014). Os protocolos FOLFIRI ou FOLFOX, por sua vez, são específicos para a neoplasia colo-retal, frequente na zona da Beira Interior.

Algum material científico em formato papel está facilmente disponível no SFH, através de um sistema de indexação que facilita a sua pesquisa e investigação. Este índice, no qual eu auxiliei, é efetuado em colaboração com a biblioteca do CHCB. Todos os impressos, guias e documentação registada são organizados por *dossiers*, no arquivo da Farmacotecnia, e onde é permitido também aceder aos registos de Bevacizumab. Este fármaco é um antineoplásico para o cancro colo-retal utilizado em administração *off-label* por via intravítrea para o edema da mácula, pelo Serviço de Oftalmologia (European Medicines Agency, 2015).

Estando em causa substâncias altamente tóxicas, deve-se registar o tempo de manipulação citotóxica pelo operador, devido à elevada incidência de efeitos adversos. Os operadores devem ainda recorrer a uma vigilância médica regular e periódica (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Devido à toxicidade inata destes fármacos, o SFH é responsável por emitir alertas para outros profissionais de saúde e para o próprio doente. Esta gestão de risco é feita através da sinalética autocolante para preparações, identificando-as como “Vesicante”, “Irritante”, “Neutro/não agressivo” ou “Não classificado”. Este procedimento de qualidade, que eu realizei, está referenciado em guias afixados na sala de farmacotecnia, assim como, tabelas de estabilidade após abertura; estabilidade após diluição e estabilidade após reconstituição de cada fármaco com determinado solvente. Estas classificações devem ser atualizadas periodicamente e sempre que um novo fármaco ou um novo laboratório/marca comercial chega ao SFH, providenciando a informação necessária à laboração e administração, consoante proponho no Anexo III (WOSCAN Cancer Nursing and Pharmacy Group, 2012).

#### 4.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica

Doentes hospitalizados, que não querem, não conseguem ou não podem alimentar-se entericamente, têm como alternativa nutritiva, a perfusão de bolsas parentéricas estéreis. Estas misturas, preparadas em CFLH, contêm uma mistura de volumes de macro e microelementos que, consoante a sua osmolaridade, são administradas por via periférica ou via central. O funcionamento e condições de preparação são idênticos aos dos descritos para medicamentos citotóxicos. Nesta área, o farmacêutico acompanha clinicamente os doentes, estabelece protocolos e fichas de produção, supervisiona/prepara bolsas parentéricas e imputa os consumos (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999).

Para diminuir erros e custos, aumentando a qualidade, são comercializadas pela Indústria Farmacêutica, misturas *standard*, cujos compartimentos são reconstituídos e aditivados em ambiente estéril. Esta preparação faz-se segundo a técnica asséptica, na CFLH, e a preparação do manipulador na pré-sala consoante descrito na sub-secção 4.1.1. Para a sua laboração importa atentar à ordem de aditivação e compatibilidade de componentes, sendo a

emulsão lipídica a última a adicionar em todos os casos (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Fui responsável por toda a preparação de Nutrição Parentérica (NP) durante o período de estágio na área de Farmacotecnia.

Existem quatro tipos diferentes de bolsas de nutrição parentérica, uma de via periférica e três de via central, variando entre elas o volume e aporte calórico e proteico. As bolsas apenas são preparadas quando prescritas, não existindo *stock* nos Serviços Clínicos. São formulações cuja validade é de sete dias a 2-8°C e de apenas 48 horas à temperatura ambiente. Devem, ainda, estar protegidas da luz com sacos de alumínio e devidamente rotuladas, realçando a indicação da veia de administração a que se destina (central ou periférica). Antes de imputar as preparações é realizado um controlo de qualidade relativamente à integridade física da embalagem, ausência de partículas, precipitação, separação de fases, entre outros parâmetros (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). O registo de preparação de bolsas é diariamente arquivado.

#### 4.2. Formulações Não Estéreis

Os medicamentos manipulados não estéreis são preparados em espaço próprio e de acesso restrito no SFH. Estes garantem um Serviço individualizado e personalizado para doentes com necessidades especiais, como recém-nascidos e idosos. O laboratório é convenientemente iluminado, ventilado, com temperatura e humidade registada e monitorizada, e abastecido com água potável (Associação Nacional de Farmácias, 2005). Cada preparação pode ser calendarizada quando é de prescrição habitual, como são exemplo as suspensões orais de Nitrofurantoína ou Trimetoprim. Por outro lado, podem-se tratar de preparações urgentes (4). O manipulado de Solução aquosa de Sulfato de Alumínio a 1% foi um caso de preparação urgente, solicitado enquanto agente hemostático, para uma ocorrência de resistência ao Ácido Aminocapróico (tratamento de primeira linha para hematúria grave originada por prostatectomia ou cirurgia do trato urinário) (INFARMED, 2006).

Para a manipulação é necessário que o operador assegure que estão disponíveis todas as matérias-primas necessárias e todas as condições de limpeza da área de trabalho. Posteriormente, deve equipar-se com uma bata esterilizada, touca, máscara cirúrgica e luvas. O procedimento deve ser efetuado segundo as normas básicas de higiene, cumprindo a ficha de produção criada através da guia de produção, com respetivo rótulo. Permite-se, assim, a reprodução do histórico de cada preparação. É de reforçar que todo o material utilizado é lavado e separado consoante o destino “interno” ou “externo” da preparação em causa (Associação Nacional de Farmácias, 2005). Auxiliei na preparação dos manipulados indicados na Tabela 5, segundo os procedimentos normalizados.

Tabela 5 - Levantamento dos medicamentos não estéreis manipulados com o meu auxílio durante o período de estágio.

<b>Manipulados não estéreis</b>	<b>Serviço</b>
Formol 10%, Solução estabilizada com metanol	Cirurgia Geral/ Dermatologia
Solução aquosa de Ácido Tricloroacético a 50%	Dermatologia
Solução aquosa de Ácido Acético a 3%	Ginecologia
Solução aquosa de Ácido Tricloroacético a 85%	
Solução aquosa de Iodo a 5%	
Xarope de Cafeína Anidra a 1%	Neonatologia
Concentrado de Parabenos	Serviços Farmacêuticos
Gel de Metilcelulose a 1%	
Solução aquosa de Bicarbonato de Sódio a 1,4%	
Suspensão de Nistatina	
Suspensão oral de Cloridrato de Propranolol a 0,5%	
Suspensão oral de Nitrofurantoína 0,5%	
Suspensão oral de Trimetoprim 10mg/mL	
Suspensão oral de Prednisolona 5mg/mL	Urgência Pediátrica
Solução aquosa de Prata Coloidal a 2%	Urologia
Solução aquosa de Sulfato de Alumínio a 1%	

Os aparelhos de medida devem ser controlados e calibrados periodicamente, a fim de certificar a exatidão das medidas. Mensalmente, é realizada uma monitorização das balanças analítica e de precisão, presentes no laboratório de farmacotecnia, com devida supervisão. No mês de janeiro fui a responsável por esta tarefa que implica o registo de diferentes massas-padrão, após a balança estabilizar, e repetir o procedimento por três vezes distintas para cada massa-padrão. Além deste controlo, a qualidade do produto deve ser assegurada através dos ensaios não destrutivos como é o caso da medição de pH para formulações líquidas (Associação Nacional de Farmácias, 2005).

### 4.3. Reembalagem

O SFH permite que os doentes recebam certos medicamentos sólidos orais (comprimidos, inteiros e fracionados, drageias e cápsulas) diariamente, acondicionados de forma individualizada, recorrendo à reembalagem unidose. Através de um equipamento automatizado, FDS, ou Máquina Semiautomática de Reembalagem (MSAR), é permitida uma redução do risco de contaminação, erros de medicação e aumento na economia, segurança e qualidade. Os medicamentos devem ser reembalados em película estanque, protegidos da luz e do ar, e um de cada vez, para evitar erros de contaminação cruzada, preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica (Morgado, M., Rolo, S., Cerezo, A., 2005).

Nesta área, o farmacêutico alocado ao setor da Farmacotecnia está presente a tempo parcial, participando na supervisão/validação dos dados inseridos no sistema informático da máquina embaladora para respetivos rótulos e carregamento da FDS. Após reembalagem o comprimido tem automaticamente uma validade máxima de seis meses, a contar a partir do dia da operação, exceto se a validade original do medicamento for inferior a este período. O lote atribuído é o correspondente à embalagem de origem. Por forma a evitar a contaminação do produto, os profissionais envolvidos nestas tarefas deverão colocar equipamento individual de proteção (touca, máscaras e luvas) (Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, 1999). A inserção de dados no FDS foi diariamente supervisionada por mim, através do respetivo relatório de dados.

Através do sistema automático FDS, muitos comprimidos inteiros e não fotossensíveis são dispensados em unidose, através de diferentes linhas de reembalagem de diferentes comprimidos calibrados, carregadas de forma manual e após desblisteramento, juntamente com os dados introduzidos no sistema informáticos (lote, validade e quantidade). Em casos de medicamentos fotossensíveis ou não calibrados, a rotulagem é realizada na MSAR, com manga fotoprotetora.

## 5. Farmácia Clínica

O FH tem um perfil cada vez mais dinâmico e ativo, promovendo a sua valorização nas equipas médicas, através de diferentes ramos de especialização. Está comprovado por estudos realizados em diversos países, que áreas como a Farmácia Clínica e Farmacocinética, reduzem drasticamente taxas de morbilidade e mortalidade em Hospitais, atribuídas diretamente a medicamentos (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Para isso, são necessários farmacêuticos disponíveis e suporte técnico adequado nestes organismos de Saúde.

### 5.1. Visita Médica e Uso Responsável do Medicamento

A Farmácia Clínica é o conceito que prevê a intervenção farmacêutica em meio hospitalar, sendo aconselhado um *ratio* de um farmacêutico clínico por cada sessenta camas (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). O papel do FH prima enquanto especialista do medicamento, no acompanhamento e avaliação do doente, prestando apoio contínuo aos Serviços. Desta forma, este deve ter uma postura confiante e ativa na integração destas equipas participando nas visitas médicas. Em diferentes dias da semana, acompanhei farmacêuticos do SFH do CHCB a diferentes visitas médicas, no caso, da UCI, Cirurgias 1 e 2 e UAVC. Neste espaço de tempo, são apresentados e discutidos casos clínicos dos doentes das diferentes camas, dando voz aos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas e assistentes sociais) que os

acompanham, com o fim da melhoria da qualidade da prestação de cuidados de saúde ao doente, numa visão holística do mesmo. Questões como dosagens mais ou menos apropriadas para a terapêutica de determinada patologia, *borderlines* de parâmetros monitorizados, interações entre medicamentos, e outras, foram vivamente discutidas sob intervenção farmacêutica. Auxiliei na pesquisa para esclarecimento de algumas dúvidas, através de artigos científicos, normas da DGS, plataforma *Medscape*, Resumo das Características do Medicamento (RCM) e outra bibliografia científica disponível. As questões, na sua maioria, focam-se na forma de administração de medicamentos, no ajuste posológico e em alternativas terapêuticas.

O aumento de microorganismos cada vez mais resistentes resulta da utilização inadequada de Antibióticos (AB) e consequentemente em custos acrescidos para o SNS. O sucesso na redução de infeções nosocomiais depende de intervenções multidisciplinares gerando um compromisso entre partes, no uso responsável de AB (Santos, A., Domingos, S., 2013). Nesta temática, é feita uma gestão do tempo do uso do AB, pelo FH clínico, por forma a evitar exposição prolongada a estes medicamentos, especialmente em ambiente hospitalar onde os microorganismos mais resistentes predominam. Utiliza-se a metodologia DO-D4-D7, sendo que no dia 0 (D0) o doente inicia o AB de forma empírica, no dia 4 são analisados os resultados da cultura pelo Serviço de Patologia Clínica, propondo um escalonamento do AB e consequente direcionamento da sua ação terapêutica e, no dia 7 é emitido um alerta informático de termo de administração do AB ao médico. É ainda sugerido o *switch* iv-oral do AB, segundo os critérios de inclusão e exclusão propostos.

## 5.2. Farmacocinética

O objetivo primordial da Farmacocinética Clínica é a correta administração de fármacos através de um controlo de concentrações séricas individualizado, evitando sobredosagem ou subdosagem. O farmacêutico é responsável por estabelecer protocolos dos fármacos a monitorizar, definir critérios para a seleção dos doentes a monitorizar, tratar dados e registá-los para posteriormente informar ao Serviço que posologia recomenda e a hora/data da colheita subsequente (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005). Existem fármacos de maior relevância neste campo, bem definidos e descritos pela literatura científica, pois assumem-se como fármacos de índice terapêutico estreito, apresentando menor segurança quanto à dose a administrar. No CHCB, quando um doente necessita da administração de um AB inserido nestes casos, como a Gentamicina, Amicacina e Vancomicina, o médico solicita uma colheita de sangue do doente (pré e pós administração) ao Enfermeiro para que o FH monitorize as concentrações séricas e juntos, possam optar pela melhor posologia a administrar ou a melhor velocidade de perfusão. Nestes casos é usual calcular a administração em *bólus* e a sua manutenção em perfusão, *pós-bólus*. Por vezes, é o próprio

farmacêutico que, no momento de validação e por iniciativa própria, sugere este seguimento farmacocinético.

Através dos resultados das análises Clínicas, o FH acede aos valores creatinina e Proteína C-Reativa (PCR), o que permite acompanhar o estado patológico de cada doente. A monitorização é realizada através do programa informático *PKS ABBOTTBASE* onde se inserem dados do doente como o diagnóstico clínico, peso, altura, idade, género, valor de creatinina, entre outros. O diagnóstico deve requerer especial atenção pelo farmacêutico que o avalia, enquanto foco de ação do AB. Em casos de discite, por exemplo, a penetração no osso é mais difícil pelo que a dose do AB deve ser ajustada. Por outro lado, quando os doentes são idosos, a sua função renal está naturalmente diminuída e importa, por isso, ter em conta a sobrecarga renal da terapêutica antibiótica a introduzir. Num novo passo, este programa otimiza posologias, pela estimativa *Bayesiana*, para um *steady-state* idealizado introduzido, e vice-versa. É possível calcular de forma automática parâmetros como a *clearance* de creatinina, o intervalo de pico, de vale, tempo de semi-vida e volume de distribuição. Todas estas predições vão de encontro a dados estimados pela população. A colheita de sangue deve ser efetuada antes da toma para verificar os valores do vale, por forma a otimizar a terapêutica. Já valores do pico, após colheita, avaliam uma possível toxicidade. Deve-se ter em conta se se trata de uma posologia convencional, de 12 em 12 horas, ou alargada, em toma única diária.

Após monitorização, o FH deve registar os dados do doente num impresso informático próprio a juntar ao processo do mesmo, por forma a registar todas as propostas de posologia testadas, respetivos picos e vales calculados e as suas recomendações/observações. É ainda anotada a intervenção do FH, enquanto indicador de qualidade, tendo em conta a aprovação da sugestão pelo médico ou não. Cada vez mais se recorre à individualização da terapêutica através de monitorização sérica de fármacos, sendo que este poderá representar um futuro papel do FH. Alguns doseamentos de fármacos menos habituais de monitorizar já foram solicitados ao SFH do CHCB que acompanha com ambição a exigência que um Serviço multidisciplinar de excelência implica.

### 5.3. Reconciliação terapêutica

O envelhecimento da população duplicou nos últimos 100 anos e o aumento da prevalência de patologias crónicas, apresenta-se como um dado incontornável em Portugal. O conceito de Reconciliação Terapêutica surgiu em 2002, sendo que a partir de 2006, todas as instituições de saúde creditadas pela JCI devem desenvolver protocolos que promovam a sua aplicação. Na prática, a Reconciliação terapêutica é um processo sistematizado de atualização constante da medicação pré-hospitalar de um doente permitindo a identificação de discrepâncias. O principal obstáculo deste tipo de intervenção é a falta de fluxo de

comunicação e informação entre profissionais de saúde (Santos, A., Domingos, S., 2013). Por forma a implementar a reconciliação terapêutica nos doentes internados do CHCB, o SFH adotou um sistema de cartão de medicação onde é apontada uma lista com toda a terapêutica que o doente realizou, enquanto internado, a levantar no seu momento de alta e em consulta hospitalar. Este projeto permite que novos medicamentos sejam adicionados ou outros retirados, através de *updates* mensais. Constrói-se assim o histórico terapêutico do doente admitindo o seguimento do seu perfil farmacoterapêutico e prevenindo erros de medicação ou RAM, em qualquer um dos níveis de cuidados de saúde. Esta lista inclui a forma de administração dos medicamentos, os objetivos da terapêutica em vigor, principais precauções, dose e duração. É um procedimento fácil e já premiado pela Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH-Gilead) que motivou a criação do mais recente projeto que visa impulsionar o “Cartão de Medicação” também para o momento de admissão hospitalar.

## 6. Farmacovigilância

Para doentes que cumpram medicação em regime ambulatorio, o FH deve controlar a sua dispensa, através do acompanhamento farmacoterapêutico, promovendo a adesão e monitorizando possíveis efeitos adversos ou alergias. A adesão à terapêutica é avaliada indiretamente através da contagem de comprimidos que sobram ao doente desde a última dispensa em ambulatorio ou através do método de entrevista. São métodos fáceis de pôr em prática, mas igualmente fáceis para o entrevistado distorcer a realidade. Tive oportunidade de assistir a alguns casos de dispensa de medicação a doentes com a adesão à terapêutica comprometida e ainda, de preparar medicação individualizada em caixa tornando-a disponível semanalmente, dividida por toma diária, promovendo o cumprimento da prescrição e diminuição de erros. Em casos de medicamentos de monitorização adicional recorre-se à consulta farmacêutica de farmacovigilância ativa em Ambulatorio. Tive a oportunidade de assistir a uma consulta farmacêutica deste âmbito. A listagem de todos os medicamentos que o doente toma, incluindo os seus protocolos, deveria estar acessível em qualquer ponto do SNS. A uniformização e integração das diferentes plataformas, seria uma mais valia para a segurança do doente, assim como, a proximidade entre a Farmácia comunitária e hospitalar (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

## 7. O Farmacêutico nos Ensaios Clínicos

O FH é responsável pela Investigação em medicamentos experimentais. No SFH do CHCB existe uma sala dedicada aos EC onde, além do arquivo de toda a documentação interna com estes relacionada, se encontra um frigorífico de acesso restrito, fechado a cadeado e com controlo de temperatura, destinado exclusivamente ao acondicionamento dos medicamentos experimentais que requeiram refrigeração. Para que determinado medicamento entre em fase de EC necessita de um promotor, um investigador e um monitor. O promotor é o primeiro

a visitar as instalações do SFH, afim de uma reunião agendada com o farmacêutico responsável, analisando as condições do Serviço para o circuito especial dos medicamentos experimentais. Caso estas se verifiquem, são distribuídas desde logo responsabilidades entre partes. O SFH é responsável pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução/destruição dos medicamentos autorizados (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, 2014).

A receção do medicamento experimental é feita, apenas após autorização do CA do CHCB para a realização do EC, exclusivamente por um farmacêutico. É conferido se os números dos *kits* recebidos correspondem ao da guia de remessa enviada pelo promotor, se a embalagem está íntegra e assegurado que o transporte foi adequado às condições exigidas pelo promotor, por exemplo, rastreando as temperaturas que se fizeram sentir ao longo do transporte até ao SFH, através de um dispositivo de controlo de temperatura portátil transportado junto do medicamento. No final do ensaio, o promotor desloca-se ao hospitalar, por forma a encerrar o estudo. Esta documento deve ficar arquivada por um período de 15 anos (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, 2014).

Faz parte das competências do farmacêutico responsável pelos EC, disponibilizar informação acerca do medicamento ao participante no estudo, através de folhetos e etiquetas específicas, lembrando sempre ao utente, para devolver as embalagens no fim do tratamento. Apenas desta forma será possível induzir, de forma indireta, a adesão ou não à terapêutica. O FH redige ainda um documento descritivo acerca do EC, chamado Resumo do EC, onde constam as principais informações acerca do ensaio. Este deve ser arquivado em *dossier* personalizado para o estudo em questão, juntamente com impressos, diários de medicação, formulários de dispensa, entre outros. Os procedimentos de contagem de *stock* são efetuados de forma isolada a todo o SFH. Atualmente estão a decorrer quatro EC no SFH do CHCB, envolvendo 39 doentes em regime ambulatorio, em áreas como a Diabetes *Mellitus* (DM), Dislipidemia, Insuficiência Cardíaca Crónica (ICC), entre outras.

## **8. O Farmacêutico nas Comissões Técnicas Hospitalares**

### **8.1. Comissão de Ética para a Saúde (CES)**

A CES prima pela proteção dos padrões éticos no exercício das Ciências Médicas, através da análise e debate de temas que possam pôr em causa os valores humanos. Desta forma pondera sobre variados assuntos, como a aprovação de EC ou a prática de códigos deontológicos. É uma comissão independente, constituída por diferentes profissionais de saúde, num total de sete membros, entre os quais o FH. Os assuntos de trabalho partem da própria iniciativa da comissão ou por solicitação de outrem e resultam em pareceres escritos

a emitir, tendo como principal foco a investigação científica (Decreto-Lei n.º 97/1995, de 10 de maio, 1995).

## 8.2. Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)

A CFT é composta por uma equipa multidisciplinar, à qual pertence o FH, enquanto membro do Núcleo Executivo, em conjunto com médicos, em regime de paridade. Além do Núcleo Executivo, contribuem ainda outros profissionais de saúde, enquanto membros consultivos. A principal função da CFT é implementar uma política de boa utilização de medicamentos, selecionando aqueles que reúnem o GT, mas também revendo indicações de utilização de produtos de saúde, como administrações *off-label*, analisando custos e novas aquisições. Discutem-se, ainda, autorizações caso-a-caso de determinados medicamentos. Representam um verdadeiro elo de ligação entre os Serviços Clínicos, o SFH e o INFARMED e tem como principal base de trabalho, o FHNM. A este nível, elaboram adendas, emitem pareceres e zelam pelo seu cumprimento (Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro, 2004).

## 8.3. Comissão de Comissão de Controlo de Infeção e Resistência Antimicrobiana (CCI)

Enquanto membro consultivo, o FH participa na CCI das unidades de prestação de cuidados de saúde, zelando, principalmente, pelo controlo da infeção nosocomial. Este controlo apenas é conseguido com uma colaboração e comunicação exímia entre diferentes profissionais, apelando às normas preconizadas de higiene, segurança e saúde no trabalho, assim como, de gestão de risco. Trata de segurança na Saúde Pública e sugere uma melhoria na qualidade nos Serviços prestados, através do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infeção Associada aos Cuidados de Saúde (PNCI), pela CCI criado. Os objetivos destes programas baseiam-se na vigilância epidemiológica, na elaboração, monitorização e avaliação do cumprimento de normas (através de auditorias periódicas), recomendações das Boas Práticas Farmacêuticas e formação dos profissionais, em exercícios aparentemente simples, como a lavagem das mãos (Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro, 2013).

## 9. Qualidade, Certificação e Formação

A política da qualidade implica toda a estrutura organizacional, procedimentos e recursos da Instituição, necessários para atingir os objetivos. Para isso, é fundamental que exista um compromisso dos organismos em focar-se na melhoria contínua dos seus Serviços, através de mecanismos normalizados e avaliação constante de resultados, conseguidos por meio de indicadores de qualidade sectorizados. Uma boa síntese das várias dimensões que a qualidade na saúde engloba, foi proposta pelo Programa Ibérico, em 1990: “qualidade na saúde é a prestação de cuidados acessíveis e equitativos, com um nível profissional ótimo, que tenha em conta os recursos disponíveis e garanta a adesão e satisfação dos utentes”

(Direção-Geral da Saúde, 2011). Para melhores resultados em saúde é imprescindível agir sob fatores socio-económicos e ambientais, com impacto direto nos doentes, familiares e comunidade em si, na implementação e prestação de cuidados e também, nos próprios prestadores, unidades e sistemas de saúde (Campos, L., Saturno, P., Carneiro, A., 2010).

A certificação em saúde atesta a conformidade de uma organização com as Boas Práticas Farmacêuticas e princípios de gestão reconhecidos por determinadas entidades. Os Serviços a que tenha sido concedido uma certificação são objeto de avaliação e subsequente acompanhamento, sob forma de auditorias (Inovação e Qualidade Assistida, 2010). O CHCB é certificado pelas normas internacionais ISO 9001/2008 garantindo qualidade nos recursos, no envolvimento, nos processos e nas relações. É ainda acreditado pelos padrões da JCI, proporcionando à comunidade internacional garantia de qualidade do SFH do CHCB, nas suas diferentes fases centralizadas no doente e na gestão da organização. Os padrões da JCI distinguem-se pela segurança, eficácia, administração, formação académica e investigação médica (Joint Commission International, 2014). De forma complementar, são implementadas auditorias de origem interna por forma a avaliar o cumprimento dos procedimentos internos, operativos e indicadores de qualidade. Esta conduta estimula o percurso rumo à qualidade e renova objetivos, ou seja, metas numéricas a atingir. Assisti a uma auditoria cujo resultado foi bastante positivo. Ao se proporem a estes parâmetros, as instituições aumentam o nível de confiança pelos utentes, fomentando uma cultura transparente na informação, participação e desempenho (Campos, L., Saturno, P., Carneiro, A., 2010).

A formação é um pilar permanente para a carreira do FH que, deve estar em constante atualização científica. Durante o período de estágio, tive oportunidade de participar num evento denominado “Atualizações em Infeciologia” promovido pela APFH, onde as temáticas da exposição à antibioterapia, funções do PPCIRA, estudo das resistências aos AB e desafios futuros no tratamento do VIH, foram vivamente discutidas e apresentadas perspetivas futuras, num ambiente bastante produtivo. O próprio CHCB permite que as diferentes áreas ofereçam formação em campos comuns aos profissionais de saúde, através de Sessões Clínicas, organizadas periodicamente. Tive oportunidade de participar numa Sessão, no âmbito da Nutrição e Atividade Física, subordinada ao tema “Doente desnutrido: Que abordagem?”.

## **10. Conclusão**

A minha passagem pelo SFH do CHCB permitiu-me aprofundar a integração dos conhecimentos teóricos, previamente adquiridos, na prática Clínica. O rigor e exigência de cada área, permitiu-me pôr em prática procedimentos, de forma criteriosa, e inteirar-me de rotinas científicas desafiantes e inovadoras. A importância do farmacêutico numa organização

prestadora de cuidados de saúde é ímpar e exclusiva à garantia de qualidade do uso do medicamento. Os resultados confirmam melhorias e o doente valoriza a segurança transmitida na sua passagem por estes organismos. O FH é um profissional multifacetado, de excelência e mérito na prática Clínica. A formação que adquiri neste período permitiu o meu amadurecimento, enquanto futura farmacêutica, e desenvolvimento de valências não apenas científicas, mas também de gestão, supervisão, ética, qualidade, liderança e no aprimorar da relação farmacêutico-utente. Foi uma oportunidade insubstituível no meu percurso, dando início à especialização numa área, a meu ver, bastante promissora para o farmacêutico.

## 11. Referências Bibliográficas

Associação Nacional de Farmácias (2005). Formulário Galénico Português. (1ª Adenda). Capítulo 3.

Campos, L., Saturno, P., Carneiro, A., (2010). Plano Nacional de Saúde 2011-2016: A qualidade dos cuidados e dos Serviços. Alto Comissariado da Saúde.

Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar (1999). Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos.

Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar (2013). Manual de Preparação de Citotóxicos.

Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar (2005). Manual da Farmácia Hospitalar. INFARMED, Ministério da Saúde.

Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de setembro. Diário da República, 1ª Série, N.º 202. [consult. 2016-02-12]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Diário da República, 1ª Série, N.º 93. [consult. 2016-03-05]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 97/1995, de 10 de maio. Diário da República, 1ª Série, N.º 108. [consult. 2016-03-11]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, 2ª Série, N.º 251. [consult. 2016-03-28]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Despacho n.º 13382/2012, de 4 de outubro. Diário da República, 2ª Série, N.º 198. [consult. 2016-03-25]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Despacho n.º 18419/2010, de 2 de dezembro. Diário da República, 2ª Série, N.º 239. [consult. 2016-02-23]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro. Diário da República, 2ª Série, N.º 14. [consult. 2016-03-18]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série, N.º 38. [consult. 2016-03-18]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Direção-Geral da Saúde (2011). Documento geral de certificação de Serviços de Unidades de Saúde. [consult. 2016-02-26]. Disponível em [https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros\\_anexos/acreditacao-documento-geral-de-certificacao-de-unidades-de-saude-pdf.aspx](https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros_anexos/acreditacao-documento-geral-de-certificacao-de-unidades-de-saude-pdf.aspx).

European Medicines Agency (2013). Summary of Product Characteristics Bridion®. [consult. 2016-02-05]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf).

European Medicines Agency (2015). *Summary of Product Characteristics Avastin®*. [consult. 2016-02-06]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)

INFARMED (2006). Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (9ª Edição).

INFARMED (2013). Resumo das Características do Medicamento Brometo de Rocurónio. [consult. 2016-02-05]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=44490&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44490&tipo_doc=fi).

INFARMED (2014). Resumo das Características do Medicamento Fauldetic ®. [consult. 2016-02-05]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3302&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3302&tipo_doc=fi).

Inovação e Qualidade Assistida (2010). Sensibilização para a Qualidade: Certificação ISO 9001 na Área da Saúde. [consult. 2016-03-18]. Disponível em [www.iqa.pt/index.php?mod=articles&action=downloadDocument&article.pt](http://www.iqa.pt/index.php?mod=articles&action=downloadDocument&article.pt).

Joint Commission International (2014). Padrões de Acreditação da Joint Commission International para Hospitais (5ª edição). [consult. 2016-03-18]. Disponível em [https://www.jcinc.com/assets/1/14/EBJCIH14B\\_Sample\\_Pages.pdf](https://www.jcinc.com/assets/1/14/EBJCIH14B_Sample_Pages.pdf).

Lei n.º 21/2014, de 16 de abril. Diário da República, 1ª Série, N.º 75. [consult. 2016-02-25]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Morgado, M., Rolo, S., Cerezo, A. (2005). Reembalagem de medicamentos sólidos orais. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos* (O.F.I.L.), 15, N°4, 27-31.

Ordem dos Farmacêuticos (2016). Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento.

Portaria n.º 706/95, de 3 de julho. Diário da República, 1ª Série, N.º 151. [consult. 2016-03-22]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, 2ª Série, N.º 216. [consult. 2016-03-25]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Santos, A., Domingos, S. (2013). Boletim do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos: Reconciliação da medicação: um conceito aplicado ao Hospital. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 106, 1-2.

WOSCAN Cancer Nursing and Pharmacy Group (2012). Chemotherapy extravasation guideline. [consult. 2016-02-11]. Disponível em <http://www.beatson.scot.nhs.uk/content/mediaassets/doc/Extravasation%20guidance.pdf>.



# Capítulo II - Experiência

## Profissionalizante em Farmácia Comunitária

### 1. Introdução

A Farmácia Comunitária é uma área de especialização do farmacêutico onde, desde cedo, é ativamente reconhecido. Em Portugal, com o aumento de Serviços, acompanhamento de doenças crónicas e contribuição enquanto primeira porta para os cuidados primários, a confiança que lhe é depositada tende a aumentar. O valor social e económico das intervenções das Farmácias é medido através da efetividade das terapêuticas, do consumo de recursos de saúde e qualidade de vida. Áreas como a administração de vacinas, prestação de consultas, identificação de fatores de risco e Problema Relacionado com a Medicação (PRM) são uma realidade na grande maioria das Farmácias, enquanto reação direta às medidas políticas na saúde, como a venda de Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM) fora da Farmácia. Protocolos de atuação na renovação de terapêutica crónica, venda de medicamentos oncológicos e antirretrovirais para o VIH, são desafios para um futuro próximo. Estas alterações no contexto comunitário devem ser acompanhadas pelos profissionais, nunca desprezando a empatia, a sustentabilidade e a disponibilidade tão características no profissional do medicamento. A Farmácia *Holon* Oeiras foi um local de aprendizagem crucial para a finalização do meu percurso académico, onde estagiei de 22 de março a 13 de junho de 2016. A prática reforçou a teoria apreendida e acrescentou-lhe muita dinâmica. Foi um desafio muito recompensador e completo que pretendo transmitir neste Capítulo.



Figura 2 - Fachada exterior da Farmácia *Holon* Oeiras.

## 2. Organização da Farmácia

A Farmácia Comunitária, enquanto espaço de prestação de cuidados saúde, é um estabelecimento gerido por normativos legais bem definidos. O princípio que rege a existência de uma Farmácia Comunitária baseia-se na cedência responsável de medicamentos e produtos de saúde, no apelo ao uso consciente do medicamento e na intervenção na comunidade enquanto agente ativo de saúde, reduzindo a morbilidade e mortalidade. Para que cumpra os seus objetivos, a Farmácia deve seguir as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária, redigidas pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), assim como toda a legislação compilada para o setor, disponibilizada pelo INFARMED (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

### 2.1. Espaço Físico da Farmácia e Equipamentos

As áreas mínimas das Farmácias Comunitárias estão previstas legalmente, sendo que, no total, devem apresentar o mínimo de 95 metros quadrados, distribuídos na sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado (Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, 2014). Exteriormente, a Farmácia é imediatamente identificada pela “cruz verde”, símbolo definido pelo INFARMED, e pela sua denominação com o termo “Farmácia” perfeitamente visíveis. Na porta estão identificados o Diretor Técnico (DT) e o horário de funcionamento do espaço. A Farmácia *Holon* Oeiras está aberta 24 horas por dia e 365 dias por ano. Além destes parâmetros, também as Farmácias de Serviço noturno do município, escaladas a cada noite pela Administração Regional de Saúde (ARS) correspondente, estão expostas em documento próprio. A informação relativa a publicidade, no caso, é restrita aos Serviços Farmacêuticos prestados e ações de saúde decorrentes, o que assenta na íntegra no conceito *Holon* de Farmácia (Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, 2007).

A Farmácia dispõe, no seu interior, de um sistema de vigilância por câmaras com projeção no *backoffice*, seis extintores, quatro sensores de temperatura e humidade, três dispositivos de ar condicionado e os procedimentos de evacuação para a segurança de todos os trabalhadores e clientes estão expostos. O espaço é limpo, na sua íntegra, diariamente, em horário de atendimento noturno para evitar acidentes em chão molhado. Apresenta ainda livro de reclamações.

Quem entra na Farmácia *Holon* Oeiras, confronta-se com a sala de atendimento ao público com um dispositivo de senhas, disponível apenas com uma opção de atendimento, e visores de notificação de senha por balcão. Enquanto o cliente aguarda, existe um amplo espaço de produtos organizados por lineares de diferentes interesses de venda livre ao público. O atendimento confere privacidade aos clientes, facilitando o cumprimento do sigilo profissional, estando distribuído por quatro balcões isolados de atendimento nível 1, ou seja,

de pé, e dois balcões de atendimento de nível 2, ou seja, sentado, permitindo maior comodidade e exploração das necessidades do utente. Caso o atendimento passe a nível 3, sob forma de consulta marcada para um Serviço de Saúde, medição de parâmetros bioquímicos ou administração de injetáveis/vacinas, existem dois gabinetes privados à disposição. Nestes gabinetes estão disponíveis, um tensiómetro, equipamento analítico laboratorial de medição de parâmetros bioquímicos, uma marquesa, caixa de primeiros socorros, computador com sistema informático instalado e material de apoio aos diferentes Serviços como, capilares, lancetas, cuvetes, algodão, luvas e álcool.

No *backoffice* da Farmácia existem espaços bem definidos para a receção, armazenamento e conservação de medicamentos (onde se encontra o frigorífico para medicamentos de conservação em frio), gestão de receitas, organização de bibliografia e documentação oficial, assim como para a preparação extemporânea de soluções ou para completar a Preparação Individualizada de Medicação (PIM) para alguns utentes. A organização de espaços segue os princípios de qualidade *Kaisen*. O laboratório é obrigatório e situa-se no 1º andar, embora a preparação de manipulados estéreis não esteja contemplada pelos Serviços desempenhados na Farmácia *Holon* Oeiras. Todo o quadro profissional apresenta competências para o exercer, porém o volume de pedidos não o justifica.

## 2.2. Recursos humanos e Horários

O que dita a rotina da Farmácia são as pessoas, que lhe conferem a componente humana, a qualidade e lhe aplicam a sua formação, construindo aquilo que projetaram para aquele espaço. Além do DT deve ainda fazer parte do quadro de pessoal da Farmácia, no mínimo, mais um farmacêutico, o farmacêutico Adjunto, por forma a assegurar possíveis ausências do primeiro. Além dos dois, está previsto que os farmacêuticos constituam a maioria dos trabalhadores numa Farmácia. O quadro profissional pode ser coadjuvado por Técnicos de Farmácia e outro pessoal devidamente habilitado cientificamente (Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, 2007). Em termos nacionais, a média ronda os 2,23 farmacêuticos por Farmácia Comunitária (Ordem dos Farmacêuticos, 2007), sendo que na Farmácia *Holon* Oeiras dos 12 profissionais de saúde que constituem a equipa, 7 são farmacêuticos e 5 são técnicos de Farmácia.

O farmacêutico enquanto ativo na saúde da população, tem como responsabilidade promover a qualidade de vida e o bem-estar, personalizando o seu aconselhamento a cada cidadão, com devida qualidade e segurança. O uso responsável do medicamento deve ser reforçado em complementaridade com a formação científica contínua a que o farmacêutico deve cumprir, por garantia à sua atualização técnica (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Enquanto profissional deve supervisionar e acompanhar todo o trabalho que a equipa cumpre e propor iniciativas para diminuir erros de dispensa ou

ações de correção em prol da máxima qualidade dos serviços prestados em contexto de Farmácia (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos). Assim,

- Deve ter sempre presente o dever ético de exercer com zelo e máxima competência as suas ações, tendo como responsabilidades próprias:
- Controlar o circuito de Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MPE), através de uma metodologia clara, com a qual contactei;
- Potenciar a comunicação multidisciplinar entre profissionais de saúde, a que assisti;
- Gerir reclamações;
- Promover o acompanhamento farmacoterapêutico, em contexto de consultas farmacêuticas, a que assisti;
- Contatar com centros de informação de medicamentos e INFARMED.

Na Farmácia *Holon Oeiras*, as responsabilidades são distribuídas por toda a equipa, de forma homogénea, através de dois métodos: um associado ao turno em questão para aquele profissional, assegurando rotatividade de tarefas vitais ao bom funcionamento da Farmácia e outro, baseado em áreas fixas de responsabilidade atribuídas a cada colaborador, como: o receituário, gestão de formações, compras e logística, *Marketing*, Serviços Farmacêuticos, entre outros. A DT tem como principal função assumir a responsabilidade de todos os atos praticados na Farmácia, assim como garantir a dispensa racional e com máxima qualidade dos medicamentos, supervisionando os recursos físicos e humanos da Farmácia (Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, 2007). Os assuntos de cada área são discutidos e expostos a cada reunião mensal de equipa, nas quais participei, promovendo a comunicação, boa relação entre elementos e partilha de saberes científicos e técnicos entre colegas.

O período de funcionamento semanal das Farmácias deve ser no mínimo 44 horas semanais, devendo estar aberta de segunda a sexta-feira das 10h às 19h, com hora de almoço das 13h às 15h, e sábado das 10h às 13h. As escalas de regime permanente são definidas pela ARS e INFARMED, que as comunicam à Câmara Municipal (CM), ANF e Farmácias do município. Nas noites de serviço, estas podem cobrar o valor máximo de 2,50€ por utente, exceto se este apresentar RM prescrita no próprio dia ou no dia anterior (Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro, 2012). No caso da *Farmácia Holon Oeiras*, o horário é contínuo, de 24 horas diárias e 365 dias por ano. O horário noturno permite, além do atendimento, a reformulação de lineares, a receção de encomendas, a gestão de reservas e outras responsabilidades logísticas inerentes ao bom funcionamento da Farmácia. Tive oportunidade de experienciar o horário e procedimentos noturnos, de forma acompanhada. Também ao fim-de-semana, sendo os dias de maior afluência, estive presente na dinâmica da Farmácia e aconselhei utentes.

### 2.3. Documentação Oficial, Científica e Legislação Farmacêutica

Por forma a maximizar a qualidade no fluxo de informação e dispensa do medicamento certo ao doente certo, os profissionais da Farmácia podem aceder a diferentes fontes de informação disponíveis em papel na Farmácia, como: o Prontuário terapêutico, circulares pontuais do INFARMED, Farmacopeia Portuguesa, Formulário Galénico Português, protocolos de atendimento internos, guias farmacológicos e ainda acesso a informação legítima, via internet. Por forma *online*, é possível recorrer a bases de informação médica como o *MedScope*, *Infomed* -base de dados de RCM e outras informações de comercialização promovidas pelo INFARMED e *Simposium* -meio de informação científica atualizada a par do sistema informático *Winphar*. O farmacêutico poderá também recorrer a centros de informação sobre medicamentos, como é o caso do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos (CIM) ou Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME).

A Farmácia, e tudo o que a esta se associa, está comprometida legitimamente com a sociedade e com o Estado através das normativas legais. A categoria profissional farmacêutica é auto-regulada pela OF que zela pelos interesses e dignidade desta classe e colabora com o Estado na execução de política de saúde. Desta forma, a OF tem incumbida a missão de propor aos Órgãos do poder político medidas legislativas, promover a regulamentação das competências farmacêuticas e certificar estas ações nas Farmácias (Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro, 2015). O farmacêutico está impedido de colaborar em ações que resultem na violação das leis e regulamentos que regem a sua profissão (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos). A legislação básica que compreende o exercício farmacêutico e as instalações da Farmácia encontra-se disponível no *site* oficial do INFARMED. A autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, INFARMED, é um organismo notificado de certificação e avaliação da conformidade da prática regulamentar nas Farmácias.

A valorização do farmacêutico nasce das provas da sua ação perante a sociedade. O registo dos Serviços, das intervenções, dos rastreios, PRM detetados e resolvidos em contexto de consulta farmacêutica garante rastreabilidade e reprodutibilidade de ações. Todos os registos estão arquivados em *dossiers* devidamente identificados, assim como todos os protocolos de atendimento, manuais, consentimentos informados, entre outra documentação técnica relevante para o futuro (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

### 2.4. Winphar: o Sistema Informático

O equipamento informático na Farmácia permite comunicação à mesma sob forma de *fax*, telemóvel, telefone e *e-mail*, em prol da eficácia das responsabilidades diárias. Porém, o

seu maior apoio dá-se através do *software* que liga os computadores de todos os balcões e *backoffice*, respetivos dispositivos de leitura ótica e impressoras. Este permite que o atendimento seja realizado sempre sob os mesmos trâmites, cria fichas de produto e fichas de utente, gera pontos de encomenda, atualiza preços e ainda, informações científicas, pelo *Simposium Terapêutico* (com referência a composição, alergias, produtos equivalentes, contra-indicações, interações e RCM) (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015). Através da leitura ótica do Código Nacional de Produto (CNP) e Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), a identificação dos medicamentos é mais rápida e menos suscetível a erros de registo e de dispensa. Acedendo ao CNPEM é apresentada a lista agrupada dos medicamentos correspondentes à mesma DCI, FF, dosagem e número de unidades, promovendo a identificação inequívoca do grupo homogéneo, facilitando o direito de opção do utente. O *Winphar* é também notificado de novas circulares e garante o procedimento de controlo de reservas e de vendas especiais, como de MPE, vendas suspensas ou a crédito.

A informatização das Farmácias teve início em 1997 e desde então sofreu bastantes mudanças, sendo a mais atual a Receita Eletrónica Desmaterializada (Manual do utilizador *Winphar*, 2013). O sistema informático *WinPhar* é bastante simples e intuitivo, garante segurança de todos os dados, sendo o seu principal objetivo articular as seguintes áreas:

- Balcão;
- Controlo de movimentos e de caixas;
- Fornecedores;
- Contas Correntes;
- Preparações e Receções de Encomendas;
- Fichas de Produto, Etiquetas e *Simposium*;
- Prazos de Validade e Movimentos de *Stock*;
- Registo de Vacinação e Acompanhamento Farmacêutico;
- Faturação do Receituário;
- Fichas de Entidades;
- Fichas de Clientes e Histórico de Vendas;
- Agenda de Marcações por calendário;
- Acompanhamento Farmacêutico (Manual do utilizador *Winphar*, 2013).

A atualização do sistema é automática e frequente garantindo contacto permanente com entidades como SPMS, OF, INFARMED, Centro de Conferências de Faturas (CCF), Associação Nacional de Farmácias (ANF) e Associação de Farmácias de Portugal (AFP). O *software* é um apoio à contabilidade da Farmácia e controlo de vendas, assim como do produto, através da etiquetagem, gestão de prazos de validade, movimentação de *stock* e listagem de produtos sem escoamento. Também o cliente é privilegiado através do

acompanhamento farmacoterapêutico, registo de observações e parâmetros biológicos e gestão de marcações de serviços e consultas (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015). No decorrer do meu estágio, tive oportunidade de me familiarizar com todas as ferramentas do *Winphar*.

### 3. Grupos de Farmácias: Ser *Holon*

Ser *Holon* é defender que a Farmácia é um todo em si mesmo que, de forma autónoma e independente, pertence a um sistema maior. Daí surge a responsabilidade de pertença, potenciando todo o grupo através da ação diária de cada estabelecimento, mas também o espírito da visão e partilha característico de uma rede. Atualmente, do grupo *Holon* fazem parte 380 Farmácias em Portugal, o que contempla 1800 profissionais de saúde. O conceito aponta para a prestação de um Serviço de excelência, baseado num modelo inovador e sustentável. Soluciona a imagem do farmacêutico num espaço de eleição para a promoção de saúde. Pela sua irreverência, as Farmácias *Holon* são já reconhecidas pelos portugueses como pontos de saúde caracterizados pelo *know-how*, dinâmica e cumplicidade com o utente, junto a um profissional disponível e dedicado.

As Farmácias pertencentes ao grupo privilegiam com a centralização de algumas operações de baixo valor de *back-office* (como a negociação com laboratórios) e beneficiam com a partilha de 12 Serviços, o que, de certa forma, liberta Recursos Humanos e económicos para outras áreas de valor elevado. O *design* e arquitetura destas Farmácias é visivelmente diferente e normalizado para o grupo, prevalecendo a cor roxa. A aposta no *layout clean* que permite o desenvolvimento estratégico, atendimento confidencial, dinamismo de campanhas sazonais e produtos em lineares, prevalecem. As equipas são orientadas para a ação proactiva, transparente e especialista. Através de um calendário de formações e atualização de protocolos internos é garantida a formação constante dos profissionais, a sua progressão e diferenciação científica. Um profissional *Holon* é alguém que coloca o cliente em primeiro lugar, identifica as suas necessidades e apresenta as melhores alternativas. É conhecido por um tratamento *premium* no atendimento (Grupo *Holon*, 2012).

### 4. O Medicamento e Produtos de Saúde

Entende-se por medicamento toda a substância ou associação de substâncias de ação farmacológica, imunológica ou metabólica, que visam curar ou prevenir doenças ou seus sintomas e diagnosticar problemas de saúde, em seres humanos. Desta forma, são substâncias que interferem com as funções fisiológicas do organismo humano, em prol de uma medida terapêutica. Um médico ou médico dentista pode prescrever um ou mais medicamentos para determinada pessoa e condição, através de um documento, ao que se chama, prescrição médica (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) para que o mesmo fármaco seja identificado em qualquer parte do mundo, através de um código. Nesta classificação os princípios ativos são divididos em diferentes grupos, consoante o órgão ou sistema onde atuam farmacologicamente. Os medicamentos são divididos em 14 grupos que representam o nível anatómico em que o fármaco atua, com subgrupos, correspondentes a: indicação terapêutica (em número), mecanismo de ação farmacológico (em letra), grupo químico (em letra) e substância ativa (em número). Por exemplo, A10BA02 corresponde a:

A: Metabolismo e trato digestivo;

10: Diabetes;

B: Antidiabéticos orais;

A: Biguanidas;

02: Metformina (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013).

Em Portugal, para que a identificação dos medicamentos fosse mais fácil e eficaz, associou-se a classificação ATC à chamada Classificação Farmacoterapêutica. É desta forma que os fármacos estão organizados na bibliografia de apoio à prescrição, como o Prontuário Terapêutico, Formulário Nacional do Medicamento, INFARMED, processos de AIM, RCM entre outros. Nesta classificação, os fármacos estão agrupados consoante a sua ação principal, em 20 grupos numéricos. São, depois, subdivididos de acordo com o seu mecanismo de ação e, conseqüentemente, grupo farmacológico, resultando por exemplo na classificação 4.3.1.4 (Sangue>Anticoagulantes e antitrombóticos>Anticoagulantes>Antiagregantes plaquetários) (Despacho nº 21 844/2004, de 12 de Outubro, 2004). No *Winphar*, cada medicamento selecionado, a que recorri diariamente, é identificado segundo a Classificação Farmacoterapêutica Nacional, estando associada a cada ficha de produto.

#### 4.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Aquando da AIM, os medicamentos são classificados enquanto sujeitos a receita médica ou não. Estão sujeitos a Receita Médica (RM), os medicamentos que:

- quando utilizados com frequência e quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles que a Medicina prevê, possam constituir um risco direto ou indireto para a saúde;
- mesmo quando usados para o caso a que se destinam, possam constituir um risco para a saúde do doente;
- se destinem a administração parentérica;
- cuja atividade ou reações adversas sejam suscetíveis a estudos (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

Sempre que seja garantida eficácia elevada nos ensaios fármaco-epidemiológicos, vantagem qualificada num medicamento em comparação aos já existentes para as mesmas indicações ou lhe sejam reconhecidas razões de saúde pública, é justificada a comparticipação parcial do mesmo. Porém, importa referir, que nem todos os MSRM são comparticipados pelos Estado Português. No espaço da Farmácia, os MSRM devem estar armazenados em local não acessível ao público, visto que é proibida a sua publicidade e qualquer incentivo ou promoção da sua venda, junto do público em geral (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, 2006). Desta forma, os preços marcados nestes medicamentos são Preço de Venda ao Público (PVP), com respetivo Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) a 6%. O preço de referência para cada grupo homogéneo, corresponde ao PVP do medicamento genérico com o preço mais elevado do grupo correspondente (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, 2010). Este preço de referência é indicado nas RM, enquanto valor máximo a pagar e sob este que o percentual de comparticipação se calcula. Os preços de referência e respetiva comparticipação são aprovados pelos membros do Governo, assim como a criação de novos grupos homogéneos, após AIM. Cada grupo homogéneo tem o seu CNPEM.

A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos divide-se em diferentes escalões, consoante a Tabela 6. Assim, o utente apenas paga um valor remanescente, sendo a comparticipação paga posteriormente e diretamente à Farmácia. Considera-se um utente pensionista, aquele cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal em vigor no ano civil transato (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, 2010).

Tabela 6 - Escalões de comparticipação aplicados em diferentes Classes Farmacoterapêuticas (Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, 2010).

Legenda: R- Regime Especial Pensionista; SNS- Regime Normal

<i>Escalão de comparticipação</i>	<i>Percentual de comparticipação (SNS)</i>	<i>Percentual de comparticipação (R)</i>
A	95%	Acresce 5%.
B	69%	Acresce 15%, ou 100% se PVP é um dos 5 preços mais baixos do grupo homogéneo.
C	37%	Acresce 15%, ou 100% se PVP é um dos 5 preços mais baixos do grupo homogéneo.
D	15%	Acresce 15%, ou 100% se PVP é um dos 5 preços mais baixos do grupo homogéneo.

Durante o período de estágio, tive oportunidade de interpretar prescrições médicas, aconselhar quanto à sua utilização e dispensar de forma válida os medicamentos prescritos, quer para situações agudas como para situações crónicas.

#### 4.1.1. Interpretação Farmacêutica da Prescrição

O ato de prescrição deve ter em especial atenção os seus principais intervenientes: o médico, o utente e o farmacêutico. Perante apresentação de uma RM, importa compreender a necessidade do medicamento, apreendendo para que situação de saúde este lhe foi prescrito assim como, conhecer se é um medicamento novo ou habitual, para uma situação aguda ou crónica. A fidelização de utentes à Farmácia facilita o conhecimento deste histórico de medicação. Também possíveis alertas de contra-indicações, interações ou alergias, por vezes não adequadas aquando da prescrição, podem surgir. PRM poderão ser desde logo identificados e registados, promovendo, desta forma uma intervenção de nível mais avançado. Aquando da dispensa deve ser esclarecida a posologia prescrita, a estabilidade e condições de conservação do medicamento, assim como, qualquer dúvida. Quanto à RM deverá, desde logo, verificar-se a assinatura do prescritor, validade e preenchimento do cabeçalho na íntegra. Caso a prescrição apresente alguma irregularidade, o farmacêutico deverá encontrar uma solução ajustada e resolver assim que possível (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

Para que esta abordagem seja eficaz, o farmacêutico deve recorrer, respeitando o sigilo e privacidade, à comunicação com o utente, preferencialmente à base de questões, ou, caso necessário, com outros profissionais de saúde. Em situações de dúvida de prescrição de medicação, especialmente, em Receita Manual tive oportunidade de contactar com o médico prescritor, afim de esclarecer a situação e regulariza-la.

#### 4.1.2. Considerações acerca dos Medicamentos Genéricos

Por contactar de forma direta com o medicamento, o farmacêutico deve apresentar conhecimento no que diz respeito aos grupos homogéneos de medicamentos e à sua biossimilaridade, sendo esta garantida pelo INFARMED. É o profissional de saúde que acede de forma privilegiada à informação de fabrico, controlo de qualidade, EC e comercialização de medicamentos. Genérico, ou medicamento essencialmente similar, é aquele que apresenta:

- Igual composição qualitativa em substância ativa;
- Igual composição quantitativa em substância ativa;
- Igual forma farmacêutica;
- Estudos de biodisponibilidade que comprovem bioequivalência ao medicamento de referência (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

Em Portugal, a industrialização de medicamentos genéricos teve o seu pico de incidência em 2004. Um medicamento genérico apenas pode ser comercializado após dez anos da AIM do medicamento de referência, o que limita custos nos medicamentos mais recentes e inovadores. Diferentes casos surgem quando, após AIM, o titular obtenha novas autorizações para indicações terapêuticas específicas com benefício clínico comprovado cientificamente. O aparecimento e evolução dos medicamentos genéricos tem por base a vertente economicista pois permite a redução de custos nas políticas de saúde e nos gastos do utente. Porém o panorama de aceitação ainda não é unânime. Estudos referem que os profissionais de Farmácia são os mais informados acerca de medicamentos genéricos comercializados, entre os restantes profissionais de saúde, sendo que foi recomendada a promoção da sensibilização e esclarecimento deste tema, perante outros. (Figueiras, M. J., Marcelino, D., Cortes, M. A., 2008; Ordem dos Farmacêuticos, 2016) Na minha experiência curricular, lidei com diferentes crenças quanto a estes medicamentos, sendo a de maior peso, a que o medicamento de referência, o mais caro, é o mais eficaz, interiorizando a ideia de “marca”, numa visão preço-qualidade. Importa desmitificar conceitos pré-definidos e transmitir confiança na certificação da segurança e qualidade do medicamento, nunca prejudicando o direito de opção. O utente deve tomar conhecimento de todo o grupo homogéneo prescrito e optar por aquele que mais lhe convém. Para este efeito, a Farmácia deve ter sempre disponíveis, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006). É exceção ao direito de opção, casos em que não exista medicamento genérico ou que o médico prescriptor tenha justificado a limitação ao medicamento prescrito, com referência à *Exceção a) ou b)*. Sempre que a RM remeta à *Exceção c)*, então o doente pode optar por um medicamento de preço inferior ao prescrito. Em todos estes casos, o direito de opção é comprovado pela assinatura do verso da RM (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

Com a aprovação da nova legislação aplicável às Farmácias foi exercida maior pressão para o aumento de venda da quota de genéricos. Em prol da poupança do Estado português, do próprio utente e das metas definidas pela política pública, cada Farmácia comunitária será remunerada, caso aumente a dispensa de medicamentos genéricos em pontos percentuais, face ao presenciado no ano anterior, e será pago um montante de incentivo por embalagem, seguindo uma fórmula matemática. Estes dois módulos são acumuláveis e monitorizados mensalmente pela ACSS e pelo INFARMED. As poupanças geradas devem ser aplicadas no setor da saúde, em diferentes frentes, como por exemplo, no acesso a terapias inovadoras (Portaria nº 18-A/2015, de 2 de fevereiro, 2015; Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

#### 4.1.3. Considerações acerca dos Antibióticos

A Farmácia, enquanto local de última passagem antes do início de terapêutica, tem a responsabilidade acrescida de garantir que o aconselhamento prestado foi interiorizado. É,

por isso, acrescido aos farmacêuticos o dever de educação em saúde. A promoção de campanhas de consciencialização alertando às multi-resistências, higienização e segurança, devem ser ferramentas dominadas pelo farmacêutico (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

A resistência bacteriana é um problema grave de Saúde Pública e cabe-nos travar este incremento. A solução passa pelo uso responsável do antibiótico e a forma mais eficaz de o fazer é garantir que a dispensa deste tipo de medicamento seja feita de forma monitorizada e esclarecedora, evitando condições que favoreçam o desenvolvimento de resistências. Desta forma, importa:

- Esclarecer doses e duração de tratamento, sendo que deve ser definido um início e um fim de tomas;
- Caso a FF seja parcialmente inutilizada, após o fim do tratamento, alertar para entregar no VALORMED;
- Nunca partilhar medicamentos nem tomar antibióticos de prescrições anteriores;
- Alertar interações, possíveis reações e relembrar medidas de higiene (Matos, J., Simón, A., 2015).)

Em casos de populações especiais, como é o caso de crianças, em que apresentam dificuldade em deglutir ou tolerar formas farmacêuticas orais, importa preparar a suspensão oral de AB, antes da administração, e ainda, calcular a posologia, de acordo com o peso corporal. A forma disponível comercialmente de alguns antibióticos para xarope é em pó para preparação, por forma a diminuir o contacto alargado entre as partículas sólidas do fármaco e o meio de dispersão, garantindo assim a sua estabilidade. A validade do xarope após preparação extemporânea é curta e, em alguns casos, deve ser guardado no frigorífico. Todas estas informações encontram-se no RCM do medicamento em questão e devem ser confirmadas antes da dispensa. O material necessário à preparação deve estar em local reservado.

No que diz respeito à posologia, a equação corresponde à proporção da dose com o peso, sendo possível aceder a formas automáticas de cálculo, *online* ou em folhas de dados estudadas. Este método facilita o atendimento, não só de antibióticos, como também de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios noutras FF que não a oral. Nos meses de estágio tive oportunidade de alertar para o uso responsável do antibiótico em diversas situações, preparei diferentes antibióticos para crianças e efetuei os cálculos de posologias.

#### 4.1.4. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes (MPE) são substâncias cuja ação farmacológica atua no Sistema Nervoso Central e, como tal, apresentam risco de habituação, toxicodependência ou utilização com fins ilegais (Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, 1993). As suas indicações médicas recaem em doenças psiquiátricas, oncológicas, tratamento da dor ou mesmo da tosse. Em prol da prevenção do tráfico ilícito destas substâncias, procedimentos regulamentares devem ser cumpridos. Os MPE apenas são acedidos pela população mediante apresentação de uma Receita Médica Especial (RME).

As Farmácias equipadas com sistema informático reconhecido pelo INFARMED, como é o caso o *Winphar*, devem apresentar mensalmente as listagens impressas dos MPE dispensados e respetivos dados das RME. Esta listagem é gerada automaticamente pelo sistema, porém, antes do envio ao INFARMED, toda a informação deve ser confirmada com os talões de venda especial. Desta forma, após a dispensa, todas as RME em papel devem ser fotocopiadas e anexadas juntamente com os duplicados dos respetivos talões, sendo um dos duplicados remetido ao INFARMED, até ao oitavo dia do mês seguinte (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015; INFARMED Web, 2010). Os dados apresentados nos talões de venda especial, são aqueles que, aquando da dispensa são obrigatoriamente introduzidos pelo farmacêutico, como indica o Anexo IV. São eles:

- Identificação da prescrição através do número de RME e data;
- Identificação do medicamento: DCI, dosagem, FF, posologia, tamanho da embalagem, quantidade dispensada;
- Identificação do médico: nome e nº de inscrição na OM;
- Identificação do utente: nome, morada, sexo, data de nascimento, número e data de validade do BI/CC, da carta de condução ou passaporte;
- Identificação do portador do medicamento: nome, morada, sexo, data de nascimento, número e data de validade do BI/CC, carta de condução ou passaporte (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015; INFARMED Web, 2010).

Anualmente, um farmacêutico especificamente alocado a esta responsabilidade, deve efetuar o controlo do registo de entradas e saídas de MPE, através da associação das guias de receção dos mesmos e dos talões de venda especial. Cria-se uma relação de MPE rececionados com os dispensados para tratamento médico, a enviar ao INFARMED. Para este efeito, sempre que este tipo de fármacos é rececionado, a sua fatura deve ser arquivada separadamente. Toda esta documentação deve ser arquivada em *dossier* no prazo entre três a cinco anos (Deliberação nº 292/2005, de 17 de fevereiro, 2005; Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, 1993). Tive possibilidade de cumprir todo o procedimento associado à dispensa de MPE e assistir ao seu processamento e controlo.

## 4.2. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM podem ser objeto de publicidade junto do público, sendo que a sua venda não é exclusiva em Farmácia, podendo ser efetuada em locais de venda devidamente autorizados ao efeito, mas onde a presença de um farmacêutico não é obrigatória. Esta medida prende-se com o argumento de que a população beneficiará com a acessibilidade facilitada e a redução dos preços destes medicamentos através fator da concorrência. O PVP e margem de comercialização destes medicamentos são livres. Porém, é necessário garantir a qualidade do aconselhamento, pelo que, embora de forma distanciada, estes locais devem ter como responsável de venda, o farmacêutico. Apenas desta forma é garantido o mesmo regime de segurança do uso dos medicamentos. Com esta medida, verificou-se uma tendência no crescimento do mercado neste tipo de medicação (Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, 1993).

As Farmácias não podem recusar a dispensa de um MNSRM durante o seu período de funcionamento, salvaguardando a máxima da promoção do seu uso racional. Acompanhando a política da venda de medicamentos fora das Farmácias, surgiu a necessidade de criar uma terceira classificação que travasse as consequências da inconsciência da automedicação. Surgiram os Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), cujos exemplos estão descritos na Tabela 7. A lista de MNSRM-EF liberta recursos e reduz a congestão de serviços de saúde, se bem aplicada, pelo que, deve ser revista periodicamente (Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, 2007; Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006). É recomendado pela OF, que esta seja alargada sob vantagem de uma melhor monitorização dos sintomas e responsabilização das ações terapêuticas. Deste conceito se prevê a defesa da Saúde Pública e o aconselhamento de excelência que deve ser prestado na Farmácia, lado-a-lado com a exploração do problema de saúde do utente (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). Para garantir a qualidade da prestação de cuidados, foram criadas diretrizes pelo INFARMED, sob forma de algoritmos de problemas menores de saúde, que evitam a dispensa inapropriada de MNSRM-EF e auxilia a detetar possíveis casos de referência médica (INFARMED, 2014).

Tabela 7 - Lista atualizada de MNSRM-EF (INFARMED, 2014).

<i>Lista de Denominações Comuns (DCI)</i>	<i>Indicações Terapêuticas</i>	<i>Administração</i>
Ácido Fusídico	Infeção cutânea	Uso Externo
Ácido Salicílico + Fluorouracilo	Verrugas	Uso Externo
Amorolfina	Onicomicoses	Uso Externo
Cianocobalamina	Tratamento e prevenção de <i>deficit</i> de vitamina B12	Oral
Floroglucinol + Simeticone	Flatulência, cólicas abdominais, diarreia, dispepsia, Síndrome do Intestino irritável	Oral
Fluticasona	Rinite alérgica, em adulto	Nasal

Hidrocortisona	Dermatite, prurido, inflamação	Uso Externo
Ibuprofeno 400mg	Dor reumática, muscular, nevralgia, enxaqueca, dor de dentes, dor menstrual, febre	Oral
Lidocaína + Prilocaína	Anestesia Tópica (úlceras nas pernas, intervenções, dor gengival)	Uso Externo
Macrogol	Lavagens Gastrointestinais (preparação de exames)	Oral
Pancreatina	Insuficiência Pancreática Exócrina	Oral
Paracetamol + Codeína + Buclizina	Enxaquecas com cefaleia, náuseas, vômitos	Oral
Picetoprofeno	Dor e inflamação músculo-esquelética ligeira a moderada	Uso Externo
Ulipristal	Contraceção de emergência até 5 dias após relação sexual desprotegida ou falha do método contraceptivo	Oral

#### 4.2.1. O Aconselhamento Farmacêutico

A chegada de um utente à Farmácia com um problema de saúde isento de qualquer olhar clínico prévio, requer do farmacêutico a responsabilidade de exploração do caso através da entrevista ao doente, análise visual e/ou paramétrica e avaliação dos resultados, o que culmina na ponderação da seleção de um MNSRM ou MNSRM-EF, um eventual tratamento não farmacológico, reencaminhamento para algum Serviço Farmacêutico prestado na Farmácia comunitária, ou reencaminhamento médico, tal como demonstrado na Figura 3 (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Todos os passos da dispensa por indicação farmacêutica devem ser registados informaticamente ou em papel, com especial atenção, no relatório de encaminhamento médico, se for o caso.

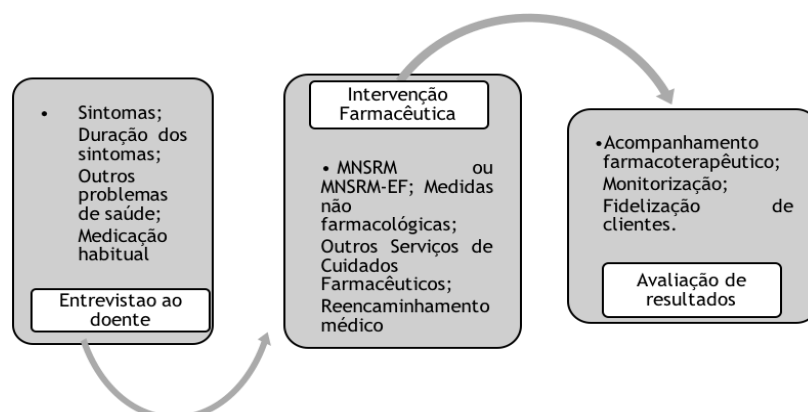


Figura 3 - Ciclo de atendimento farmacêutico de problemas menores.

#### 4.2.2. Considerações acerca da Automedicação

A automedicação é uma prática comum que permite que qualquer indivíduo selecione e administre medicamentos para doenças ou sintomas reconhecidos. A seleção do medicamento pode ser influenciada pela publicidade, pelo agregado familiar ou amigos, pelo que é necessária uma atitude crítica da parte do farmacêutico no momento de dispensa. Tratando-se exclusivamente de MNSRM, a responsabilidade é na totalidade do profissional de Farmácia, pelo que o ato farmacêutico deve, mais uma vez, ser considerado. Segundo a OMS, a automedicação é benéfica pois permite que os utentes sejam mais responsáveis e ativos na manutenção da sua saúde gerindo situações não complicadas ou crónicas após diagnóstico médico, reduzindo a pressão e custos do SNS. A literacia em saúde, publicidade (embora pouco regulamentada) e o fácil acesso aos medicamentos, contribuem para que esta atitude cresça cada vez mais (World Health Organization-International Pharmaceutical Federation, 1998).

Em Portugal, o enquadramento da automedicação está restrito legalmente a transtornos menores e pontuais embora, a nível internacional, o conceito também se estenda a problemas crónicos, e essa seja a tendência futura. Um exemplo, é a reclassificação de sinvastatina de 10 miligrama para MNSRM no Reino Unido. Portugal tem um arsenal de MNSRM mais conservador cingindo-se maioritariamente aos grupos terapêuticos envolvidos em afeções das vias aéreas superiores, afeções do ouvido, afeções geniturinárias, afeções oculares, dor e febre, lesões da pele e pés, perturbações digestivas (Cruz, P.S., Caramona, M., Guerreiro, M., 2015). Enquanto estagiária na Farmácia *Holon* Oeiras, tive oportunidade de estudar casos clínicos habituais, sob forma de protocolos de atendimento e colocá-los em prática. Para garantir que o processo de uso da medicação está assegurado, a sua monitorização deve avaliar a associação medicamento-PRM e medicamento-doente (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

As recomendações da Federação Internacional Farmacêutica (FIP) apontam na partilha de objetivos comuns entre a Farmácia comunitária e a Indústria Farmacêutica no âmbito da garantia de qualidade, eficácia e segurança no uso de MNSRM. A publicidade destes medicamentos nunca deve ser posicionada enquanto substituto ao ato farmacêutico, realçando-o sempre como imprescindível. O farmacêutico é o profissional melhor posicionado e qualificado para apoiar os utentes na prática da automedicação (Joint Statement FIP-WSMI, 1998). Para isso, a formação deve ser permanente. Participei, em diferentes eventos que me permitiram interiorizar quão crucial é a formação na prestação de aconselhamento de qualidade, como:

- Sessão de formação acerca Contraceção de Emergência e Contraceção com Progestagénios;
- Sessão de Formação sobre “Os Cuidados Essenciais do Cabelo”;

- 12º Congresso das Farmácias e EXPOFARMA,;
- *E-learning* sobre Doença Hemorroidária;
- *E-learning* sobre Nutrição Infantil;
- Programa de treinos na Farmácia da Oral-B e *Dulcosoft*.

Também as reuniões de equipa são momento de formação interna, o que permite uma constante atualização e revisão de conceitos. Assisti a apresentações acerca da Farmácia do viajante, da habituação tabágica e benefícios da cessação -referenciando a consulta de cessação tabágica e ainda uma contextualização ao início do Verão (alertas de medicamentos fotossensibilizantes e riscos da exposição solar). Apresentei também o resumo da formação que presenciei, acerca de aconselhamento anticoncepcional na mulher.

### 4.3. Outros produtos de venda em Farmácia

A atual definição de saúde pela OMS abrange o bem-estar físico, mental e social. Sendo a Farmácia um local de promoção de saúde, também as áreas de dermofarmácia, alimentação infantil e Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), por exemplo, são áreas qualificadas (Anexos V e VI). No que diz respeito à área da dermofarmácia, o farmacêutico deve reconhecer as principais patologias da pele para referência médica ou aconselhar produtos de cosmética para situações passíveis de correção, como, a redução da oleosidade, hiperpigmentação, proteção solar, resolução de acne, verrugas, dermatites, entre outros episódios, com que tive oportunidade de contactar durante o período de estágio.

A rede de Farmácias *Holon* desenvolveu ainda os seus próprios produtos de saúde e bem-estar, após ampla investigação e desenvolvimento. Os produtos *Holon* abrangem áreas da Nutrição (*Holon Vit*), Bebê e Mamã (*Holon Baby*), Dermocosmética (*Holon Care*), Primeiros Socorros (*Holon Basic*), Medicação Familiar (*Holon Protect*), Emagrecimento (*Holon Diet*), Higiene Oral (*Holon Fresh*), Dispositivos Médicos (*Holon Med*) e Óptica (*Holon Vision*).

#### 4.3.1. Considerações sobre Fitoterapia e Suplementos Alimentares

Os medicamentos tradicionais à base de plantas apresentam composição exclusiva ou parcialmente exclusiva de substâncias derivadas de plantas, e para autorização de comercialização são sujeitos a um procedimento de registo de utilização. Além da comprovação da eficácia avaliada pelo INFARMED através dos procedimentos para AIM, apenas são comercializados os medicamentos à base de plantas passíveis de ser utilizados sem vigilância ou monitorização médica. Importa especialmente ponderar contra-indicações, interações com outros medicamentos e reações adversas. Todos os meios necessários à notificação de uma Reação Adversa ao Medicamento (RAM) suspeita e à aplicação do sistema de farmacovigilância devem ser disponibilizados, por forma a facilitar a gestão de risco. É

obrigatória a menção de “medicamento à base de plantas” em toda a documentação oficial e acondicionamento do mesmo (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

Suplementos alimentares não são medicamentos, mas géneros alimentícios que complementam o consumo nutritivo diário e repõem deficiências nutritivas que possam existir na alimentação habitual, por motivo patológico ou pontual. A sua comercialização e condições de regulamentação é supervisionada legalmente pela DGAV, ASAE e INFARMED. Os suplementos alimentares não pretendem restaurar ou corrigir, mas sim, otimizar as necessidades diárias em prol da manutenção da homeostasia (DGAV-ASAE-INFARMED, 2015). Deve ressaltar-se que a publicidade a estes produtos, associando-os a efeitos terapêuticos para determinadas patologias, como se de medicamentos se tratassem, representa riscos para a saúde pública e diminui o valor em saúde (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

#### 4.3.2. Homeopatia

A Homeopatia pressupõe a ação terapêutica com a indução de uma ação semelhante. Ao provocar uma patologia em menor grau e de forma diluída será potenciada a “contra-doença” (Prista, N., Alves, A.C., Morgado R., Lobo, J.S., 2002) Os medicamentos podem ser dispensados fora da Farmácia, sendo sujeitos a um registo simplificado do INFARMED por forma a assegurar que apresentam um grau de diluição que garante a inocuidade do medicamento, sem prejuízo dos ensaios tóxico-farmacológicos obrigatórios. Caso contrário é sujeito a AIM. É obrigatória a menção de “medicamento homeopático” em toda a documentação oficial e acondicionamento do mesmo (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

#### 4.3.3. Dispositivos médicos

Dispositivo médico é qualquer instrumento ou material destinado a fins de diagnóstico, prevenção, controlo ou atenuação de uma doença ou lesão, por substituição/alteração de um processo fisiológico, isento de atividade farmacológica, imunológica ou metabólica. Todos os dispositivos médicos estão marcados com CE e estão divididos em quatro classes de risco (I, IIa, IIb, III) consoante o tempo e contacto com o organismo; o sistema afetado pela utilização; a invisibilidade e os riscos potenciais de uso. Na Farmácia deve existir um local destinado ao seu armazenamento. Alguns exemplos de dispositivos médicos com que contactei são: material de penso, produtos ortopédicos, câmaras expansoras, termómetros, seringas e compressas e preservativos (Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, 2009).

#### 4.4. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade gestora de resíduos de embalagens (cartonagens, frascos, *blisters* ou ampolas) e medicamentos fora de uso, cujo objetivo social é destiná-los a um tratamento adequado e diferenciado do lixo doméstico, trazendo claros benefícios ao

ambiente. Todo o financiamento e logística desta sociedade é assegurado pela Indústria Farmacêutica que assume a responsabilidade da reciclagem dos materiais. A Farmácia *Holon* Oeiras é parte integrante desta pegada ambiental e enquanto estagiária auxiliei na promoção, recolha de resíduos e no acondicionamento dos contentores da Farmácia quando cheios (VALORMED, 2016).

## 5. Gestão da Qualidade

A OF, transversal ao seu Sistema da Qualidade (SQOF), definiu padrões, publicados nas BPF, para cada área de atividade farmacêutica, de forma a normalizar e garantir qualidade do serviço em Portugal. Com referência a este documento e aos Procedimentos Operativos Normalizados do SQOF, as Farmácias devem seguir o descrito, certificando desta forma o seu exercício profissional. A documentação obrigatória para o sistema de gestão de qualidade deve ser assegurada pelo DT. Procedimentos técnicos, manual da qualidade, declarações de política da instituição e respetivos objetivos, documentos de controlo e gestão de equipamentos, sistema informático, fornecedores e recursos humanos, são alguns dos documentos oficiais, sujeitos a atualizações, obrigatórios. O controlo de todas as atividades através do seu registo em impressos normalizados é a base desta gestão, pois permite supervisão, avaliação, solução e melhoria. A formação constante em qualidade e em auditorias devem ser parte integrante da carreira profissional dos farmacêuticos (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

Para que desafios sejam superados e novos objetivos sejam perspetivados, é necessário identificar não-conformidades, associar ações corretivas e desenvolver oportunidades de melhoria ou ações preventivas, em processo contínuo, mas periodicamente balanceado e revisto. A Farmácia *Holon* Oeiras cumpre os requisitos da norma ISO 9001/2008, sendo certificada. Para este efeito é auditada por entidade externa periodicamente. De acordo com as BPF, devem ainda ser calendarizadas auditorias internas. Estive presente num dia de auditoria interna, assistindo às considerações dadas e à análise do relatório final, com base em critérios legais bem presentes. A melhoria contínua e o rigor nas atividades sob envolvimento de toda a equipa garantem a diferenciação num serviço farmacêutico dinâmico e de excelência.

Ao participar no 12º Congresso das Farmácias, presenciei uma sessão de formação acerca de um sistema de qualidade que, atualmente, exerce grande influência nos resultados evolutivos e na rentabilidade de uma empresa. *Kaizen* (do japonês, “mudar melhor”) é um modelo de mudança que ambiciona uma vantagem competitiva sustentável, neste caso à Farmácia. Baseia-se no respeito pelos Recursos Humanos, na adequação de ferramentas e na mudança prática. Para a implementação desta filosofia é necessária uma transformação cultural e quebra de hábitos e rotinas. *Kaizen* defende que tarefas que não acrescentam

valor, por exemplo, ao atendimento, no ponto de vista da satisfação do cliente, devem ser quebradas e, por outro lado, deve ser identificado e melhorado o que lhe acrescenta valor. A transformação passa pela equipa, pelo espaço, pelas normas de trabalho e pelo processamento de problemas. Adquiri técnicas de liderança, organização de espaços no *backoffice* e ponderação diária sob a norma *Plan/Do/Act/Check*.

## 6. Compras e Logística

A área de responsabilidade de compras e logística foca-se nas encomendas e na gestão de produtos na Farmácia. Depois de um fármaco obter a AIM, este tende a abandonar os laboratórios de produção até aos armazéns de distribuição por grosso. Estes locais estão destinados à transformação, revenda ou utilização dos medicamentos para serviços médicos, unidades de saúde e Farmácias. Desta forma, criam-se melhores condições para compra e venda de medicamentos em grande volume e a sua distribuição por grandes áreas. A seleção de fornecedores é da responsabilidade do DT (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009; Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006). Acompanhei esta área, especialmente no que diz respeito à receção de encomendas. Estas podem ser geradas de forma automática pelo sistema informático ou com base numa necessidade específica.

### 6.1. Fornecedores

O utente tem direito a ser informado dos medicamentos pertencentes ao mesmo grupo homogéneo do que foi prescrito. Desse grupo, devem estar sempre disponíveis no mínimo três medicamentos dos cinco mais baratos (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006). A Farmácia *Holon* Oeiras tem como fornecedores base a *Udifar* e *OCP*. Qualquer fornecedor de medicamentos apenas exerce a sua atividade de distribuição por grosso, se for titular de uma autorização de distribuição do INFARMED. Porém, a responsabilidade do cumprimento das condições de conservação, armazenagem, transporte e recolha de medicamentos, é do titular de AIM, ou seja, do laboratório (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, 2006).

O titular de AIM de determinado medicamento tem como obrigação legal assegurar o fornecimento adequado e contínuo de unidades, em quantidade e variedade suficiente para cobertura do mercado nacional. O não cumprimento desta premissa legal apresenta consequências puníveis. Porém, atualmente, a realidade nem sempre é esta, estando identificados alguns constrangimentos no abastecimento e acesso aos medicamentos em rutura de *stock*, os ditos “medicamentos rateados”, pouco disponíveis nos fornecedores e de racionalização complexa. A fim de facilitar este processo, foi definida a obrigatoriedade da comunicação mensal das vendas em Farmácia de alguns medicamentos divulgados pelo INFARMED. Esta monitorização pretende defender as necessidades dos doentes de forma

equitativa, afim de evitar a privação dos últimos às terapêuticas de que carecem. Sempre que um medicamento se encontre esgotado nos seus fornecedores, a Farmácia tem o dever de tomar providencias para o obter o mais breve possível, sem valor acrescido ao utente (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015; Deliberação nº 2092/2013, de 26 de setembro, 2013). Desde fevereiro de 2016, o projeto “Via Verde do medicamento” permitiu, face aos resultados obtidos no projeto piloto, o acesso a uma via excepcional de medicamentos, constantemente atualizada, que fica disponível sempre que ativada pela Farmácia. Os distribuidores apresentam *stock* reservado para esta via, satisfazendo os pedidos e garantindo as condições de transporte e distribuição dos medicamentos. Este processo responde às falhas de abastecimento, minimizando o impacto no utente (INFARMED, 2015).

## 6.2. Margem de comercialização em Portugal

Os MSRM apresentam Preço de Venda ao Armazenista (PVA) e PVP, definidos e atualizados pelo INFARMED, sendo medicamentos de compromisso clínico. O cálculo do PVP, valor que interessa ao cidadão, é calculado a partir do PVA e não podem exceder a média resultante da comparação dos PVA em vigor nos países de referência (selecionados anualmente) para o mesmo medicamento. A esse valor é acrescida a margem de comercialização (para o fornecedor e para a Farmácia) vigente em Portugal, tendo em conta o PVA máximos e as margens máximas de comercialização. No presente ano de 2016, foi recomendada uma alteração a este procedimento, já que o PVP deve ser o valor diretamente comparável entre países de referência, e não o PVA. O PVP de medicamentos comparticipados encontra-se em espiral deflacionista sob pena de desvalorizar o setor e o acesso ao medicamento (Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, 2015). Já os MNSRM, necessitam ser rotulados, pois apresentam apenas PVA, sendo o PVP calculado aquando da sua receção, consoante o percentual de IVA e as normas internas de comercialização.

## 6.3. Pontos de encomenda e fichas de produto

O *Winphar* associa cada produto a uma ficha, a partir da qual, o operador pode certificar-se do preço atualizado, da quantidade em *stock* e do fluxo de vendas do mesmo. A identificação de um produto é preferencialmente feita através do seu CNP. Sempre que um novo artigo é rececionado na Farmácia deve ser definido um *stock* mínimo e máximo, consoante previsão de vendas. Quando abaixo do seu *stock* máximo é gerado um ponto de encomenda. Esta é a chamada encomenda automática, realizada pelo sistema informático. Duas vezes por dia, é criado outro tipo de encomenda que surge nos casos em que os movimentos dos produtos são imprevisíveis. Ainda as encomendas pontuais, associadas a reservas isoladas aquando do atendimento, são faturadas diariamente.

Sempre que um medicamento é retirado do mercado ou excede o seu prazo de validade, a Farmácia deve vedar a sua venda. Assim, todos os medicamentos que se

encontrem em fase de devolução ao fornecedor, por dano, falta de condições ou reclamação, devem estar identificados no *backoffice*. A gestão de validades é uma tarefa exigente e crucial ao bom funcionamento da Farmácia. Por introduzir a validade de um produto no sistema informático, aquando da receção da encomenda, torna-se possível a emissão mensal de uma lista de medicamentos em vias de expirar. Juntamente com produtos com rotação inferior a um ano, esta lista é analisada criteriosamente. Auxiliei nesta tarefa, sob duas componentes:

- Antevisão de produtos a expirar nos 4 a 6 meses seguintes (verificação da lista informática), marcando um alerta no sistema.
- Devolução ao armazenista de produtos 3 meses antes do término do prazo de validade.

#### 6.4. Aprovisionamento e armazenamento de encomendas

Os medicamentos encomendados e faturados no fornecedor vêm acondicionados em banheiras próprias ao seu transporte juntamente com a fatura respetiva e seu duplicado. No *backoffice* estão delineados três espaços: um para as banheiras que chegam e estão pendentes, prontas a rececionar (delineado a amarelo); outro para os produtos já rececionados e rotulados, prontos a armazenar nas gavetas (delineado a verde) e, por fim, o espaço para banheiras já vazias, a devolver ao fornecedor (a vermelho). Esta gestão de espaço rentabiliza a rotina da equipa, já que todos ficam a saber em que fase de receção está determinada encomenda. Na zona amarela, os medicamentos são retirados da banheira e rececionados no sistema informático, um a um, conferindo sempre o seu estado de integridade, o CNP, o prazo de validade (registando sempre a data mais próxima no sistema), a quantidade rececionada, o PVA e PVP (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Ao rececionar um produto no sistema informático, este atualiza o *stock*, permitindo gestão de artigos de forma eficaz.

O armazenamento de medicamentos é efetuado consoante a sua estabilidade a diferentes temperaturas. Na Farmácia existe um frigorífico para armazenar no intervalo de 2-8°C; gavetas organizadas por ordem alfabética do DCI dos MSRM; prateleiras de *backoffice* onde se armazenam os excessos e ainda as prateleiras no espaço de atendimento, onde os MNSRM são expostos ao público. Todos estes locais são controlados quanto à sua temperatura e humidade, através de sensores, sincronizados de forma informática (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Este tipo de arrumação obriga a que o colaborador conheça o princípio ativo do medicamento em questão, mantendo presente o seu conhecimento inequívoco no medicamento que irá dispensar. As dosagens são arrumadas de forma crescente, no sentido da gaveta para o colaborador e a ordem de retirada do medicamento deve sempre cumprir pela esquerda, para que as validades mais reduzidas

sejam vendidas com prioridade, segundo o princípio FEFO. Periodicamente, deve ser efetuada uma contagem física total de *stocks* e várias contagens parciais.

## 6.5. Sistema de reservas

Sempre que determinado medicamento esteja indisponível em *stock*, a Farmácia tem o prazo máximo de 12 horas para efetuar as diligências necessárias ao seu fornecimento (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015). O *Winphar* apresenta uma funcionalidade que permite o registo de uma reserva de um medicamento que o utente necessita, mas que não está disponível na Farmácia. Depois de o colaborador comunicar com o fornecedor e efetuar a encomenda, via *modem* ou telefone, é-lhe fornecida uma data de previsão de chegada do mesmo. Esta é a informação que será dada ao utente e registada em talão de reserva. Toda a informação é processada de forma a que, quando o medicamento for rececionado, seja emitido um alerta de satisfação do pedido. Após verificar se a reserva está completa, um colaborador da Farmácia deve contactar o utente, afim da resolução da mesma. Todos os medicamentos reservados são guardados num armário devidamente identificado. Acompanhei todas as fases de reserva, durante o estágio: encomenda, satisfação e resolução.

## 7. O receituário: passo-a-passo

A RM é um documento oficial, que deve surgir de equipamentos reconhecidos pelo SPMS, e pode ser apresentado sob formas manual, eletrónica materializada ou eletrónica desmaterializada. No panorama atual, a última tende a prevalecer, estando objetivado que os primeiros fiquem obsoletos.

### 7.1. Validação pré e pós dispensa da prescrição

Se materializada ou manual, cada RM pode ter prescritos, no total, até quatro medicamentos ou produtos de saúde, sendo que não pode ultrapassar o limite de duas embalagens multidoso por medicamento. Assim, as opções possíveis são, num limite máximo, exclusivamente: 1+1+1+1; 1+2+1; 2+2 medicamentos distintos. No caso da receita desmaterializada, onde coexistem diferentes medicamentos em número ilimitado, as três vias de medicamentos podem estar inseridas na mesma guia para tratamento prolongado. A cada linha corresponde um CNPEM. A prescrição, em qualquer uma das suas formas, de um medicamento inclui, de forma obrigatória:

- Identificação do medicamento: DCI da substância ativa; a FF; apresentação; dosagem e posologia.
- Identificação do utente: nome, número de utente, número de beneficiário e regime de comparticipação, se aplicável.
- Identificação do médico: número de cédula profissional, local de prescrição

- Número da receita, data da prescrição e entidade financeira
- CNPEM do produto (receita eletrónica desmaterializada)
- Hora de prescrição (receita eletrónica desmaterializada)
- Número de linha de prescrição e data do termo de vigência (receita eletrónica desmaterializada)
- Vinheta identificativa do prescritor e local de prescrição (receita manual) (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015).

Sempre que, em receitas manuais, não venha referida a dimensão da embalagem, é dispensada a de menor quantidade. Se o medicamento em causa se encontrar esgotado ou não comercializado, a Farmácia pode dispensar embalagens de dimensões diferentes, tendo em conta a quantidade mínima, imediatamente superior à prescrita. Esta exceção deve estar devidamente justificada, no lado esquerdo do verso da RM e é a única situação em que uma receita pode ser comparticipada, após o prazo de validade ter expirado. Outras exceções são:

- *Exceção a)*, quando se trata de um medicamento de índice terapêutico estreito devidamente identificado pelo INFARMED, estando vedada qualquer alternativa homogénea ao prescrito.
- *Exceção b)*, quando se trata de uma reação adversa prévia, sendo vedada qualquer alternativa homogénea ao prescrito.
- *Exceção c)*, quando se trata de uma continuidade de tratamento superior a 28 dias, sendo alternativa qualquer medicamento mais barato ao prescrito, incluído no grupo homogéneo.

Com o surgimento das receitas eletrónicas, além do código matriz da prescrição, cada receita tem um código de acesso e dispensa que, comunica ao *software* os medicamentos prescritos e verifica a autenticidade e integridade da RM. O código de direito a opção, por sua vez, assegura o direito de opção do utente para qualquer medicamento independentemente do seu preço, salvaguardado as exceções acima descritas. Para isso, deve-se conhecer, aquando da dispensa, o medicamento do grupo homogéneo com o preço mais baixo, correspondente ao valor inscrito na RM (“Esta prescrição custa-lhe no máximo \_\_ €, a não ser que opte por um medicamento mais caro”). Sempre que a exceção c) é aplicada a inscrição difere para “Este medicamento custa-lhe no máximo \_\_ €, podendo optar por um medicamento mais barato” (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015).

## 7.2. Tipos de Receita Médica

A prescrição por via manual é efetuada em documento não renovável e pré-impresso, enquanto que o modo eletrónico resulta da utilização de equipamentos informáticos. A prescrição eletrónica, com o acesso aos CNPEM dos produtos permitiu a diminuição dos erros

de dispensa. Mais recentemente, a sua desmaterialização representou um novo passo na interligação informática entre profissionais de saúde, em prol da comodidade do utente (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015; Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015). A receita médica eletrónica materializada é dividida em duas partes: uma da receita médica em si e outra da guia de tratamento onde constam os códigos de acesso, dispensa e direito de opção. Estas devem ser destacadas, sendo a receita médica o comprovativo a enviar para faturação da comparticipação, e a guia de tratamento para o utente. Nos casos de receita eletrónica desmaterializada, apenas existe, a título opcional, a guia de tratamento que deve estar sempre na posse do utente e que permite que os medicamentos sejam dispensados a longo prazo, com a frequência gerida pelo mesmo, consoante necessidade e prazo de validade da linha. Os códigos de acesso podem estar na guia de tratamento, no endereço eletrónico do utente ou em mensagem telefónica (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015; Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015).

Assim sendo, atualmente, a prescrição manual apenas se pode realizar em casos, devidamente assinalados, de:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescriptor, validada anualmente pela Ordem profissional;
- Prescrição ao domicílio (não aplicável em lares de idosos);
- Outras situações (até 40 RM por mês).

Para qualquer tipo de receita vigora, em regra, 30 dias de prazo de validade, a partir da sua data de emissão. A receita eletrónica materializada pode ser renovável em três vias, que vigoram por seis meses. Mais recentemente, as receitas desmaterializadas permitem juntar as quantidades das três vias, portanto as seis embalagens máximas por medicamento, na mesma guia, com o prazo máximo de seis meses (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015).

### 7.3. Subsistemas de Saúde e Entidades Comparticipadoras

Os MSRM são comparticipados pelo SNS, sempre que, para este efeito, esteja indicado na RM o número de utente e a entidade comparticipadora (SNS). Nos casos de regime de comparticipação especial para pensionistas deve constar a letra “R” ou, se em receita manual, ter vinheta de cor verde. Por último, sempre que os medicamentos prescritos são abrangidos por uma comparticipação específica, em função de uma patologia, por exemplo, deve constar o “O” e o respetivo diploma legal descrito, consoante a Tabela 8. Importa que todos os profissionais de saúde atentem às circulares dirigidas pelo INFARMED, pois os sistemas de comparticipação são alvo de constante atualização legal (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015).

Os utentes podem ter outros subsistemas financiadores complementares aos primeiros. O *software* deve reconhecê-los e definir um código que os associe, consoante consta no Anexo VII. Desta forma, é possível, a mesma receita ser comparticipada por diferentes entidades em complementaridade (Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015).

Tabela 8 - Lista atualizada de regime de comparticipação especial por patologia. [consult. 2016-07-11]. Disponível em Portal *online* INFARMED.

<b>Patologia</b>	<b>Comparticipação</b>	<b>Legislação</b>
Paramiloidose	100%	Despacho 4 521/2001, de 31/1/2001
Lúpus	100%	Despacho 11 387-A/2003, de 23/5
Hemofilia	100%	Despacho 11 387-A/2003, de 23/5
Hemoglobinopatias	100%	Despacho 11 387-A/2003, de 23/5
Doença de Alzheimer	37% (quando prescrito por Neurologistas ou Psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
Psicose Maníaco-Depressiva	100%	Despacho 21 094/99, de 14/9
Doença Inflamatória Intestinal	90% (quando prescrito por especialista)	Despacho nº 1234/2007, de 29/12, entre outros.
Artrite Reumatóide e Espondilite Anquilosante	69%	Despacho n.º 14123/2009, de 12/06 , alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09.
Dor oncológica moderada a forte	90%	Despacho nº 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08.
Dor não oncológica moderada a forte	90%	Despacho nº 10280/2008, de 11/03.
Procriação Medicamente Assistida	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04.
Psoríase	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05.
Ictiose	90%	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

#### 7.4. Faturação e fecho do Receituário

Sempre que uma receita médica manual ou materializada é validada e são dispensados medicamentos, o utente deve assinar a inscrição eletrónica, impressa no verso da mesma, para efeitos de certificação de direito de opção. Depois, o farmacêutico ou seu colaborador deve datar, assinar e carimbar (Portaria nº. 827/2005, de 14 de setembro, 2005; Portaria nº 224/2015, de 27 de julho, 2015; 22). Para que sejam comparticipadas, as receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes ou estar escritas com canetas diferentes ou a lápis. A inscrição automática impressa no verso da receita, deve sempre ter associado o número de receita e os medicamentos dispensados, assim como o valor total, o encargo do utente por medicamento, e a respetiva comparticipação. A conferência destes dados é

efetuada diariamente em dois períodos diferentes, por colaboradores diferentes, consoante a Tabela 9, tendo feito parte deste processo. Após fecho do receituário, as receitas são novamente conferidas pelo CCF que além de conferir e disponibilizar valores de comparticipação, erros e diferenças, emite notas de crédito correspondentes a receitas devolvidas por erros (INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal, 2015; Administração Central do Sistema de Saúde, 2015).

Tabela 9 - Tabela de conferência diária do receituário, aplicada na Farmácia *Holon* Oeiras.

Conferência de Receituário	1ª vez (noite)	2ª vez (manhã)
Carimbo / data / Assinatura do colaborador Assinatura do utente		
Autocolantes justificados e rubricados		
Exceção nas manuscritas		
Cabeçalho das manuscritas com todos os campos preenchidos (nome, nº utente, entidade responsável)		
Assinatura do médico		
Validade		
Sistema de comparticipação		
Cartão de complementariedade		
Medicamentos dispensados		

O fecho do receituário é de periodicidade mensal sendo que as Farmácias, até ao dia 10, devem proceder ao envio de informação da faturação correspondente ao mês anterior. A faturação ao SNS deve estar pronta até ao dia 5 de cada mês e aos outros organismos até ao dia 8, para evitar atrasos de entrega. A documentação de receituário é processada através de verbetes de identificação de lotes criados pelo *Winphar*, onde constam RM agrupadas por subsistema de saúde, inseridas no *software*, ao longo do mês, finalizados numa fatura e documento de relação resumo de lotes. Cada lote agrupa no máximo 30 receitas do mesmo tipo e a cada lote completo, é associado um número sequencial e um verbete.

Tabela 10 - Códigos que agrupam lotes de Receitas Médicas, através dos respetivos subsistemas de saúde (Administração Central do Sistema de Saúde, 2015).

<b>Código</b>	<b>Tipo de Lote</b>
10	Normal
11	Doenças Profissionais
12	Paramiloidose
13	Lúpus, Hemofilia, Talassemia e Depranocitose
15	Pensionistas
16	Pensionistas com regulamentação própria

17	Acordos internacionais
18	Acordos internacionais com regulamentação própria
19	Manipulados e Produtos Dietéticos
23	Diabetes
96	Receitas sem papel sem sucesso na validação, com erros
97	Receitas sem papel com sucesso na validação, sem erros
98	Receitas materializadas sem sucesso na validação, com erros
99	Receitas materializadas com sucesso na validação, sem erros

Após conferência de lotes deve envolver-se as RM juntamente com o verbete correspondente com um elástico. O documento de relação resumo de lotes para o SNS, deve ser enviado para a ARS, enquanto que para organismos diversos deve ser submetido à ANF. A fatura final de receituário (em triplicado) deve ser enviada a ambas e à contabilidade da Farmácia. Ao fim, todos os lotes, e respetivos verbetes, devem estar acondicionados em caixa de cartão, selada e identificada, a ser levantada pelas entidades respetivas.

## 8. *Marketing* farmacêutico

Segundo dados publicados pelo portal *online* Netfarma, o número de Farmácias em situação de insolvência ou de penhora apresentou um crescimento de 127,8% nos últimos quatro anos (Netfarma *Web*, 2016). Consequentemente, o ambiente competitivo entre Farmácias tem vindo a aumentar. O *Marketing* é uma ferramenta relevante para os que ousam implementar uma estratégia competitiva para a sua empresa, aumentando a atratividade e notoriedade da mesma. Desta forma, a fidelização de clientes incrementa, permitindo o conhecimento do público alvo por parte da Farmácia, neste caso, o que facilita a adequação de Serviços às necessidades. A sinergia desta relação empresa-cliente apresenta os seus resultados a longo prazo. Porém, há que ressaltar que a Farmácia é um espaço de prestação de cuidados de saúde e não, exclusivamente, um mercado retalhista (Aguiar, A.H., 2009).

Ao nível da Farmácia Comunitária, o *Marketing* é um tema bastante sensível pois prevalece a ideia geral de que os preços de produtos neste espaço são sempre mais elevados. Desta forma, importa atentar às margens praticadas e analisar regularmente, não só a concorrência, como os Preço de Venda ao Público Recomendado (PVPR) dos produtos de saúde. Representa ainda uma área delicada quando se introduz o setor dos descontos e campanhas promocionais, pois esta política poderá penalizar a credibilidade que a Farmácia deve representar, sem trazer um retorno significativo à mesma (Aguiar, A.H., 2009). Por outro lado, a criação de temáticas periódicas de Serviços de Saúde (por exemplo, o mês dedicado à avaliação do risco cardiovascular) e o *merchandising* específico da Farmácia (por

exemplo, a Revista H, *Holon TV*, mascote “Mimos”, logotipo ou mesmo as redes sociais) são setores benéficos, coerentes e com retorno visível.

A remodelação periódica da área de exposição da Farmácia, no que diz respeito a MNSRM e produtos de saúde, permite a apropriação sazonal de expositores, como a referência à rinite alérgica no período primaveril ou protetores solares no verão. Esta atualização permite a implementação de técnicas de *up* e *cross selling* na rotina diária de atendimento, que poderão trazer vantagem competitiva.

## 9. O ato farmacêutico: Considerações Éticas e Deontológicas

O ato farmacêutico é de exclusiva competência e responsabilidade de farmacêuticos. Por ato farmacêutico entendem-se todas as funções que, pela sua natureza, necessitem de intervenção do especialista do medicamento, desde a sua preparação até à vigilância da sua utilização. Enquanto agente de saúde deve contribuir para a salvaguarda da Saúde Pública, aplicando os seus conhecimentos na seleção do medicamento que melhor satisfaça a relação benefício-risco e benefício-custo ao doente, assegurando a harmonia da racionalização e segurança do uso do medicamento (Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos). A disponibilização de um medicamento sem devida intervenção clínica ou farmacêutica não deve fazer parte das suas convicções ou práticas profissionais. Apenas em casos de força maior, devidamente justificados, os MSRMs poderão ser dispensados sem RM (Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, 2007). São exemplo destes casos aqueles em que o doente sofrerá consequências graves, que poderão resultar na sua morte, caso o acesso ao medicamento lhe seja interdito. Apenas nestas situações e sob prova de prescrição, se poderá recorrer à venda suspensa de um medicamento, em que a mesma ficará por regularizar sob compromisso de entrega da RM válida.

Por forma a evitar o bloqueio ao acesso de terapêutica crónica nas Farmácias, foi recentemente proposto, com uma visão aproximada do que acontece em alguns países europeus, o acesso à terapêutica crónica com renovação da prescrição pelo farmacêutico. Em estreita colaboração com o médico e com monitorização devida dos parâmetros em causa, esta medida permite reduzir a pressão e a congestão do SNS. Esta medida deverá entrar em prática no presente ano de 2016 (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

A transmissão de informação necessária para o uso correto, seguro e eficaz dos medicamentos deve ser realizada de forma oral, mas ser reforçada por escrito. Após os dois tipos de comunicação, o farmacêutico deve garantir que o utente não tem dúvidas sobre posologia, duração de tratamento e precauções com a utilização do medicamento. Sendo a população idosa a mais suscetível à polimedicação e a que mais alterações farmacodinâmicas

e farmacocinéticas ultrapassa, os programas de revisão à terapêutica devem ser reforçados por forma a otimizar resultados clínicos. É proposto o desenvolvimento de relatórios destinados ao médico contemplando a listagem de medicação que o doente utiliza, com referência a MNSRM e suplementos alimentares, e também da evolução de parâmetros bioquímicos apoiando decisões clínicas. Assisti à criação desses relatórios face a alterações nos valores de Pressão Arterial (PA) de uma utente e à monitorização de adesão à terapêutica num outro caso.

Ao dispor da informação de toda a medicação que o doente utiliza, através do acesso ao seu histórico de vendas, o farmacêutico pode realizar uma revisão do uso da medicação, através da consulta farmacêutica. Torna-se assim possível avaliar se o medicamento é ajustado ao problema de saúde, ao doente e se a posologia e duração são adequados, ao que se chama acompanhamento farmacoterapêutico, especialmente útil na doença crónica. Através de visitas decorrentes, o farmacêutico pode avaliar a adesão à terapêutica assim como analisar motivações e preocupações do doente face à mesma. É, possível, ainda avaliar um efeito adverso ou sua suspeita, classificando-o como grave ou outro. A notificação destes efeitos, por parte do utente ou profissional de saúde, é uma atitude altruísta face à investigação e segurança no uso do medicamento (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Farmacovigilância é o conjunto de atividades de deteção, registo e avaliação das reações adversas com o intuito de determinar a incidência, a gravidade e a causalidade, através do estudo dos efeitos dos medicamentos, segundo a OMS. É extremamente relevante a notificação, em ambiente real, do perfil de um medicamento em determinada pessoa (Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

## 10. Serviços Farmacêuticos

Centrados na promoção da saúde e bem-estar dos utentes, os farmacêuticos podem prestar Serviços farmacêuticos, que devem ser divulgados, como:

- Entrega de medicação ao domicílio;
- Administração de primeiros socorros;
- Administração de medicamentos e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV);
- Utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica;
- Programas de cuidados farmacêuticos;
- Programas de intervenção na comunidade.

A prestação de qualquer um destes serviços prevê, legalmente, condições e instalações adequadas à sua prática segura, como um gabinete de atendimento farmacêutico equipado, sendo que a sua prática pode ter um preço atribuído, devidamente descrito. Toda e qualquer

intervenção deste tipo deve estar registada, independentemente do preço associado ou não, para que seja acrescido valor ao ato farmacêutico, permitindo o estudo posterior de dados (Portaria 1429/2007, de 2 de novembro, 2007).

### 10.1. Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos: *Check Saúde*

O farmacêutico comunitário, além da gestão da terapêutica e de tudo o que lhe advém, deve ser especialista na monitorização de alguns valores biológicos, usualmente medidos, como a PA, glicémia, perfil lipídico (Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicéridos) e ácido úrico. Todos estes testes são realizados na Farmácia *Holon* Oeiras, em gabinete personalizado, permitindo o despiste de resultados em patologias como, a Diabetes ou Hipertensão Arterial (HTA), de forma privada e confidencial. Para as medições é imprescindível que o utente esteja sentado e confortável e que todo o material, incluindo álcool a 70°, luvas esterilizadas, contentores para contaminados e cortantes e lixo comum, esteja disponível. O procedimento é determinado pelo equipamento *Callegari*, como consta no Anexo VIII, sendo a amostra de sangue necessária mínima e o resultado dos testes impresso em papel. A determinação neste equipamento é obtida por absorvância em espectrofotometria, após adição de uma enzima ativadora específica ao substrato (teste). Após medição importa sempre interpretar os resultados em conjunto do utente, reforçar medidas não farmacológicas, aconselhar MNSRM (se for caso passível de intervenção farmacêutica), referenciar para o médico (se for o caso) e acompanhar o estado de saúde do utente, através do registo periódico destes valores. Realizei todos os testes disponíveis na Farmácia *Holon* Oeiras. Outras medições possíveis de avaliar na Farmácia, em equipamentos independentes do profissional de saúde são, por exemplo, o peso e altura, sendo que a sua interpretação deve ser igualmente acompanhada pelo farmacêutico.

### 10.2. Administração de Vacinas e outros Medicamentos

A administração de medicamentos sempre que, por algum motivo, o utente não a consiga efetuar, pode ser executada, na Farmácia, em exclusivo por farmacêuticos. É executada em gabinete adequado, e registada, informaticamente, mas também manualmente em impresso pré-definido. O local de administração deve ter, em particular, uma marquesa ou cadeira reclinável.

No caso das vacinas, em contexto de Farmácia, apenas é permitido administrar vacinas não incluídas no PNV, sendo que este local deve dispor obrigatoriamente de meios necessários ao tratamento de uma possível reação anafilática. Por este motivo, os farmacêuticos aptos são formados em Suporte Básico de Vida (SBV) pela OF, o que contempla técnicas de reanimação cardiopulmonar (INFARMED, 2010). Apenas os farmacêuticos com formação creditada pela OF poderão exercer este Serviço, sendo que deve constar na

Farmácia, um *dossier* próprio ou registo digital, a certificação dos profissionais, procedimentos de emergência, normas, e questionários a utentes, relativos a este serviço em específico (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

A administração de medicamentos injetáveis implica conhecimento pleno sobre o medicamento, como possíveis RAM, contra-indicações e incompatibilidades, sendo que este Serviço apenas é ministrado na presença de uma prescrição médica. Deve ser realizado um questionário ao utente antes da administração. É essencial que este esteja confortável e que todas as medidas de higiene e controlo de infeção sejam tomadas (Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Na Farmácia *Holon* Oeiras são administradas vacinas não incluídas no PNV e medicamentos injetáveis. Durante o estágio, tive oportunidade de assistir à prestação deste Serviço.

Por outro lado, a administração de medicamentos inseridos em dispositivos inaláveis deve ser abordada quando pertinente. Sempre que um utente contacte com esta técnica pela primeira vez, é essencial que o farmacêutico a explore e explique detalhadamente. Na Farmácia devem encontrar-se exemplares modelo, sem substância ativa, dos diferentes tipos de dispositivos, por forma a facilitar esta elucidação. Refiro-me a preparações convertidas em aerossóis administradas com nebulizador, inalador pressurizado com válvula doseadora ou inalador de pó seco. Tive oportunidade de manusear estes dispositivos e aplicar conhecimentos no aconselhamento dos mesmos, registando a minha ação, associada ao preenchimento de um questionário CARAT.

### 10.3. Consulta Farmacêutica e Preparação Individualizada da Medicação

A polimedicação é um fator de peso na morbilidade em idosos, levando-os muitas vezes a hospitalizações desnecessárias. O desenvolvimento de recomendações e comentários a outros profissionais de saúde, como já referido neste relatório, deve deixar de ser um obstáculo para a prática farmacêutica, mas sim, tornar-se no lançamento para o sucesso dos cuidados de saúde. Este serviço diferenciado pode ser realizado em contexto de consulta farmacêutica, em gabinete privado que permita acesso ao histórico de medicação, análises, medicamentos, suplementos, e outros produtos de saúde que o mesmo tome diariamente. A individualização e foco no utente, permite, neste espaço, a sinergia com medições de parâmetros biológicos, entre outros testes (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009; Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

A promoção de uma cultura aberta no que concerne à gestão dos processos em saúde, permite desenvolver sistemas de prevenção de erros de medicação usuais. Segundo a OMS, os programas de adesão à terapêutica podem ser a medida com mais impacto na saúde da população. Sendo que as consequências dos PRM aumentam à medida que a carga de

patologias crónicas aumenta, os resultados em saúde devem ser estudados e aplicados com maior evidência na população idosa. O retorno do investimento é evidente correspondendo a uma poupança de cerca de 4,6% nos custos totais, segundo o *Institute for Healthcare Informatics* (IMS) (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). O PIM (Anexo IX) é um programa de adesão à terapêutica, centrado no doente crónico, com acompanhamento contínuo e que envolve o médico, o farmacêutico, o utente e seus familiares. É preenchido, por um farmacêutico, um *blister* semanal com todos os comprimidos correspondentes às diferentes tomas diárias. O profissional de saúde fica então responsável pela gestão da toma simultânea de vários medicamentos e pelo seu *refill*, segundo prescrições médicas. Tive oportunidade de assistir e auxiliar na preparação de um PIM semanal. A monitorização deste serviço, na perspetiva do utente e do médico, foi exposta em poster, pelo quadro farmacêutico da Farmácia *Holon* Oeiras no 12º Congresso Nacional das Farmácias Portuguesas.

#### 10.4. Serviços Individualizados

Na Farmácia *Holon* Oeiras são prestadas, por farmacêuticos, ações de apoio ao diagnóstico como, técnicas de espirometria, incluída no Serviço “Respirar Melhor”, ou avaliação do estado da pele, através de uma avaliação na máquina *Mirror*, da marca francesa *Ioma*. A última tem como pretensão criar produtos perfeitamente compatíveis com a pele de cada indivíduo, após avaliá-la quanto à hidratação, vermelhidão, excesso de sebo, focos bacterianos e manchas de pigmentação. Este serviço é permanente sendo, na sua maioria associado às Consultas de Dermofarmácia. Já o Serviço “Respirar Melhor” é realizado em utentes referenciados pela consulta farmacêutica, ou não, com dificuldades respiratórias, fumadores ou assintomáticos. Com a técnica de espirometria, é possível avaliar a função pulmonar, parâmetro bastante valorizado por clínicos da área na deteção precoce de alterações da mesma. Além da consulta farmacêutica, o farmacêutico poderá especializar-se noutras áreas e atuar em diferentes frentes nos cuidados de saúde. A consulta de cessação tabágica e consulta do viajante são dois exemplos bastante bem-sucedidos na Farmácia *Holon* Oeiras.

Visando a multidisciplinaridade, a Farmácia deve ser espaço de saúde para todos. Nesta linha de pensamento e na visão holística de cada um, outros Serviços se encontram à disposição. São eles:

- Consulta de Nutrição, por uma Nutricionista;
- Consulta de Dermofarmácia, por uma Farmacêutica especializada;
- Consulta de Podologia, por um Podólogo;
- Consulta de Pé Diabético, por um Enfermeiro.

Estes Serviços permitem melhorar a qualidade de vida dos utentes, fidelizando-os e aumentando a sua confiança em todos os cuidados prestados na Farmácia. Representam ainda

resolução para queixas de diferentes índoles, facilitando a referenciação e permutação. Contactei com todos os Serviços individualizados, tendo uma apresentação introdutória de cada um deles e auxiliei na marcação e confirmação de consultas, via *Winphar*.

### 10.5. Intervenção na Comunidade

O farmacêutico deve utilizar a sua posição de confiança para ser imagem de promoção de saúde e, como tal, divulgar mensagens associadas a comportamentos de risco em ações como, rastreios, ofertas de serviços de saúde, sessões de esclarecimento, entre outros (Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Ao longo do estágio, participei nas seguintes ações:

- Projeto “Dormir Melhor”, sob forma de questionário;
- Rastreo “Respirar Melhor”, sob forma de questionário CARAT e marcação de espirometrias;
- Rastreo de PA e Glicémia no evento “Torneio da PSP”, que decorreu no Estádio Municipal de Oeiras;
- Promoção de bons hábitos, na Feira Social da União de Freguesias de Oeiras e S. Julião da Barra, Paço de Arcos e Caxias, que decorreu na Marina de Oeiras;
- Dia da *Ioma*, em rastreios à pele avaliados pela máquina *Mirror*;
- Rastreo de PA e Glicémia no Dia Mundial da Saúde;
- Rastreo do Cancro Colorretal, recolhe de amostras para pesquisa de sangue oculto nas fezes -programa em parceria com um laboratório.

O acesso ao medicamento deve ser também uma preocupação da Farmácia, no que toca às camadas mais carenciadas. A Farmácia *Holon* Oeiras tem um acordo de cariz solidário com a União de Freguesias de Oeiras e S. Julião da Barra, Paço de Arcos e Caxias para população identificada como de risco social. O Instituto Geriátrico de Porto Salvo é também uma entidade de parceria, sendo que a Farmácia gere a medicação que é prescrita aos idosos lá residentes. Tomei conhecimento dos protocolos sociais e coloquei-os em prática, em diversas ocasiões.

## 11. Conclusão

A Farmácia Comunitária tem sido um espaço de adaptação, nos últimos anos. Muitas foram as mudanças que ousaram travar a Farmácia Tradicional, a “Farmácia de oficina”, encorajando os meios já disponíveis, e de excelência, a um patamar superior. Colocando a prioridade sempre no utente e nas suas necessidades, destacando-se como agente ativo na população e inovando nos cuidados e nas ações, nasceu a Farmácia da e para a comunidade.

A Farmácia *Holon* Oeiras mostrou-me, com clareza e muita paixão à profissão, como aumentar o valor na saúde, numa atitude interventiva e sempre atenta. Os procedimentos, os impressos, as responsabilidades, os objetivos a cumprir e toda a gestão para o bom funcionamento são assuntos que requerem espírito de sacrifício, mas acima de tudo, espírito de equipa. Com esta experiência curricular, é-me possível concluir que o papel de uma Farmácia é o reflexo daquilo que a equipa componente lhe perspetiva. Mais que atendimento ao público, o farmacêutico deve ser parte integrante do dia-a-dia dos utentes, permitindo-lhes que confiem no profissional certo, para o medicamento certo, no tempo certo. Somos uma profissão com um leque de valências vasto, que nos permite explorar diferentes visões e satisfazer de diferentes formas o cidadão, num descuidando do olhar humano, honesto, humilde e científico. A Farmácia *Holon* Oeiras é um verdadeiro espaço de saúde e em muito contribui para a construção do meu “eu farmacêutico”.

## 12. Referências Bibliográficas

Administração Central do Sistema de Saúde (2015). Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. [consult. 2016-05-17]. Disponível em [https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual\\_de\\_Relacioname nto\\_de\\_Farm%C3%A1cias\\_v1.16.pdf](https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual_de_Relacioname nto_de_Farm%C3%A1cias_v1.16.pdf).

Aguiar, A.H. (2009). *A Gestão da Farmácia - Ultrapassar os Novos Desafios*. Lisboa: AJE - Sociedade Editorial. Lda.

Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [consult. 2016-05-25]. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc10740.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf)

Conselho Nacional da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009). *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (3ª edição)*. Ordem dos Farmacêuticos.

Cruz, P.S., Caramona, M., Guerreiro, M. (2015). Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7, 83-90.

Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio de 2010. Diário da República, 1ª Série, N.º 93. [consult. 2016-05-29]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República, 1ª Série, N.º.105. [consult. 2016-06-05]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República, 1ª Série, N.º 115. [consult. 2016-06-05]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Diário da República, 1ª Série, N.º 167. [consult. 2016-04-08]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República, 1ª Série, N.º 168. [consult. 2016-04-05]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho de. Diário da República, 2ª Série, N.º 145. [consult. 2016-04-10]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Deliberação n.º 2092/2013, de 26 de setembro. Diário da República, 2ª série, N.º 214. [consult. 2016-06-12]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Deliberação n.º 292/2005, de 17 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série, N.º 46. [consult. 2016-06-12]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Departamento da Qualidade da Ordem dos Farmacêuticos (2009). Norma de Orientação Farmacêutica: Administração de Medicamentos Injetáveis (1ª edição). [consult. 2016-05-01]. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xfiles/sccontentdeployer\\_pt/docs/doc3068.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xfiles/sccontentdeployer_pt/docs/doc3068.pdf).

Despacho n.º 21 844/2004, de 12 de outubro. Diário da República, 2ª série, N.º 131 [consult. 2016-06-12]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

DGAV-ASAE-INFARMED (2015). Produtos-Fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. [consult. 2016-05-01]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FRO\\_NTEIRA\\_SUP\\_ALIMENTARES/PRODUTOS%20FRONTEIRA%20SULEMENTOS%20MEDICAMENTOS.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FRO_NTEIRA_SUP_ALIMENTARES/PRODUTOS%20FRONTEIRA%20SULEMENTOS%20MEDICAMENTOS.pdf).

Figueiras, M. J., Marcelino, D., Cortes, M. A. (2008). Crenças sobre os medicamentos genéricos: diferenças entre médicos e profissionais de farmácia. *Sociologia da Saúde*, 26, 53-62.

Grupo *Holon* (2012). Brochura Institucional. [consult. 2016-06-01]. Disponível em [http://www.grupo-holon.pt/system/attachment\\_1s/22/original/brochura%20institucional\\_GH\\_jul2012.pdf?1341392536](http://www.grupo-holon.pt/system/attachment_1s/22/original/brochura%20institucional_GH_jul2012.pdf?1341392536).

INFARMED (2010). Circular Informativa N.º 172/CD. [consult. 2016-05-29]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8669922.PDF>.

INFARMED (2014). Deliberação N.º 24/CD/2014. [consult. 2016-05-29]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS\\_SUJEITOS\\_A\\_PUBLICACAO\\_NO\\_SITE\\_DO\\_INFARMED/024\\_CD\\_2014.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/ACTOS_SUJEITOS_A_PUBLICACAO_NO_SITE_DO_INFARMED/024_CD_2014.pdf).

INFARMED (2015). Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200. [consult. 2016-06-01]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/11702347.PDF>.

INFARMED *Web* (2010). Saiba mais sobre Psicotrópicos e Estupefacientes. [consult. 2016-06-01]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_M AIS\\_SOBRE/SAIBA MAIS\\_ARQUIVO/22\\_Psicotropicos\\_Estupefacientes.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf)

INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde do Governo de Portugal (2015). Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde (4ª versão). [consult. 2016-06-12]. Disponível em [http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Normas\\_Dispensa\\_20151029.pdf](http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Normas_Dispensa_20151029.pdf).

Joint Statement FIP-WSMI (1998). Responsible Self-Medication. [consult. 2016-06-12]. Disponível em [https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=241&table\\_id=](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=241&table_id=)

Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro de 2015. Diário da República, 1ª Série, N.º 173. [consult. 2016-05-15]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, alterada pela Declaração de retificação nº 20/93. Diário da República, 1ª Série, N.º43. [consult. 2016-06-08]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Manual do utilizador *Winphar* (2013).

Matos, J., Simón, A. (2015). E-publicação do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos: Uso responsável de Antibióticos. [consult. 2016-06-12]. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile1609.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1609.pdf).

Netfarma Web (2016). Farmácias em insolvência ou penhora aumentam 127,8%. [consult. 2016-06-12]. Disponível em <http://www.netfarma.pt/noticia/farmacia-insolvencia-penhora-anf>.

Ordem dos Farmacêuticos (2007). As mudanças em Farmácia Comunitária. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 80, 6-10. [consult. 2016-05-29]. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/doc2279.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2279.pdf).

Ordem dos Farmacêuticos (2016). Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento.

Portaria 1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República, 1ª Série, N.º 211. [consult. 2016-04-24]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Portaria nº 18-A/2015, de 2 de fevereiro, 2015. Diário da República 1ª Série, N.º 22. [consult. 2016-06-03]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Portaria nº 224/2015, de 27 de julho. Diário da República, 1ª Série, N.º 144. [consult. 2016-05-23]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro. Diário da República, 1ª Série, N.º177. [consult. 2016-06-07]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Portaria nº. 827/2005, de 14 de setembro. Diário da República, 1ª Série, N.º 177. [consult. 2016-06-25]. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

Prista, N., Alves, A.C., Morgado R., Lobo, J.S., (2002). Tecnologia Farmacêutica, I Volume (6ª edição). Fundação Calouste Gulbenkian.

VALORMED (2016). Manual do Sistema de Gestão, da Qualidade e Ambiente. VALORMED. [consult. 2016-06-13]. Disponível em <http://www.valormed.pt/uploads/files/MSGQA.02%20-%20MANUAL%20SGQA.PDF>.

WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (2013). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. [consult. 2016-06-10]. Disponível em [http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf).

World Health Organization-International Pharmaceutical Federation (1998). The role of the pharmacist in self-care and self-medication. [consult. 2016-06-12]. Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e>.



# Capítulo III - Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata Avançado: uma Meta-Análise

## 1. Introdução, enquadramento e objetivos

### 1.1. Introdução

A próstata é uma glândula androgénio-dependente do sistema reprodutor masculino localizada sob a bexiga, tal como representado na Figura 4. A sua principal função é segregar um líquido, ácido e de aparência leitosa, que constitui 50-75% do volume do sémen, essencial à proteção dos espermatozoides no ambiente vaginal. Os espermatozoides são produzidos nos testículos, atravessando, através do vaso deferente, a vesícula seminal. De seguida, já sob forma de fluido seminal, chegam à glândula prostática, transposta pela uretra, prontos a ser libertados, em contexto reprodutivo (Guyton, A., 2000).

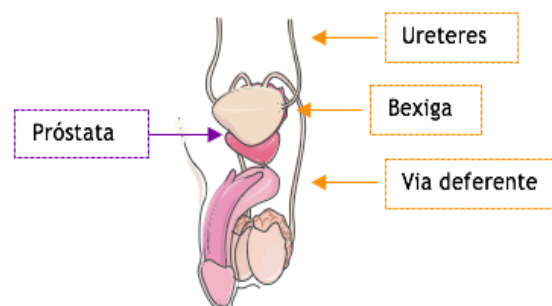


Figura 4 - Esquema Representativo do Sistema Génito-Urinário do sexo masculino. (Banco de Imagens Servier Medical Art *online*. Disponível em <http://www.fciencias.com>).

Os androgénios, como a testosterona e seu metabolito  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), são essenciais ao bom funcionamento da próstata, e alterações nomeadamente na sua produção e/ou ações têm sido relacionadas com algumas patologias (Gao, W., 2005). As doenças prostáticas mais comuns são a Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) e o Cancro da Próstata (CaP) e têm sido associadas a estímulo androgénico prostático. Ambas estão relacionadas com a idade do indivíduo e apresentam-se como doenças proliferativas de nível de morbilidade e mortalidade significativo (Jarman, M., 1998). Atualmente, a doença oncológica constitui um dos principais problemas de saúde pública na Europa. Neste contexto, o CaP é a neoplasia

mais comum em homens com mais de sessenta anos na Europa, tendo maior incidência na Europa Ocidental (Mottet, N., 2015). Em Portugal, o número de novos casos de CaP foi estimado em 4000 por ano, dos quais 1000 acabam por falecer (Nunes, P., 2010). O crescente número de casos identificados em rastreios, o aumento da esperança média de vida e o crescimento da geriatria como ciência médica levam ao aumento de estudos da abordagem terapêutica desta doença.

O panorama terapêutico do CaP variou ao longo do tempo. A terapêutica de privação androgénica (TPA), sob forma cirúrgica ou farmacológica, tem sido largamente aceite como opção de primeira linha para CaP avançado. Os antiandrogénios, especialmente não esteroides, em monoterapia, representam uma opção considerada para utentes que pretendam manter a sua qualidade de vida, especialmente, no âmbito sexual (Aragon-Ching, J., 2010). A combinação destas duas opções, a Terapêutica Androgénia Combinada (TAC), será discutida amplamente neste estudo. Com a aprovação, em 2004, do uso do docetaxel, o prognóstico da doença resistente melhorou (Tannock, L., 2004). Assim, a terapêutica direcionou-se para as células mutadas, e que rapidamente proliferam, ao invés de para as células ditas saudáveis. Porém, estas células cancerígenas podem ainda desenvolver multirresistência a fármacos citotóxicos, levando ao insucesso da terapêutica. Esta situação leva à necessidade do desenvolvimento de terapêuticas inovadoras para o cancro resistente (Salvador, J., 2013).

No que diz respeito ao diagnóstico do CaP, a deteção do tumor numa fase inicial da doença está mais frequentemente associada a resultados positivos no seu tratamento, mediante técnicas como a radioterapia, e a prostatectomia radical ou braquiterapia, sendo que as taxas de sobrevivência nestes casos, nos Estados Unidos da América, ultrapassaram os cinco anos inicialmente previstos. Porém, quando diagnosticado já em estado avançado, este tumor continua a ser de difícil controlo (Vasaitis, T., 2011). Aproximadamente 80% dos CaP dependem de androgénios para o seu crescimento, pelo que a supressão das hormonas androgénicas, por via cirúrgica ou farmacológica, constitui a base de tratamento da doença avançada (Owen, C., 2009). Perante uma população mais idosa, os benefícios da TPA devem ser avaliados em virtude do desenvolvimento de múltiplos efeitos nefastos, por si só usuais nesta fase etária. De facto, este tratamento está relacionado com efeitos metabólicos e sexuais, tal como alterações físicas e psicológicas, que se prolongam até cinco anos após a sua administração (Sharifi, N., 2010).

Atualmente, as decisões terapêuticas perante um diagnóstico de CaP são complexas e requerem especial consideração no âmbito da expectativa de vida do doente, da sua qualidade de vida e da mudança que este espera que a doença lhe traga. Esta decisão torna-se ainda mais particular quando se tratam de homens com doença de alto risco para o

desenvolvimento de sintomas locais e metástases, que são maioritariamente ósseas (Saman, D., 2014). Embora os fatores prognósticos da doença sejam conhecidos enquanto gestores da decisão clínica, sob forma de *guidelines*, não há nenhum marcador preditivo para um clínico optar por um tratamento em particular (Beltran, H., 2012). Atualmente, estão descritos marcadores genéticos que identificam carcinomas resistentes e direcionam terapêuticas. Nos casos em que o recetor de androgénios não está necessariamente amplificado e em que os valores de PSA não estão elevados, os chamados marcadores neuroendócrinos poderão ser úteis. Porém são apenas utilizados em fases avançadas da doença, quando os mecanismos de resistência estão ativos. Neste âmbito, existem vários desafios que necessitam ser mais aprofundados para se clarificar esta patologia e sua terapêutica, nomeadamente: a melhor combinação farmacológica, o doente certo, o *timing* e o custo-efetividade das diferentes opções terapêuticas (Salvador, J., 2013). De facto, o cancro requer tratamento e monitorização contínua, pelo que deve existir uma abordagem multidisciplinar. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é um profissional de saúde de confiança de grande parte da população, com grande incidência nas camadas mais idosas. Desta forma, também faz parte do seu desenvolvimento profissional o seguimento do doente oncológico, o conhecimento dos ciclos terapêuticos instalados e a gestão de efeitos adversos. Além disso, também pode intervir na dispensa de fármacos necessários em regime de internamento ou de ambulatório e na manipulação de citotóxicos usados em oncologia.

## 1.2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é rever a terapêutica recomendada para o CaP avançado. Devido à elevada incidência de casos de resistência aos mecanismos de castração de primeira linha de tratamento, novas moléculas foram desenvolvidas, assim como diferentes esquemas terapêuticos. Além disso, com este trabalho pretende-se comparar a terapêutica androgénica combinada com a monoterapia por castração, tendo em conta os avanços científicos que se têm observado para esta patologia até o presente ano de 2016. Para isso, recorreu-se a uma revisão sistemática e meta-análise, no sentido de melhor compreender o potencial uso desta combinação.

## 2. Cancro da Próstata: revisão geral da literatura

### 2.1. Dados epidemiológicos

O CaP é o segundo tipo de cancro com maior mortalidade em Portugal, logo após o cancro do pulmão (Nunes, P., 2010). A nível mundial, o CaP é o quinto tipo de cancro com maior taxa de mortalidade, representando 307 000 mortes estimadas, o que representa, 6,6% das taxas de mortalidade de origem oncológica (Sangjun, Y., 2016). O aumento de novos casos, tanto no

nosso país como no Mundo, pode ser explicado pelo desenvolvimento de novos meios de diagnóstico e rastreios e pelo envelhecimento da população no geral (Ziaran, S., 2015). Atualmente, a incidência deste tipo de carcinoma é superior em países desenvolvidos, enquanto que nos países em desenvolvimento, as taxas de mortalidade são mais elevadas. No panorama mundial, a taxa de incidência pode estar diretamente relacionada com o processo inflamatório agudo, mais comum na etnia asiática. Este argumento justifica que homens asiáticos apresentem valores de PSA mais elevados (Khazaei, S., 2016; Vidal, A., 2016). As taxas de mortalidade são superiores em africanos (19-24 mortes/100 000 homens) e diminutas em asiáticos (2,9 mortes/100 000 homens) (Sangjun, Y., 2016). A origem do CaP mantém-se desconhecida, porém, as observações epidemiológicas e sua distribuição mundial, sugerem fatores ambientais e genéticos.

## 2.2. Mecanismo fisiopatológico

Os androgénios são produzidos principalmente na zona reticular das glândulas supra-renais, sob a forma de desidroepiandrosterona (DHEA), e pelas células de *Leydig*, nos testículos, sob a forma de testosterona. O estímulo hipotalâmico desta síntese dá-se através da Hormona Libertadora da Gonadotrofina (GnRH), que induz a produção das hormonas luteinizante (LH) e adrenocorticotrófica (ACTH) pela glândula (Guyton, A., 2000).

A ação dos androgénios é mediada pelo recetor de androgénios (RA), que pertence à superfamília de recetores esteroides nucleares e se encontra principalmente na próstata, tecido músculo-esquelético, fígado e sistema nervoso central. Este é uma proteína solúvel que, a nível citoplasmático, se encontra associada ao complexo de proteínas de choque térmico (HSP) e, no núcleo, atua como fator de transcrição. O RA regula a sinalização hormonal da próstata, pelo que, mutações na sua síntese podem resultar em diferentes disfunções hormonais. A sua função inicia-se pela ligação a androgénios, como a testosterona ou DHT, formando-se interações esteroide-proteína e, posteriormente, no núcleo, esteroide-recetor-DNA. O DHT, enquanto metabolito da testosterona após conversão pela enzima 5 $\alpha$ -redutase, é o substrato que se une com maior especificidade ao RA (Gao, W., 2005).

Em casos de CaP, apesar de os mecanismos fisiopatológicos não estarem ainda completamente elucidados, parece existir, na maioria dos casos, uma amplificação do gene que codifica o RA. Diferentes fatores de origem parecem estar envolvidos. Alguns CaP não expressam o RA e a proliferação celular deve-se, de forma independente, a fatores de crescimento celular ou à expressão de proteínas anti-apoptóticas, como a Bcl2 (Jarrard, D., 1998; McDonnell, T., 1992). Sabe-se, também que EGF e IL-6 ativam diretamente o RA, podendo, ou não estar associados a substratos esteroides (Culig, z., 1994; Hobisch, A., 1998). Com início em recetores membranares com atividade tirosina-cinase, estes fatores de

crescimento reproduzem cascatas de modulação que prevalecem no crescimento tumoral de forma mais rápida que a indução esteróide (Schulz, W., 2003; Gao, W., 2005). Por último, certas mutações no RA alteram o centro ativo do recetor, tornando-o mais sensível aos seus substratos. Deste mecanismo, surge a amplificação do gene que codifica o RA, por interação direta aos androgénios (Veldscholte, J., 1990; Visakorpi, T., 1995). Assim, as alterações na expressão do recetor podem ser provocadas por mecanismos androgénio-dependentes (RA+) e/ou androgénio-independentes (RA-), como demonstrado na Figura 5.

Pensa-se que a origem da patologia está numa acumulação progressiva de desordens genéticas e epigenéticas. Na sua maioria, a origem tumoral começa por surgir no polimorfismo de genes que codificam proteínas envolvidas na apoptose, proliferação e diferenciação celular, pelo que é independente do RA (RA-). A heterogeneidade genotípica e funcional das células tumorais é causada por alterações proteicas em ERG e PI3K. Estas proteínas ativam vias de sinalização, como TMPRSS2-ERG e PI3K/AKT, respetivamente, permitindo a evolução deste tipo de cancro no que diz respeito à migração e invasão tecidular e angiogénese (Deng, Q., 2015).

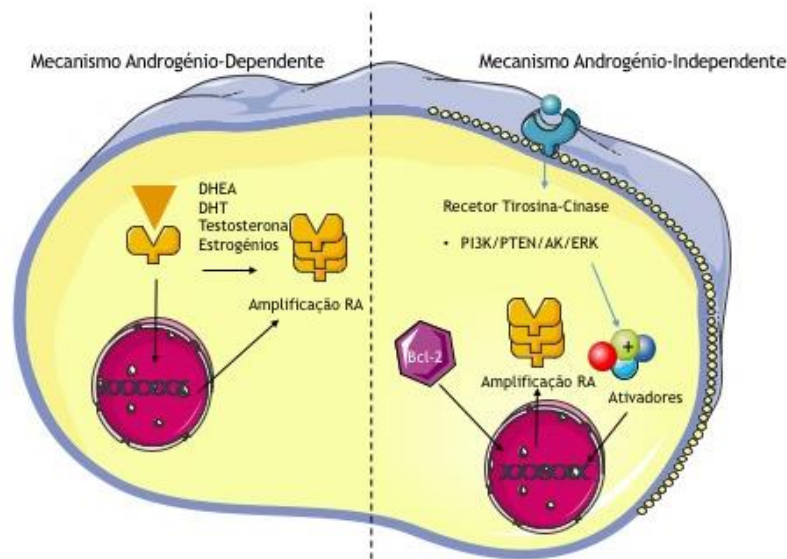


Figura 5 - Esquema representativo dos mecanismos de sobreexpressão do Recetor de Androgénios. Banco de Imagens Servier Medical Art *online*. Disponível em <http://www.fciencias.com>).

### 2.3. Grupos de risco

O aumento de idade, a etnia e a história familiar são ainda os únicos fatores de risco reconhecidos atualmente para a neoplasia da próstata. Porém, o facto de a incidência de casos inicialmente ter sido superior nos Estados Unidos da América e Europa em comparação com a Ásia, evidencia uma potencial influência particular do estilo de vida (sedentarismo,

consumo de álcool, tabagismo, exposição à poluição e, especialmente, a dieta) (Vidal, A. 2016). Além disso, fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial e perímetro abdominal acima dos 102 centímetros, estão também associados a um maior risco de CaP em 15% e 56%, respetivamente (Mottet, N., 2015). A história familiar de CaP e etnia africo-americana conferem aumento de risco, pelo que nesses casos o *screening* deve ser antecipado para os 40 anos de idade (Mottet, N., 2015). Hoje em dia, através de aplicações informáticas criadas por centros de investigação, é possível calcular o risco de desenvolvimento de CaP (Anexo X).

#### 2.4. *Screening*

O *Prostate-Specific Antigen* (PSA) é um marcador proteico biológico produzido pela próstata e libertado, na sua maioria, no líquido prostático, sob forma livre ou complexada. Também é libertado no sangue, em minoria. Os valores elevados desta proteína podem dever-se a CaP, HBP ou condições infecciosas, pelo que, nunca deverá ser definida qualquer condição ou doença apenas com uma medição. A titulação do PSA é avaliada através de uma amostra sanguínea e os valores entre 4 a 10 ng/mL estão situados na a chamada, “zona cinzenta”, isto é, apresentam um grupo de algum risco de CaP (Pron, G., 2015). Não existe um intervalo de referência para os valores de PSA, sendo que este teste apenas estabelece a estratégia a adaptar, consoante o risco oncológico (Mottet, N., 2015). Sabe-se que as células benignas da próstata tendem a produzir uma maior proporção de PSA livre, pelo que a avaliação da proporção PSA total/PSA livre permite identificar de forma mais fidedigna a origem do valor (Pron, G., 2015).

O toque retal é outro tipo de *screening* que deteta, embora seja operador dependente, o aumento do volume da zona periférica da glândula prostática ou lóbulo posterior da próstata. Este exame consiste na palpação digital da superfície da próstata. Caso se verifiquem alterações da consistência, tamanho ou presença de nódulos, o exame é considerado anormal e obriga a maior exploração, nomeadamente através de ecografia transretal e, eventualmente, biópsia.

A biópsia prostática deve ser efetuada sempre que os níveis de PSA se mantenham elevados numa segunda análise sanguínea e/ou quando o toque retal apresente anomalias. Atualmente está preconizada a biópsia ecoguiada transretal. O resultado é a escala histológica de *Gleason* (EG), que classifica o tumor quanto à sua diferenciação: bem diferenciado (localizado), moderadamente diferenciado ou pouco diferenciado (avançado). Assim sendo:

- Localizado, corresponde a EG 2-4
- Moderadamente diferenciado, corresponde a EG 5-6

- Pouco diferenciado, corresponde a EG 7-10 (Mottet, N., 2015; Egner, J., 2010).

## 2.5. Diagnóstico e Classificação

Os sintomas iniciais mais frequentes do CaP são a dificuldade, dor e/ou aumento da frequência em urinar. Porém, mesmo em homens assintomáticos, a determinação do PSA sérico total deve ser efetuada a partir dos 50 anos de idade, sendo este o melhor preditor de risco, diagnóstico e monitorização da doença (Reis, J.P., 2006).

A escala TNM, também conhecida por classificação de *Whitmore*, identifica o tumor quanto sua à extensão (nível T) - através do toque retal, nível PSA ou biópsia por ecografia transretal; quanto ao envolvimento de nódulos linfáticos (nível N) - através de imagiologia ou linfadenectomia; quanto à evolução metastática (nível M) - através de tomografia computadorizada ou elevação dos níveis da fosfatase alcalina (bALP) (Mottet, N., 2015). Uma outra classificação reconhecida, embora mais antiga, é a de *Jewett* (Anexo XI). Segundo a sétima edição do Manual AJCC *Cancer Staging*, o sistema preferencial de classificação do CaP é a escala de *Gleason*, já que tem em conta a heterogeneidade do carcinoma, representada na Figura 6 (Egner, J., 2010).

A avaliação do carcinoma pode ser definida através dos diferentes parâmetros de *screening* e do seu nível TNM, sendo que;

- CaP de baixo risco engloba: T1-T2a e EG  $\leq 6$  e PSA  $\leq 10$
- CaP de risco intermédio engloba: T2b e/ou EG 7-8 e/ou PSA 10-20
- CaP de elevado risco engloba  $\geq T2c$  ou EG 8-10 ou PSA  $>20$  (Parker, C., 2015).

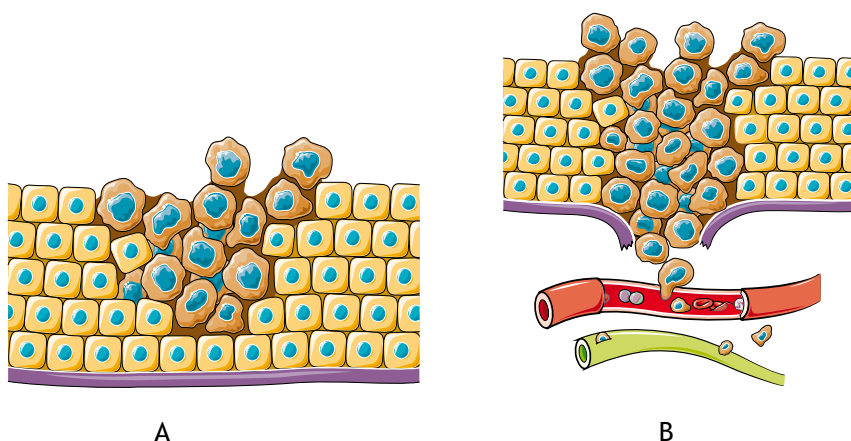


Figura 6 - Representação de um tumor bem diferenciado (A) e pouco diferenciado (B) (Banco de Imagens Servier Medical Art *online*. Disponível em <http://www.fcencias.com>).

## 2.6. Estratégia Geral Terapêutica

Após diagnóstico de CaP e respetiva classificação tumoral, os doentes devem ser informados quanto aos benefícios e riscos das diferentes opções de tratamento, podendo ser farmacológicas ou não. O impacto na qualidade de vida deve ser ponderado, já que os tratamentos podem causar disfunção sexual, infertilidade e problemas ósseos ou urinários (Parker, C., 2015). Tratando-se de um CaP localizado não existe um consenso quanto às opções a considerar pelo clínico. São, maioritariamente, tratamentos de radioterapia, braquiterapia e prostatectomia (Parker, C., 2015). Em casos de CaP avançado ou seja, de elevado risco e já metastizado, as opções de primeira linha são a castração cirúrgica (orquiectomia) e/ou terapêutica hormonal. Nesta fase, importa considerar possíveis resistências. Não existindo, até à data, nenhum método de diagnóstico de diferenciar os mecanismos de origem do CaP, a estratégia terapêutica começa por se focar na ligação de androgénios ao recetor. Apenas em casos de resistência, os mecanismos terapêuticos se focam no mecanismo androgénio-independente. Este assunto será explorado na secção 3 deste trabalho.

## 3. Opções farmacológicas para o tratamento do Cancro da Próstata Avançado

### 3.1. Tratamento Hormonal

O tratamento hormonal, ou terapia de privação androgénica (TPA), do CaP tem como principal alvo o RA na próstata, sendo que o objetivo é travar a proliferação prostática, através do declínio androgénico, por *feedback* negativo. Esta ação não cura, apenas reduz a progressão da doença e envolve o uso de neuropéptidos de ligação ao eixo hipotálamo-glândula pituitária-glândulas supra-renais/gónada ou de forma cirúrgica, removendo os testículos, através da orquiectomia. A orquiectomia tem a desvantagem de ser um procedimento cirúrgico invasivo, associado à morbilidade e a danos físicos e psicológicos, mas a vantagem de ser irreversível. A castração cirúrgica ou farmacológica é conseguida quando os valores de testosterona são inferiores a 0,5 nmol/L, representando uma opção de tratamento paliativo válida desde o ano de 1940, com a utilização de estrogénios sintetizados (Huggins, C., 1941). A segurança e eficácia do tratamento hormonal estão comprovadas e, como tal, tem-se verificado um aumento do uso deste tratamento, mesmo em fases mais precoces da doença, principalmente em esquemas combinados, terapêutica neo-adjuvante ou em combinação com radioterapia (Parker, C., 2015). Na mesma ótica da orquiectomia, a cirurgia de remoção das glândulas supra-renais poderia ser considerada, já que representa parte da produção androgénica. Porém, esta cirurgia apresenta elevados riscos à vida do doente, pelo que foi substituída pela opção de antiandrogénios, esteroides e não esteroides.

### 3.1.1. Estrogénios

Os estrogénios representam um grupo esteroide de hormonas implicadas em vários tipos de cancro, entre eles, o CaP. A terapêutica estrogénica, por exemplo com dietilestilbestrol (DES), foi das primeiras aceites para o CaP avançado, já que este tipo de hormonas, no homem, deriva diretamente da reação de aromatização da testosterona, no tecido adiposo. A ação antiandrogénica é garantida com a inibição do eixo hipotálamo-hipófise, por *feedback* negativo (Crawford, E., 2004). Porém, os agentes estrogénios exógenos, em qualquer uma das formas de administração, apresentam uma ação agonista androgénica parcial, o que prejudica a ação terapêutica. Ainda assim, apresentam uma opção farmacológica de elevada eficácia. A principal desvantagem da classe estrogénica é a toxicidade cardíaca, associada a uma elevada taxa de mortalidade (cerca de 15% de mortes durante o primeiro ano de tratamento) (Labrie, F., 1990). Este facto diminuiu a utilização do DES, particularmente na dose de 5 miligramas. Esta situação pode ser contornada com injeções intramusculares ou sob forma transdérmica, em detrimento da formulação oral. Recentemente, um estudo com 686 doentes comparou a forma transdérmica de estradiol com agonistas orais da Hormona Libertadora da Gonadotrofina (GnRH), observando-se eficácia e segurança similares. Contudo, a densidade mineral óssea diminuiu com o agonista de GNRH e aumentou com esta forma farmacêutica de libertação de estradiol (Wilson, H., 2015). Este é um argumento de extrema importância para doentes com risco aumentado de fratura óssea. Em Portugal esta classe não está aprovada para CaP avançado diagnosticado (INFARMED, s.d.).

### 3.1.2. Agonistas e Antagonistas da GnRH

A GnRH é uma hormona produzida pelo hipotálamo e que induz diretamente a produção de LH e FSH pela glândula pituitária. A LH, por sua vez, estimula a síntese de testosterona nos testículos. Os agonistas de GnRH ligam-se ao receptor e, inicialmente, potenciam a libertação de LH. Porém, por *feedback* negativo, esse efeito é revertido e a produção da hormona é diminuída por dessensibilização dos recetores, com a consequente redução da síntese gonadal de testosterona. O desenvolvimento desta terapêutica foi um passo muito importante para a história do CaP pois foi a primeira a permitir atingir níveis de testosterona similares aos obtidos pela castração cirúrgica sem os efeitos emocionais e físicos inerentes à mesma (Akaza, H., 2010). Além disso, não está associada aos eventos cardiovasculares (CV) descritos para a terapêutica estrogénica. Os agonistas da GnRH mais utilizados são a leuprorrelina e triptorrelina, sendo comercializados em Portugal apenas na forma farmacêutica de pó para solução injetável intramuscular ou subcutânea (INFARMED, s.d.). Também a goserrelina está autorizada em Portugal, apenas na forma de implante subcutâneo (INFARMED, s.d.). Destes, a leuprorrelina tem 80 vezes mais afinidade para o que o substrato endógeno e uma maior resistência à degradação por peptidases (Akaza, H., 2010). A primeira dose destes péptidos provoca uma súbita elevação de testosterona, fenómeno que

se designa por *flare*, durante as duas primeiras semanas de tratamento (após 5-12 dias), propondo-se a associação com um antiandrogénio neste período (Labrie, F., 1990; A. Horwich, 2012). Esta situação está descrita como uma complicação destes fármacos que, clinicamente, se manifesta pelo aparecimento de dor súbita devido à compressão da medula espinhal, provocada pelo pico de testosterona. Em doentes de alto risco esta opção, em monoterapia, não deve ser considerada (Horwich, A., 2012).

Ao contrário dos agonistas da GnRH, fármacos como abarelix ou degarelix, antagonistas da GnRH, não provocam o fenómeno *flare*, pois bloqueiam de forma direta, e não por *feedback* negativo, a resposta de produção de LH. Desta forma, tem-se assistido, em alguns países, ao *switch* do uso de agonistas para antagonistas de GnRH, evitando-se os efeitos adversos já descritos (Akaza, H., 2010). Neste contexto, estudos revelam que ao se iniciar a terapêutica com degarelix, se conseguem resultados mais eficazes e rápidos que com a leuprorrelina combinada com bicalutamida (Miyazawa, Y., 2015). Porém, o efeito terapêutico, através de injeções subcutâneas, tem a duração de apenas um mês, ao contrário da leuprorrelina e da goserelina, disponíveis em formulações para três meses, o que diminui a necessidade de deslocações ao hospital (Miyazawa, Y., 2015). Em Portugal, atualmente, não existem fármacos antagonistas da GnRH comercializados (INFARMED, s.d.).

### 3.1.3. Antiandrogénios de primeira geração

Os antiandrogénios são anti-hormonas e, como tal, têm como principal função competir com substratos endógenos na ligação ao RA. A utilização destes fármacos constitui uma opção farmacológica que apresenta maior sucesso terapêutico, especialmente quando em combinação, pois bloqueia diretamente a ligação dos androgénios ao recetor (Labrie, F., 1983). Os antiandrogénios são administrados por via oral e podem ser classificados em não esteroides ou esteroides, consoante a sua estrutura molecular. Devido aos efeitos fisiológicos esteroides, os antiandrogénios esteroides estão associados, nomeadamente, à impotência e perda de libido, sendo que a sua utilização em monoterapia não é recomendada. Em Portugal, esta classe está representada exclusivamente pelo acetato de ciproterona (ACP) em comprimido de 50 miligramas, com indicação para CaP inoperável (INFARMED, s.d.).

A classe não esteroide é geralmente vantajosa em relação à classe esteroide e inclui três fármacos: flutamida, nilutamida e bicalutamida, sendo os dois últimos derivados do primeiro. Dos três, a bicalutamida é o antiandrogénio mais recente e o mais utilizado, pois apresenta o dobro da afinidade ao RA, um tempo de semi-vida mais longo (1 semana) e origina apresenta menos RAM (Chen, Y., 2009). Este fármaco está disponível em Portugal na dose de 50 e 150 miligramas e apresenta efeitos gastrointestinais e hepáticos mínimos, comparativamente com a flutamida e com a nilutamida, frequentemente associados a episódios de diarreia e perturbações oftalmológicas (Loblaw, D., 2007). Estes dois últimos

compostos também são comercializados no nosso país na dose de 50 miligramas, 100 miligramas e 150 miligramas no caso da nilutamida e 250 miligramas no caso da flutamida. Os antiandrogénios esteroides e não esteroides têm como RAM reconhecida a ginecomastia e a feminização, o que leva, muitas vezes, a síndromes depressivos (INFARMED, s.d.).

#### 3.1.4. Terapia Androgénica Combinada

No âmbito da terapêutica hormonal, que surgiu nos anos 80 do século passado, evidenciou-se que os agonistas da GnRH tinham eficácia equivalente à cirurgia de castração e DES, reduzindo em 90-95% os níveis de androgénios no plasma (Kaisary, T., 1991). Esta estratégia origina uma inibição parcial dos níveis de androgénios, que continuam a ser produzidos pelas glândulas supra-renais. Assim, propôs-se inibir o RA através dos antiandrogénios, associando-os à terapêutica hormonal - a chamada TAC, esquematizada na Figura 7 (em inglês, *Combined Androgen Blockade* ou *Maximal Androgen Blockade*) (Labrie, F., 1990). Este esquema terapêutico é indicado, em alguns países, para o CaP avançado não resistente à castração. As conclusões a que se chegaram até ao ano 2000 descrevem vantagens da TAC, associando antiandrogénios não esteroides, em comparação com a monoterapia (Samson, D., 2002). Neste âmbito, foram reportadas diferenças quanto à tolerabilidade e eficácia na resposta aos vários tipos de antiandrogénios (esteroides *versus* não esteroides). No final da década de 90 do século passado, estudos mostraram que utilizando flutamida ou bicalutamida, associados com leuprorrelina, apresentam resultados equivalentes, no que diz respeito à evolução tumoral (Schellhammer, P., 1996). Porém, nenhum estudo, até ao ano de 2000, incluiu TAC com bicalutamida, em comparação com monoterapia. Este assunto será explorado mais aprofundadamente, em contexto de revisão sistemática e meta-análise, no presente estudo.

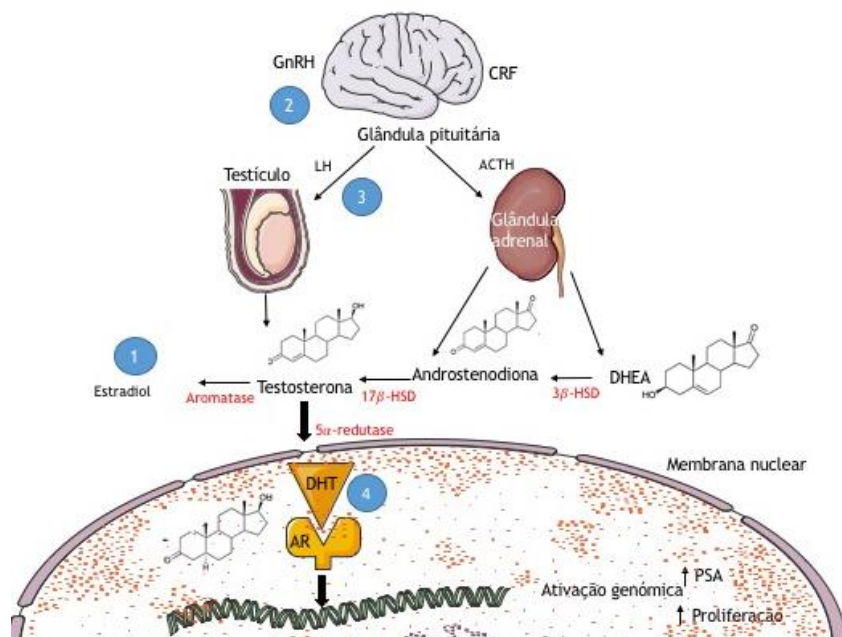


Figura 7 - Esquema representativo das principais estratégias terapêuticas hormonais para o CaP. Banco de Imagens Servier Medical Art *online*. Disponível em <http://www.fcencias.com>). Legenda: 1- Estrogénios; 2- Antagonistas GnRH; 3-Agonistas GnRH/orquiectomia; 4-Antiandrogénios; 3+4-TAC.

### 3.2. Cancro da Próstata Resistente à Castração

Após um tempo médio de 18 meses com terapêutica hormonal surge, na maioria dos casos, resistência aos mecanismos farmacológicos androgénio-dependentes (Sangjun, Y., 2016). O Cancro da Próstata Resistente à Castração (CaPRC) é definido quando se observa evolução de PSA ou progressão de dano ósseo documentada por radiografia, mesmo estando a ocorrer tratamento hormonal (Cross, D., 2012). Neste âmbito, muitas vezes, embora os níveis de testosterona estejam drasticamente reduzidos, o tumor está em evolução. Considera-se que, o CaP é constituído por células estaminais RA+ que, face à possível pressão seletiva do tratamento hormonal, podem sofrer uma diferenciação, resultando numa proliferação de células RA-. Para obter um tratamento hormonal efetivo, o CaP deveria expressar RA+, o que muitas vezes deixa de acontecer, pelo menos, na totalidade das células tumorais, co-existindo os dois tipos de células estaminais (Rajan, P., 2013).

Desta forma, o principal objetivo, nesta fase, é impedir a proliferação e divisão celular (através de fármacos citotóxicos), bloquear todas as vias de produção androgénica, incluindo testicular, adrenal, prostática e tumoral (através de inibidores da CYP17) ou interromper todas as vias de sinalização do RA (através da 2ª geração de antiandrogénios). Atualmente a terapêutica hormonal de segunda linha (abiraterona ou enzalutamida) ou não hormonal (fármacos citotóxicos) são as opções mais recomendadas (Parker, C., 2015).

### 3.2.1. Fármacos Citotóxicos

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou para o CaPRC a combinação de docetaxel e prednisona. Este último fármaco, enquanto glucocorticoide, inibe a biossíntese da ACTH, suprimindo, por *feedback* negativo, a produção androgénica adrenal. Além disso é útil na redução da dor e no aumento de vitalidade (Chen, Y., 2009). O docetaxel é administrado de três em três semanas em perfusões intravenosas de uma hora. Adicionalmente, uma nova molécula semi-sintética da família dos taxanos foi desenvolvida, o cabazitaxel, tendo sido demonstrando ter atividade contra células resistentes ao tratamento de primeira linha com docetaxel (Ansari J., 2011). Foi também provada a sua eficácia em casos de tumores com resistência à abiraterona (Saad, F., 2016). Desta forma, o cabazitaxel apresenta-se como opção de segunda-linha, *ie.* pós-docetaxel, no algoritmo terapêutico do CaPRC (Parker, C., 2015). A causa mais frequente de morte com estes medicamentos antineoplásicos é o choque séptico associado, no entanto, outros efeitos, como as náuseas, alopecia, neuropatia e anemia, surgem habitualmente (INFARMED, s.d.). O docetaxel e o cabazitaxel estão comercializados em Portugal, sendo prescritos em combinação com a prednisona (INFARMED, s.d.). Mais recentemente, novos estudos propõem a vinorelbina, citotóxico da mesma classe, como alternativa farmacológica para doentes com uma idade mais avançada, associada a maior fragilidade. Isto deve-se ao facto de este tratamento ser considerado mais tolerável, devido à possível administração oral, e ter eficácia similar à do docetaxel. De acordo com estudos realizados mediante questionários para avaliar a qualidade de vida e a *compliance*, os doentes sentem-se mais satisfeitos, quer pela comodidade da via de administração, quer pelos efeitos secundários, que se restringem frequentemente a efeitos gastrointestinais (Tralongo, P., 2015). No entanto, em Portugal, a vinorelbina está indicada apenas para tratamento de cancro do pulmão e da mama (INFARMED, s.d.).

### 3.2.2. Inibidores da CYP17

O citocromo P450 (CYP) inclui, entre muitas outras, a proteína CYP17, a qual está envolvida na biossíntese de androgénios a partir de progestagénios. De facto, esta enzima participa em reações de hidroxilação (conversão de pregnenolona a  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona e progesterona a  $17\alpha$ -hidroxiprogesteronona) e numa reação de clivagem (atividade liase), ambas representadas na Figura 8 (Owen, C., 2009). Dada a sua importância, ao longo dos anos assistiu-se ao *design* e desenvolvimento de novos fármacos inibidores desta enzima.

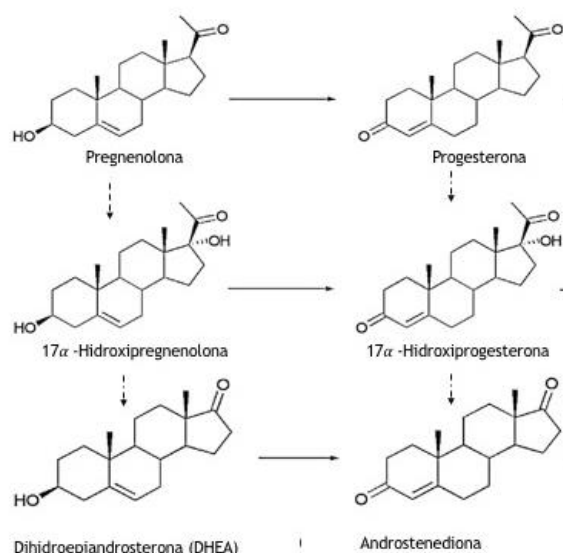


Figura 8 - Esquema da biossíntese de esteroides, percussores androgênicos, nas glândulas supra-renais. As setas a tracejado representam a ação enzimática de CYP17 (Salvador J., 2013).

À semelhança do que acontece com os antiandrogênicos, esta classe está dividida em moléculas esteroides e não esteroides. A abiraterona foi o primeiro inibidor esteroide do CYP17 aprovado para tratamento de CaPRC resistente ao docetaxel. A sua estrutura mimetiza a pregnenolona e a progesterona, substratos naturais do CYP17, e atua como inibidor irreversível desta enzima (Salvador, J., 2012). Atualmente, este composto está comercializado na forma do pró-fármaco acetato de abiraterona e constituiu um grande avanço nesta área, demonstrando benefício terapêutico em primeira e segunda linha, *ie.* pós-docetaxel, para o CaPRC (Parker, C., 2015). As RAM descritas para este inibidor incluem infecções do trato urinário, hipertensão arterial, edema periférico e risco de fraturas ósseas (INFARMED, s.d.). É prescrito concomitantemente com prednisona, tal como acontece nos esquemas terapêuticos com citotóxicos, para evitar um aumento na produção e ação de mineralocorticóides, associada ao edema periférico e à hipertensão arterial recorrentes nesta terapêutica. Atualmente, um novo composto TOK-001, mais conhecido por galeterona, representa uma dupla ação, sendo não só inibidor esteroide da CYP17, mas também antiandrogénio (Vasaitis, T., 2008). Este composto é ainda promissor no que respeita à duração de tratamento, observando-se aproximadamente 20 meses de sucesso terapêutico (McKay, R., 2015). A galeterona já demonstrou diminuir em mais de 30% os valores de PSA e parece ter RAM mínimas, como náuseas, fadiga, diarreia e elevação assintomática de transaminases (Ferraldeschi, R., 2013). Atualmente ainda não é comercializada, encontrando-se ainda em fase II de ensaios clínicos. Também em fase II, encontra-se o composto seviteronel (VT-464), um novo inibidor da CYP17 que, por si só, demonstrou maior seleção na supressão androgénica que a abiraterona (Toren, P., 2015).

O cetoconazol, um agente antifúngico, por sua vez, é o mais conhecido inibidor não esteroide da CYP17, contudo, apresenta elevado potencial para originar insuficiência adrenal e hepatotoxicidade, e pode estar envolvido em várias interações farmacológicas, pelo que a sua utilização para esta indicação não é habitualmente sugerida (Vasaitis, T., 2011b). Um ensaio clínico recente de fase III, envolvendo doentes pré e pós-docetaxel, testou uma nova molécula, orteronel (TAK-007), que apresentou vantagens na regressão da CaPRC. Esperam-se resultados de taxa de sobrevivência (Saad, F., 2015). Atualmente este fármaco encontra-se em estudo de comparação, em associação com terapêutica hormonal, numa nova versão de TAC (Sangjun, Y., 2016).

Os inibidores da CYP17 são uma opção terapêutica de segunda linha para o CaPRC, com elevada amplitude de tratamento pois inibem a síntese androgénica extra-gonadal e intra-tumoral, e, como tal, têm sido reconhecidos como um tratamento bastante eficaz. Em Portugal, o acetato de abiraterona encontra-se disponível na dose de 250 miligramas, em comprimidos (INFARMED, s.d.).

### 3.2.3. Antiandrogénios de segunda geração

A evolução científica no campo dos antiandrogénios levou ao desenvolvimento da enzalutamida, iniciando-se uma segunda geração desta classe, em que é inibida não só a ligação ao RA mas toda a sinalização intranuclear resultante da ativação do recetor. Devido à sua elevada afinidade para o RA e ações, a enzalutamida:

- inibe a ligação RA-androgénio com maior potência que a bicalutamida;
- inibe a alteração conformacional induzida pela ligação androgénio-RA;
- inibe a translocação nuclear e a transcrição genómica consequente;
- apresenta a vantagem de não necessitar de qualquer combinação com outros fármacos para atingir valores elevados de eficácia (Tran, C., 2009).

Em doentes com CaPRC, pré ou pós-docetaxel, através da administração de enzalutamida, observou-se um tempo de sobrevivência de cerca de 4,8 meses e o risco de morte diminuiu em 37% (Scher, H., 2012). Os efeitos adversos reportados com este tratamento incluem cefaleias, fadiga, alterações na memória, distúrbios no sistema nervoso central e diarreia. Em Portugal, este medicamento é comercializado na forma de cápsulas de 40 miligramas, em dose única diária (INFARMED, s.d.). Um estudo recente indica que com enzalutamida, em monoterapia, durante 97 semanas de tratamento, assistiu-se a uma redução substancial de PSA e menos efeitos de redução de densidade mineral óssea nos doentes, em comparação com a primeira geração de antiandrogénios (Tombal, B., 2015). A sua utilização em primeira linha para CaP avançado dá, assim, os primeiros passos.

Novas moléculas de segunda geração têm surgido. Em fase III de ensaios clínicos, a apalutamida (ARN-509), já apresentou elevada afinidade e potencial de bloqueio do RA. Com a sua administração foi possível uma redução de 50% do PSA, em três meses, em CaP localizado e avançado (Sangjun, Y., 2016). Também em fase III, a darolutamida (ODM-201) é um outro novo composto de segunda geração, com atividade não esteroide antiandrogénica. Esta molécula tem afinidade ao RA superior à enzalutamida e não se acumula no sistema nervoso central, pelo que apresenta menor incidência de RAM (Fizazi, K., 2014).

#### 3.2.4. Imunoterapia

O fator ambiental é conhecido como um dos estímulos para a inflamação crónica, também proposta como potencial indutora de CaP (Mantovani, A., 2008). A inflamação poderá ter diversas origens associadas a comportamentos de risco e estilos de vida. Consequentemente, um estudo propôs a infiltração de linfócitos em tumores de doentes com CaP, tendo-se observado uma diminuição do PSA pós-tratamento (Flammiger, A., 2012). Além disso, diferentes células imunossupressoras foram testadas, sendo as células dendríticas com expressão antigénica associada, as que melhores resultados originaram. A desvantagem desta opção farmacológica é a pouca eficácia da vacina quando o CaP é diagnosticado numa fase tardia (Strasner, A., 2015).

A molécula sipuleucel-T foi autorizada, em 2010, pela FDA enquanto tratamento de imunoterapia, sob a forma de vacina, para casos de CaPRC assintomático ou minimamente sintomático, como forma de prevenção de complicações. De facto, em doentes vacinados observou-se uma redução de 22% do risco de mortalidade, porém, os custos associados e a disponibilidade comercial muito limitada do fármaco dificultam a sua consideração clínica (Kantoff, p., 2010). Em Portugal, a sua utilização não está autorizada (INFARMED, s.d.).

### 3.3. Novas Abordagens e Controvérsias Terapêuticas para o Cancro da Próstata Avançado

Depois da introdução de novos fármacos como a enzalutamida, abiraterona, sipuleucel-T, docetaxel e cabazitaxel, a investigação científica tem-se focado no desenvolvimento e avaliação clínica de novas moléculas mais potentes (algumas, atualmente, em ensaios clínicos de fase III), de forma a otimizar outcomes. No ano de 2016, existem mais que 30 fármacos sob avaliação clínica para o CaPRC (Sangjun, Y., 2016).

Tabela 11 - Levantamento de novas moléculas, em fase III e IV de ensaios clínicos, no período 2015-2016 (Canadian Urological Association, 2015; Sangjun Yoo, 2016).

<i>Nome da molécula</i>	<i>Vantagem</i>	AIM
Apalutamida (ARN-509)	Antiandrogénio não esteroide com elevada afinidade a RA.	Não
Carboplatina	Induz >50% da redução de PSA em doentes pós-docetaxel.	Sim
Custirsén Sódio (OGX-011)	Inibidor da proteína clusterina, conhecida por induzir resistência tumoral ao docetaxel.	Não
Darolutamida (ODM-201)	Antiandrogénio não esteroide diminui o desenvolvimento de metástases.	Não
DCVAC	Vacina composta por células dendríticas.	Não
Everolimus	Inibidor do mTOR com efeitos anti-tumorais conhecidos.	Sim
Ipilimumab	Anticorpo monoclonal que bloqueia a CTLA-4 (já aprovado para o tratamento do melanoma).	Sim
Olaparib	Inibidor da polimerase ADT-ribose, proteína envolvida no processo de reparação do DNA (aprovado para o tratamento do carcinoma dos ovários).	Sim
Orteronel (TAK-007)	Inibidor da CYP17 não esteroide que diminui a progressão do tumor ao nível radiológico, quando combinado com a terapêutica hormonal.	Não
Radio-223	Radiofármaco injetável que diminui a dor associada às metástases ósseas em 43% dos casos; reduz níveis de PSA e bALP. Controla a doença e prolonga a sobrevivência.	Sim

### 3.3.1. Inibidores da enzima 5 $\alpha$ -redutase

A 5 $\alpha$ -redutase é uma enzima que converte a testosterona em DHT e apresenta duas isoformas, tipo 1 e tipo 2. A inibição da isoforma tipo 1 (conseguida com o fármaco finasterida) ou de ambas (conseguida com o fármaco dutasterida) é recomendada para casos diagnosticados de HBP. Desta forma, é possível a diminuição da produção do metabolito mais ativo da testosterona e evita-se a proliferação celular resultante. Exatamente sob este argumento, a sua utilização tem sido também proposta para casos de CaP. A principal controvérsia da sua utilização é que os níveis de testosterona que se mantêm elevados, o que mantém parte da ligação androgénio-RA (Dijkstra, S., 2016).

A quimioprevenção como forma de prevenir o desenvolvimento de neoplasias em doentes saudáveis, é um novo conceito que já é praticado no cancro da mama, através do tratamento com tamoxifeno e raloxifeno (Thompson, I., 2003), tendo-se proposto uma estratégia similar para o cancro da próstata, utilizando inibidores da 5 $\alpha$ -redutase. No entanto, estes fármacos apresentam efeitos adversos que, embora reversíveis, devem ser cuidadosamente considerados, como a ejaculação precoce e a disfunção erétil. Num estudo neste âmbito, verificou uma redução de 25% e 23%, no desenvolvimento do carcinoma prostático, com a administração de finasterida e dutasterida, respetivamente, durante 7 anos (Hamilton, R., 2012). No entanto, a dificuldade em identificar indivíduos em risco que necessitem deste tipo de prevenção gera grande controvérsia na aplicação clínica destes fármacos.

## **4. Estudo Comparativo: Terapia Androgénica Combinada versus Monoterapia**

### **4.1. Abordagem metodológica**

Na secção 4 deste trabalho pretende-se comparar a eficácia, através da taxa de sobrevivência, da combinação de castração farmacológica ou cirúrgica e antiandrogénios com uma destas opções em monoterapia. A investigação efetuada teve por base o *Literature Search Protocol* revisto em 2011 para os investigadores do *National Health Service* (NHS) (Lewis, S., 2011). Este documento tem por base o modelo PICO e sustenta a revisão da literatura e revisão sistemática com artigos de inclusão justificada, alocando esforço na meta-análise. Para esta pesquisa foram utilizadas as palavras chave: “combined androgen blockade” ou “CAB” ou “combined androgen deprivation”; “monotherapy” ou “agonist LHRH”, “agonist GnRH” ou “orchietomy”; “prostate cancer”. Relativamente ao estudo comparativo, foram selecionados apenas ensaios clínicos em humanos, de 1990 a 2015, na pretensão de incluir dados estatísticos presentes nos dois séculos, numa perspetiva de evolução científica na área. Os motores de pesquisa de comparação foram definidos, reunindo-se um total de 28 ensaios. Após análise destes primeiros resultados, foi feito um ajuste de critérios, de modo a não repetir os dados já estudados numa meta-análise, publicada com a mesma linha de pensamento que tinha traçado (Samson, D., 2002). Numa segunda pesquisa, resumida na Tabela 12, o período de publicação foi alterado para o período entre 2000 a 2016, dando continuidade a este estudo.

Tabela 12 - Registo dos resultados de pesquisa, segundo o protocolo da *National Healthcare Service* (Lewis, S., 2011).

<i>Motor de busca</i>	<i>Disponível</i>	
Nível 1: fontes-base		Resultados
<i>Cochrane Library</i>	✓	11
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>		
PubMed	✓	40
EMBASE	✓	10
<i>BioMed Central</i>	✓	23
<i>NHS Evidence</i>	✓	50
Nível 2: fontes recomendadas		
<i>ClinicalTrials.gov</i>	✓	1

Nesta fase, foram selecionados 135 artigos para revisão da literatura e revisão sistemática, dos quais três ensaios e o estudo supracitado foram identificados para meta-análise, segundo os seguintes critérios de inclusão:

- Mais de cem participantes: homens com CaP diagnosticado, com mais de 50 anos de idade (Parker, C., 2015).
- Variável de exposição: CaP em risco intermédio a elevado C-D, M0 ou M1, T2-T4 (Parker, C., 2015).
- Variáveis de comparação: monoterapia (agonista da GNRH ou orquiectomia) *versus* agonista da GNRH ou orquiectomia e antiandrogénio (esteroide ou não esteroide) (Samson, D., 2002).
- Período de publicação: entre 2000 a 2016.
- Estudo: Ensaios duplamente-cegos e randomizados. Importa referir que, embora tenham sido incluídos, no que diz respeito à orquiectomia, o ensaio duplamente-cego é inconcebível (Samson, D., 2002).
- Resultado: taxa de sobrevivência (TS) (Samson, D., 2002).

Todos os artigos utilizados na revisão da literatura e revisão sistemática têm, preferencialmente, data de publicação entre 2000 a 2016, permitindo o acesso a dados mais recentes, salvaguardando os ensaios utilizados para contextualização histórica.

## 4.2. Revisão Sistemática

Há cerca de 44 anos atrás, *Huggins* e *Hodges* concluíram, pela primeira vez, que o CaP é estimulado por androgénios, ao descobrirem que eliminando a acção deste tipo de hormonas (através de orquiectomia bilateral ou por injeção de estrogénios) o crescimento tumoral era inibido. Além disso, ao injetar hormonas androgénicas, o CaP voltava a ser ativado, o que pró-argumentou as suas conclusões (Huggins, C., 1972). De forma sumária, tal como *Labrie* e colaboradores descreveram em 1990, com a TAC é possível garantir uma

inibição quase total da produção androgénica testicular, através de análogos da GNRH ou orquiectomia, em combinação com antiandrogénios, que inibem também a ligação de substratos de origem adrenal ao RA (correspondente a cerca de 40% do total de DHT) (Labrie, F., 1990). Porém, importa salientar as diferentes classes de antiandrogénios disponíveis no mercado e as diferenças de sensibilidade das células tumorais aos mesmos ao longo da evolução da doença. Neste contexto, este autor evidenciou os resultados benéficos do uso de TAC envolvendo antiandrogénios não esteroides, observados em 4 estudos não aleatórios. Porém, esta classe farmacológica, na época, estava restrita à flutamida, que tem relativamente baixa afinidade para o RA, o que permite ainda a existência de elevadas concentrações de DHT, especialmente de origem adrenal (Labrie, F., 1990). No entanto, as suas conclusões levaram a um aumento de ensaios multicêntricos comparativos neste âmbito, sendo que os diferentes resultados publicados geraram controvérsia e discussão científica em torno do uso da TAC.

O Grupo Colaborador de Investigadores para o Cancro da Próstata (Prostate Cancer Trialists Collaborative Group, PCTCG) reuniu 27 ensaios clínicos aleatórios de fase III realizados em data anterior a 1991, envolvendo um total de 8275 doentes com CaP avançado (12% dos doentes), metastizado (88% dos doentes), obtendo a meta-análise multicêntrica de comparação de TAC com monoterapia mais influente até à data. Desta forma, os autores recorreram a 98% dos resultados mundiais que comparam estas duas terapêuticas e concluíram que, optando por um antiandrogénio em TAC (acetato de ciproterona, nilutamida ou flutamida) a vantagem de sobrevivência não é estatisticamente significativa (1,8%) quando comparada com monoterapia hormonal. Concluiu-se ainda que as mortes referenciadas nos ensaios ocorreram maioritariamente em grupos de doentes onde foram administrados antiandrogénios esteroides (CPA). Cerca de 92% das mortes registadas dizem respeito a doentes com CaP altamente metastizado (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000). As três principais críticas a este trabalho foram:

- a análise isolada e não conjunta de estudos que utilizam antiandrogénios esteroides e não esteroides.
- a utilização de antiandrogénios num tratamento curto apenas para bloquear o efeito *flare* dos agonistas GNRH, sem considerar esta opção como TAC.
- a ausência de resultados relativos a efeitos adversos e qualidade de vida (Samson, D., 2002).

Excluindo os estudos com antiandrogénios esteróides, a diferença de sobrevivência é de 24,7% para monoterapia *versus* 27,6% para a TAC, o que representa, embora se considere sem significado clínico, um aumento de 2,9% das taxas de sobrevivência com TAC (com nilutamida ou flutamida) (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000). Este argumento justifica que as recomendações de 2015 da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), esquematizadas na Figura 9, excluam a TAC, independentemente de usar antiandrogénios esteroides ou não esteroides, como uma opção para a doença avançada metastizada (Parker, C., 2015).

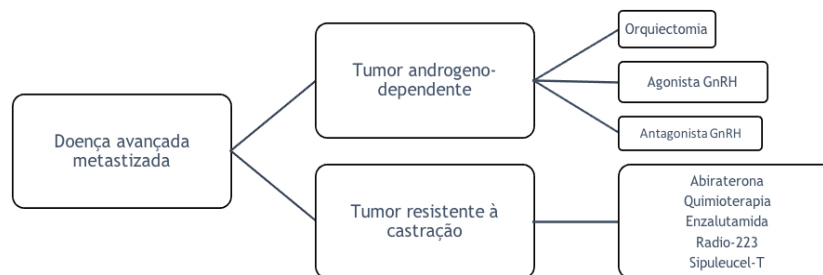


Figura 9 - Recomendações da *European Society for Medical Oncology* para Cancro da Próstata Avançado, no ano 2015 (Parker, C., 2015). As opções hormonais (tumor andrógeno-dependente) apresentam eficácia similar entre elas (Akaza, H., 2010).

Utilizando diferentes métodos estatísticos e com base nas críticas efetuadas, um estudo americano, publicado em 2002, num total de 6745 doentes em 20 ensaios clínicos analisados em conjunto. Nos 2 anos após TAC em doentes com CaP avançado, este estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas. No entanto, passados 5 anos, com 10 ensaios clínicos e 4443 doentes, como resume a Tabela 13, verificou-se algum benefício da TAC relativamente à monoterapia. Estes autores estudaram a eficácia das combinações com base em resultados de TS (HR 0,871; 95% IC 0,805-0,942), efeitos adversos e qualidade de vida (QOL). No que concerne aos dois últimos, os efeitos adversos são mais comuns em TAC (10% *versus* 2% em monoterapia) e a qualidade de vida é inferior (Samson, D., 2002). Relativamente ao grupo de controlo, a orquiectomia origina melhores resultados, já que não provoca *flare*, ao contrário dos agonistas de GnRH, pelo que deve ser uma opção terapêutica considerada para doentes em risco elevado, por forma a evitar complicações nomeadamente a compressão na medula espinhal. Não há vantagens descritas para o uso de acetato de ciproterona em TAC, enquanto antiandrogénio esteroide (Loblaw, D., 2007). A diferença observada na eficácia de tratamentos favorecendo a TAC, sendo mínima, deve ser ponderada no que respeita ao custo-benefício, efeitos adversos e qualidade de vida.

Tabela 13 - Resumo dos dados extraídos por *Samson et al.* (Samson, D., 2002). Legenda: O-Orquiectomia; ACP-Acetato de Ciproterona; A-LHRH-Agonista LHRH; F-Flutamida; N-Nilutamida; F-Flutamida.

<i>Estudo</i>	<i>País</i>	<i>Ano</i>	<i>TAC</i>	<i>Monoterapia</i>	<i>RR</i>
<i>Klosterhalfen and Becker</i>	Alemanha	1987	O+ACP	O	4
<i>Iversen et al.</i>	DAPROCA	1997	A-LHRH + F	O	0,993
<i>Denis et al.</i>	EORTC	1993	A-LHRH + F	O	1,394
<i>Robinson et al.</i>	EORTC	1995	O+ACP	O	0,867
<i>de Voogt et al.</i>	EORTC	1990	A-LHRH + ACP (contínuo)	A-LHRH + ACP (2 semanas)	0,857
<i>Crawford et a.l</i>	SWOG	1989	A-LHRH + F	A-LHRH	1,134
<i>Dijkman et al.</i>	<i>International Anandron CAB trial</i>	1997	O + N	O + placebo	1,497
<i>Tyrell et al.</i>	<i>International Prostate Cancer Study Group Trial</i>	1991	A-LHRH + F	A-LHRH	1,238
<i>Bono et al.</i>	Itália	1998	A-LHRH + F	A-LHRH	1,488
<i>Eisenberger et al.</i>	SWOG	1998	O + F	O	1,141

No período de tempo entre a publicação das meta-análises PCTCG e *Samson David et al.* (2000-2002) e as recomendações de 2015 da ESMO, novos ensaios foram realizados no Japão, envolvendo um novo fármaco autorizado no mercado, a bicalutamida. Assim, *Akaza et al.*, no ano de 2009, apresentou as primeiras conclusões de um estudo de fase III com 205 doentes em estadió C-D que compara de forma direta TAC (102 doentes) -bicalutamida com leuprorrelina- e leuprorrelina com placebo (101 doentes), sendo que este foi o ensaio mais relevante selecionado para esta revisão (Akaza, H., 2009). Os autores do estudo observaram que após 5 anos do início do mesmo, existiu uma diferença de 12 mortes (26 com CAB *versus* 38 com monoterapia) e que a diferença de prevalência de RAM entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. Este estudo adianta ainda que a TAC imediata apresenta melhores resultados que a não imediata no que respeita à prevenção do fenómeno de *flare* (Akaza, H., 2009). Assim, desde a informação constatada por *Labrie et al.*, voltou-se a concluir que a TAC deve ser ponderada como terapia de primeira linha para doentes com CaP avançado localizado ou metastizado não resistente (Akaza, H., 2009). Embora a amostra seja reduzida e selecionada e exclusivamente de etnia asiática, as *guidelines* clínicas americanas de 2007 já incluem a recomendação de que a TAC com bicalutamida prolonga a sobrevivência de doentes com CaP avançado, pelo que deve ser considerada (Kramer, B., 2015). Identificase, assim, uma divergência nas *guidelines* europeias e americanas. Num outro estudo, na Índia, foi avaliada, numa amostra populacional de 100 doentes em estadió D, a taxa de sobrevivência de TAC (orquiectomia com flutamida) em comparação com orquiectomia

isolada. Concluiu-se que as diferenças nas taxas de sobrevivência entre os dois grupos, passados 5 anos do tratamento, não apresentam benefício significativo. Os autores discutem a hipótese de que as diferenças de resultados entre os diversos ensaios publicados estejam na heterogeneidade das células tumorais. De facto, não existindo nenhum método de *screening* disponível para avaliar estas características nos doentes, os valores apresentam divergências, devendo existir uma avaliação caso-a-caso (Ansari, M., 2004). O gráfico da Figura 10 relaciona a comparação entre terapêuticas, realizada nos três estudos indicados.

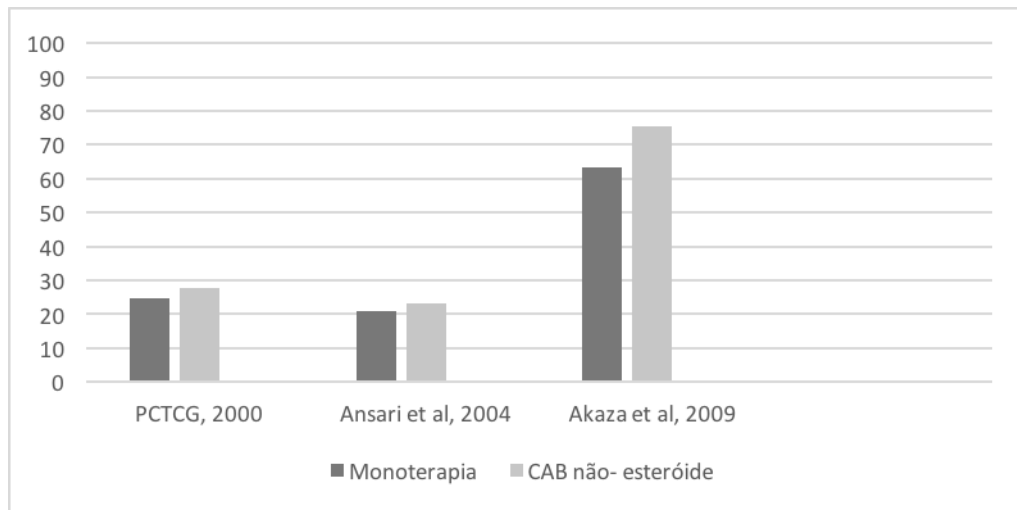


Figura 10 - Gráfico de relação entre taxas de sobrevivência alcançadas com diferentes tipos de terapêutica, em diferentes estudos e anos. O estudo PCTCG comparou TAC com nilutamida ou flutamida (TS: 27,6%) versus monoterapia cirúrgica ou farmacológica (TS: 24,67%). O estudo *Ansari et al., 2004*, comparou flutamida combinada com orquiectomia (TS: 23,07%) versus monoterapia com orquiectomia (TS: 20,83%). *Akaza et al., 2009*, compara bicalutamida combinada com um agonista da GNRH (TS: 75,3%) e o último em monoterapia (TS: 63,4%).

No que diz respeito ao CaP avançado, mas ainda localizado, a ESMO não recomenda opções farmacológicas. Contrariamente, um outro estudo de *Akaza et al.*, concluiu através de um ensaio com 327 doentes japoneses com CaP localizado, que a progressão da doença pode ser retardada com terapêutica hormonal em monoterapia ou combinada, devendo ser recomendada (Akaza, H., 2006).

A principal desvantagem da TAC são os seus efeitos adversos e alterações na QOL, descritos de forma resumida na Tabela 14. Estes episódios podem ser revertidos se existir uma adaptação aos problemas de saúde do doente. Sabe-se, por exemplo, que associando a orquiectomia à flutamida se atingem piores resultados a nível emocional que os observados com a cirurgia isolada (Moul, J., 2004). A flutamida está bastante associada à diarreia, enquanto que fotossensibilidade, intolerância ao álcool e maior risco de pneumonia estão associados à nilutamida. A bicalutamida demonstrou ser o melhor tolerado de todos os antiandrogénios não esteróides (Moul, J., 2004). Devido às RAM associadas ao TAC, foi

proposta uma estratégia de otimização, através de um esquema intermitente. Este propõe ciclos *on* e *off* de tratamento hormonal, permitindo que os níveis de testosterona retornem ao equilíbrio, periodicamente, e assim, aumentem a qualidade de vida dos doentes (Akakura K., 1993). Porém, estudos recentes concluíram que este não é um método viável para reduzir a incidência dos efeitos nefastos, em comparação com o esquema contínuo (Canadian Urological Association, 2015). Além disso, os eventos isquêmicos e trombóticos aumentaram consideravelmente aquando da administração intermitente da terapêutica hormonal combinada ou isolada (Canadian Urological Association, 2015). Relativamente às despesas expectáveis, a TAC apresenta aproximadamente o dobro dos custos em relação à monoterapia hormonal. De forma geral, se relacionarmos com a taxa de sobrevivência esperada (7,45 anos e 6,44 anos, respetivamente) existe um *ratio* custo-eficácia superior para a TAC versus monoterapia (Kramer, B., 2015; Akaza, H., 2010).

Tabela 14 - Levantamento dos resultados conseguidos com diferentes opções farmacológicas para Cancro da Próstata avançado (Kolvenbag, G., 2001; Wang, A., 2015).

<i>Modalidade terapêutica</i>	<i>Vantagem</i>	<i>Desvantagem</i>
Orquiectomia Bilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento simples</li> <li>• Definitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma psicológico</li> <li>• Impotência sexual</li> <li>• Redução da massa muscular e vitalidade</li> <li>• Anemia e fraturas (4,6% e 6,6% nas ancas e vertebrae, respetivamente).</li> <li>• Inibição androgénica parcial (androgénios de origem adrenal não afetados)</li> </ul>
Agonista GNRH <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leuprorelina</li> <li>• Goserelina</li> <li>• Triptorelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversível</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Flare</i></li> <li>• Impotência sexual</li> <li>• Redução da massa muscular e vitalidade</li> <li>• Anemia e fraturas ósseas</li> <li>• Inibição androgénica parcial (androgénios de origem adrenal não afetados)</li> <li>• Risco CV</li> </ul>
Antiandrogénio <i>Não Esteróide</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutamida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potência sexual e capacidade física pouco afetadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecomastia</li> <li>• Diarreia (flutamida)</li> <li>• Hepatotoxicidade</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bicalutamida</li> <li>• Nilutamida</li> </ul> <p><i>Esteróide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetato de Ciproterona</li> </ul>	<p>(antiandrogénio não esteroide)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regime de dose-única diária (bicalutamida)</li> </ul>	<p>(flutamida)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distúrbios visuais, respiratórios e intolerância ao álcool (nilutamida)</li> <li>• Risco CV (antiandrogénios esteroides)</li> </ul>
<p>TAC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonistas da GNRH + Antiandrogénio</li> <li>• Orquiectomia + Antiandrogénio</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome metabólica (Diabetes Mellitus tipo 2 e doenças CV)</li> <li>• Osteoporose e disfunções músculo-esqueléticas (em maior grau)</li> </ul>

### 4.3. Meta-análise

No seguimento da desatualização dos estudos PCTCG (no qual se baseiam as *guidelines* europeias atuais) e de *Samson David et al.*, face às novas terapias, através do pacote estatístico MetaXL 2.0 (*EpiGear International Pty Ltd, Wilston, Queensland, Australia*), os dados do estudo *Akaza et al. 2009* foram comparados de forma direta com os dados já reunidos pelos autores, através de uma meta-análise. Os restantes dois ensaios clínicos identificados não foram incluídos neste estudo pois apresentavam heterogeneidade justificada pela coexistência de dois grupos de estudo (CaP avançado e localizado) nos ensaios. Uma análise estratificada em sub-grupos permitiria novos resultados. Para o estudo, foram utilizados ensaios clínicos aleatórios de dados contínuos, já que o resultado de cada indivíduo é uma medida de quantidade numérica (TS) e modelos de efeitos fixos. O efeito de heterogeneidade ( $I^2$ ) revelou-se fraco. Foi utilizada como tamanho do efeito (ES), a variável *hazard ratio* (HR), por se tratar da medição de probabilidade de ocorrência de sobrevivência, sendo estes valores retirados diretamente dos ensaios em questão. Na Figura 11 podemos observar o *forest plot* obtido.

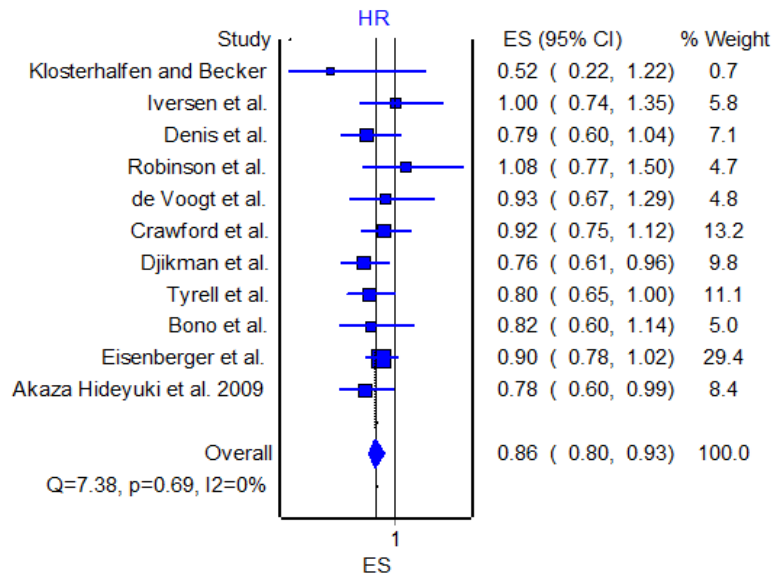


Figura 11 - *Forest plot* resultante da análise estatística dos estudos em *Samson David et al.* e *Akaza Hideyuki et al.*

*Eisenberger et al.*, tem maior contribuição (maior peso, % *Weight*) para a medida resumo, pois é o estudo com amostra de maior dimensão. Os estudos à esquerda do ES são favoráveis à TAC e os à direita do ES favoráveis à monoterapia. O estudo mais favorável seria o de *Klosterhalfen and Becker*, porém, trata-se de uma combinação com um antiandrogénio esteroide, pelo que os benefícios são limitados. No estudo de *Dijkman et al.* evidenciou-se resultados superiores usando TAC com nilutamida, porém, temos que considerar os seus efeitos nefastos, que são consideráveis quando em comparação com os dos restantes antiandrogénios não esteroides. O acréscimo de um novo ensaio ao estudo favorece a TAC, observando-se que a bicalutamida promove um balanço positivo relativamente à sobrevivência. Os resultados obtidos demonstram que homens com mais que 50 anos de idade com CaP avançado diagnosticado, não resistente, apresentam maior taxa de sobrevivência, passados 5 anos, com TAC que com monoterapia, HR=0,86 (IC a 95%: 0,80;0,93). Esta diferença é significativa, o que é visível no intervalo de confiança.

## 5. Discussão

O CaP é considerado uma doença multifatorial de ocorrência elevada em todo o mundo. Porém, no Japão, as taxas de incidência são menores, em comparação com a Europa ou América. Esta diferença étnica, possivelmente genética, baseada em estilos de vida e perfis metabólicos, deve ser considerada na comparação de diferentes *guidelines* farmacológicas. A terapia hormonal clássica apenas é eficaz em células tumorais sensíveis a androgénios e este fator é altamente susceptível a ser mutado geneticamente. Neste âmbito, *Eisenberg et al.* concluíram que os africanos apresentam pior prognóstico com TAC que os caucasianos

(Fukagai, T., 2006). Uma outra diferença étnica comprovada é a diferença nos níveis da enzima 5 $\alpha$ -redutase, que está presente em níveis mais elevados em indivíduos de etnia africana e caucasiana que em etnia japonesa, o que deverá levar a concentrações inferiores de DHT nesta última etnia (Fukagai, T., 2006). Neste âmbito, dois estudos confirmam que os japoneses apresentam melhores *outcomes* (TS e RAM) com terapêutica androgénica que os caucasianos, em qualquer estadió da doença (Fukagai, T., 2006; Cooperberg, M., 2016). Este resultado surpreende, já que nos países asiáticos o CaP é diagnosticado em fase mais avançada (T3-T4) e em doentes mais idosos, e por isso com pior prognóstico, ao contrário do que acontece no Ocidente (Fukagai, T., 2006). Estes argumentos poderão justificar as divergências nos resultados do estudo comparativo entre *Samson David et al.* e *Akaza et al.*, 2009, e o facto de a TAC não ser recomendada na Europa, e de no Japão se indicar esta opção para todos os estádios da doença.

Recentemente deu-se um novo passo na diferenciação de CaP androgenio-dependente de androgenio-independente, o que poderá permitir, no futuro, a personalização da terapêutica ao doente, contornando a questão étnica acima discutida. De facto, o alelo HSD3B1 foi identificado como estando associado à resistência hormonal do CaP, num estudo com 442 doentes, pois codifica uma enzima que aumenta a síntese de DHT em percursores não gonadais (Hearn, J., 2016). Assim, este apresenta-se como um potencial biomarcador genético que permitirá direccionar terapias hormonais, ou não-hormonais.

Em Portugal, foram analisados processos de 2465 doentes de diferentes Centros Hospitalares Portugueses (50,1% com CaP localizado e 21,6% com CaP avançado, em que 10,1% apresentavam metástases). Os doentes do último subgrupo foram submetidos a tratamentos hormonais (e, destes, apenas 3% recorreu à orquiectomia) e com fármacos citotóxicos. A terapêutica hormonal, tanto em combinação como em monoterapia, foi utilizada para todos os estádios, ao contrário daquilo que é recomendado pelo ESMO, principalmente quando o tumor está metastizado. Apenas em 8% dos casos se observou hormono-resistência o que possibilita um melhor controlo da evolução da doença (Pedro Nunes, 2010). Futuramente, prevê-se antecipar a TAC para estádios menos avançados da doença. Esta teoria foi proposta pela CaPSURE num registo de aproximadamente 15 000 homens em que doentes com CaP localizado, de risco baixo a intermédio, optaram por TAC associada à cirurgia (88% dos inquiridos) (Kawakami, J., 2006). Neste contexto, urgem novos estudos em doentes caucasianos onde se inclua a terapêutica hormonal, em primeira linha, para CaP localizado.

## 6. Conclusão

O CaP é o segundo cancro mais comum nos homens e apresenta-se como o quarto mais frequente (Sangjun, Y., 2016). A sua origem tem por base a síntese androgénica e a expressão de RA, segundo mecanismos androgénio-dependentes ou androgénio-independentes. Devido ao número crescente de casos, discute-se atualmente a pertinência da quimioprevenção com inibidores da enzima 5 $\alpha$ -redutase para grupos de risco. O diagnóstico desta patologia é maioritariamente realizado com base em métodos de *screening* como, o doseamento de PSA, o toque retal e a a biópsia ecoguiada transretal que, representam a extensão T do tumor, segundo a classificação de *Whitmore*. Com estes dados é possível classificar o tumor como de baixo, intermédio ou de elevado risco. Este é um carcinoma altamente resistente tanto à terapêutica hormonal de castração, o que se pensa estar relacionado com o mecanismo que lhe dá origem, como aos fármacos citotóxicos, já numa segunda linha de tratamento. Para o último caso (CaPRC), novos fármacos estão a ser desenvolvidos, nomeadamente, novos inibidores da CYP17, novas gerações de antiandrogénios, técnicas de imunoterapia e radiofármacos.

A terapêutica hormonal associada ao carcinoma de elevado risco visa bloquear a ligação de um substrato androgénico ao RA, por mecanismos de supressão da sua síntese (análogos hipotalâmicos ou orquiectomia) ou por competição direta com os androgénios (através de antiandrogénios). A associação destas duas abordagens foi proposta pela primeira vez em 1992, por forma a potenciar ambos os mecanismos de ação e, desde então, diferentes estudos comparativos têm sido apresentados. Atualmente, as *guidelines* europeias não recomendam a sua utilização com antiandrogénios não esteróides, estando baseadas no estudo PCTCG (24,7% de TS com monoterapia *versus* 27,6% de TS com TAC). As *guidelines* americanas, por sua vez, recomendam a TAC, quando associada à bicalutamida, tendo como base no estudo de *Akaza Hideyuki et al., 2009* (75,3% de TS com TAC *versus* 63,4% com monoterapia).

A meta-análise aqui apresentada adiciona, de forma direta, à última meta-análise conhecida, de *Samson David et al.*, o ensaio clínico de *Akaza Hideyuki et al.* por forma a acrescentar um novo fármaco ao grupo experimental, a bicalutamida. Assim, conclui-se que homens com mais de 50 anos de idade, com CaP avançado diagnosticado, apresentam maior taxa de sobrevivência com TAC que com monoterapia, HR=0,86 (IC a 95%: 0,80;0,93). A maior variável de erro neste estudo é a etnia dos doentes, que poderá ter um peso elevado nos resultados.

Futuramente, novos ensaios clínicos na população caucasiana devem ser organizados, de modo a atualizar os resultados da eficácia de novos fármacos e, conseqüentemente, as *guidelines* europeias, tal como já aconteceu nas *guidelines* americanas. A bicalutamida origina bons resultados para doentes japoneses, em CaP não resistente avançado, em

combinação com a leuprorrelina e leva a uma taxa de sobrevivência substancialmente maior que as apresentadas pelo estudo europeu PCTCG. O objetivo é travar a evolução de carcinomas androgénio-dependentes a androgénio-independentes por forma a potenciar o máximo tempo e qualidade de vida aos doentes.

## 7. Referências Bibliográficas

Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD (1993). Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostatespecific antigen. *Cancer*, 71, 2782-90.

Akaza, H. (2010). Future prospects for luteinizing hormone-releasing hormone analogues in prostate cancer treatment. *Pharmacology*, 85, 110-120.

Akaza, H., Hinotsu, S., Usami, M., Arai, Y., Kanetake, H., Naito, S., & Hirao, Y. (2009). Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: Long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 115, 3437-3445.

Akaza, H., Homma, Y., Usami, M., Hirao, Y., Tsushima, T., Okada, K. Aso, Y. et al. (2006). Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: Results of a 10-year follow-up. *BJU International*, 98, 573-579.

Ankerst, D., Hoefler, J., et al (2014). The Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the prediction of low versus high grade prostate cancer. *Urology*, 83, 1362-1368.

Ansari, J., Hussain, S. a, Alhasso, A., Mahmood, R., Ansari, A., & Glaholm, J. (2011). Role of second-line systemic treatment post-docetaxel in metastatic castrate resistant prostate cancer- current strategies and future directions. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11, 296-306.

Ansari, M. S. (2004). Combined androgen blockade in the management of advanced prostate cancer: A sensible or ostensible approach. *International Journal of Urology*, 11, 1092-1096.

Aragon-Ching, J. B., Dahut, W. L. (2010). Novel androgen deprivation therapy (ADT) in the treatment of advanced prostate cancer. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 7, 31-35.

Beltran, H., Tagawa, S.T., Park, K., et al. (2012). Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 386-e389.

Bono, A.V., DiSilverio, F., Robustelli della Cuna, G., et al. (1998). Complete androgen blockade versus chemical castration in advanced prostatic cancer: analysis of an Italian multicentre study. Italian Leuprorelin Group. *Urologia Internationalis*, 60, 18-24.

Canadian Urological Association (2015). Prostate Cancer: Summary from ASCO 2015. *Canadian Urological Association Journal*, 9, 162-164.

Chen, Y., Clegg, N., et al. (2010). Antiandrogens and androgen depleting therapies in prostate cancer: novel agents for an established target. *The Lancet Oncology*, 10, 981-991.

Cooperberg, M. R., Hinotsu, S., Namiki, M., Carroll, P. R., & Akaza, H. (2016). Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU International*, 117, 102-109.

Crawford, E. D. (2004). Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Reviews in Urology*, 6 Suppl 7, S3-S11.

Crawford, E. D., Eisenberger, M.A., et al. (1989). A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 321, 419-424.

Culig, Z., Hobisch, A., Cronauer, M.V., Radmayr, C., Trapman, J., Hittmair, A., Bartsch, G. and Klocker, H. (1994). Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Research*, 54, 5474-5478.

De Voogt H.J., Klijn J.G., Studer U, Schroder F, Sylvester R, De Pauw M (1990). Orchiectomy versus Buserelin in combination with cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. Preliminary results of EORTC-trial 30843. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 37, 965-969.

Deng, Q., Tang, D. G. (2015). Androgen Receptor and Prostate Cancer Stem Cells: Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Endocrine related-cancer*, 22, 209-220.

Denis, L.J., Carnelro de Moura, J.L., et al. (1993). Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC Data Center. *Urology*, 42, 119-130.

Dijkman G.A., Janknegt, R.A., De Reijke, T.M., Debruyne, F.M. (1997). Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *The Journal of Urology*, 58, 160-163.

Dijkstra S., Witjes, W. P. J., Roos, E. P. M., Vijverberg, P. L. M., Geboers, A. D. H., Bruins, J. L., Mulders, P. F. et al. (2016). The AVOCAT study: Bicalutamide monotherapy versus combined bicalutamide plus dutasteride therapy for patients with locally advanced or metastatic carcinoma of the prostate—a long-term follow-up comparison and quality of life analysis. *SpringerPlus*, 5, 653.

Egner, J. (2010). AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 304, 309-316.

Eisenberger M.A., Blumenstein BA, Crawford E. D., et al. (1998). Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 339,1036-1042.

Ferraldeschi, R., Welti, J., Luo, J., Attard, G., & de Bono, J. S. (2015). Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: progresses and prospects. *Oncogene*, 34, 1745-1757.

Fizazi, K., Massard, C., Bono, P., Jones, R., Kataja, V., James, N., et al. (2014). Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *The Lancet Oncology*, 15, 975-985.

Flammiger, A., Bayer, F., Cirugeda-Kühnert, A., Huland, H., Tennstedt, P., Simon, R. Trepel, M. (2012). Intratumoral T but not B lymphocytes are related to clinical outcome in

prostate cancer. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 120, 901-908.

Fukagai, T., Namiki, T. S., Carlile, R. G., Yoshida, H., & Namiki, M. (2006). Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU International*, 97, 1190-1193.

Gao, W., Bohl, C. E., & Dalton, J. T. (2005). Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chemical Reviews*, 105, 3352-3370.

Guyton, A. C., Hall, J. E., (2011). Textbook of Medical Physiology. *Philadelphia: Saunders Elsevier*.

Hamilton, R. J., Andriole, G. L., & Freedland, S. J. (2012). 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors : Preventing the Treatable, *European Urology*, 62, 242-244.

Hearn, J.W., Abuali, G., et al. (2016). HSD3B1 and resistance to androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a retrospective, multicohort study. *The Lancet Oncology [Epub ahead of print]*. [consult. 2016-09-10]. Disponível em [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30227-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30227-3/abstract).

Hobisch, A., Eder, I.E., Putz, T., Horninger, W., Bartsch, G., Klocker, H., Culig, Z. (1998) Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Research*, 58, 4640-4645.

Horwich, A., Hugosson, J., de reijke, T., Wiegel, T., Fizazi, K., Kataja, V., Wiegel, T. (2013). Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. *Annals of Oncology*, 24, 1141-1162.

Huggins C., Hodges, C.V. (1972). The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Journal for Clinicians*, 22, 232-240.

Huggins, C., Hodges, C.V. (1941). Studies on Prostatic Cancer. *Cancer Research*, 1, 293-297.

INFARMED (s.d.). [consult. 2016-04-20]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>.

Iversen, P-, Christensen, M.G., Friis E., et al. (1990). A phase III trial of zoladex and flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with advanced carcinoma of the prostate. *Cancer*, 66, 1058-1066.

Jarman M., H.J. Smith, P.J. Nicholls, C. Simons (1998). Inhibitors of enzymes of androgen biosynthesis: cytochrome P450 and 5 $\alpha$ -steroid reductase. *Natural Products Reports*, 15, 495-512.

Jarrard, D.F., Kinoshita, H., Shi, Y., Sandefur, C., Hoff, D., Meisner, L.F., Chang, Chawnsang, C., Herman, J.G., Isaacs, W.B. and Nassif, N. (1998) Methylation of the androgen receptor promoter CpG island is associated with loss of androgen receptor expression in prostate cancer cells. *Cancer Research*, 58, 5310-5314.

Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K (1991). Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *British Journal of Urology*; 67, 502-508.

Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Schellhammer, P. F. (2010). Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 363, 411-422.

Kawakami, J., Cowan, J. E., Elkin, E. P., Latini, D. M., DuChane, J., & Carroll, P. R. (2006). Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer*, 106, 1708-1714.

Khazaei, S., Rezaeian, S., Ayubi, E., Gholamaliee, B., Pishkuhi, M. A., Khazaei, S., Mansori, K. (2016). Global Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates According to the Human Development Index. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 17, 3793-3796.

Klosterhalfen, H., Becker, H. (1987). Results of a 10-year randomised prospective study in metastasised prostate cancer. *Aktuelle Urologie*, 18, 234-236.

Kolvenbag, G., Iversen, P., Newling, D. (2011). Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer. *Urology*, 58, 16-23.

Kramer, B. S., Hagerty, K. L., Justman, S., Somerfield, M. R., Albertsen, P. C., Blot, W. J., Schellhammer, P. (2009). Use of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American society of clinical oncology/American Urological Association 2008 clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1502-1516.

Labrie, F., Dupont, A., Bellanger, A. (1983). New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgen. *Prostate*, 4, 579-84.

Labrie, F., Dupont, a., Cusan, L., Gomez, J., Emond, J., & Monfette, G. (1990). Combination therapy with flutamide and medical (LHRH agonist) or surgical castration in advanced prostate cancer: 7-year clinical experience. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 37, 943-950

Lewis, S., Roberts, N. W., et al. (2011). South Central Healthcare Librarians. The literature search process: guidance for NHS researchers. [consult. 2015-10-12]. Disponível em [http://tutoriel.fr.cochrane.org/sites/tutoriel.fr.cochrane.org/files/uploads/NHS\\_Lit\\_search\\_protocols\\_Oct2009.pdf](http://tutoriel.fr.cochrane.org/sites/tutoriel.fr.cochrane.org/files/uploads/NHS_Lit_search_protocols_Oct2009.pdf).

Loblaw, D. a., Virgo, K. S., Nam, R., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., Mendelson, D. S., Scher, H. I. (2007). Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 1596-1605.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436-444.

McDonnell, T.J., Troncoso, P., Brisbay, et al. (1992) Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Research*, 52, 6940-6944.

McKay, R., Mamlouk, K., Montgomery, B., Taplin, M. (2015). Treatment with Galeterone in an Elderly Man with Castration-Resistant Prostate Cancer: a case report. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13, 325-328.

Miyazawa, Y., Kato, H., Arai, S., Furuya, Y., Sekine, Y., Nomura, M., Suzuki, K. (2015). Clinical endocrinological evaluation of the gonadal axis (testosterone, LH and FSH) in

prostate cancer patients switched from a GnRH antagonist to a LHRH agonist. *Basic and Clinical Andrology*, 25, 7.

Mottet, N., Heidenreich, a, Bolla, M., Joniau, S., Mason, M. D., Matveev, V., Mottet, N., Zattoni, F. et al. (2015). Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*. [consult. 2016-03-10]. Disponível em [https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf)

Moul, J. W., Chodak, G. (2004). Combination hormonal therapy: a reassessment within advanced prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 7, 2-7.

Nunes, P., Pimentel, F. L., Pina, F., Rolo, F. (2010). Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal - ReNaCaP. *Acta Urológica*, 3, 39-45. [consult. 2016-03-25]. Disponível em <http://www.apurologia.pt/acta/3-2010/renacap.pdf>

Owen, C. P. (2009).  $17\alpha$ -hydroxylase/17,20-Lyase (P450) Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer : A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 613-626.

Parker, C., Gillessen, S., Heidenreich, A., Horwich, A., et al. (2015). Clinical practice guidelines Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 24, 106-114.

Pron, G. (2015). Prostate-Specific Antigen (PSA) - Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Assessment Series*, 15, 1-64.

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. (2000). Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 355, 1491-1498.

Rajan, P., Sudbery, I. M., Villasevil, M., et al. (2013). Next-generation Sequencing of Advanced Prostate Cancer Treated with Androgen-deprivation Therapy. *European Urology*, 66, 32-39.

Reis, J., Ferraz, J., Varela, J., Romão, A. (2006). Diagnóstico precoce do carcinoma da próstata. *Acta Urológica*, 23, 77-83. [consult. 2016-04-15]. Disponível em <http://www.apurologia.pt/acta/2-2006/diag-prec-cp.pdf>.

Robinson, M., Smith, P., et al. (1995). The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *European Urology*, 28, 273-283.

Saad, F., Fizazi, K., Jinga, V., et al. (2015). Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castrationresistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16, 338-348.

Saad, F., Winquist, E., Hubay, S., Berry, S., Assi, H., Levesque, E., Sridhar, S. S., et al. (2016). Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone. *Journal of the Canadian Urological Association*, 10, 102-109.

Salvador, J., Carvalho, J., Neves, M., Silvestre, S., Leitão, A., Silva, M., Sá e Melo, M. (2012). Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Natural product reports*, 30, 324-74.

Salvador, J., Pinto, R., Silvestre, S. (2013). Steroidal 5 $\alpha$ -reductase and 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 199-222.

Saman, D., Lemieux, A., Nawal Lutfiyya, M., Lipsky, M. (2014). A review of the current epidemiology and treatment options for prostate cancer. *Disease-a-Month: DM*, 60, 150-154

Samson, D., Seidenfeld, J., Schmitt, B., Hasselblad, V., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., Aronson, N. et al. (2002). Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, 95, 361-376.

Sangjun Y., Choi, S. Y., You, D., Kim, C. (2016). New drugs in prostate cancer. *Prostate International*, 4, 37-42.

Scher, H., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., de Bono, J. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 367, 1187-1197.

Schulz, W, Burchardt, M., Cronauer, M. (2003). Molecular biology of prostate cancer. *Molecular Human Reproduction*, 9, 437-448.

Sharifi, N., Gulley, L., Dahut, W. (2010). An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 17, 305-315.

Soloway, M., Schellhammer, P., Sharifi, R., Venner, P., Patterson, L., Sarosdy, M., Kolvenbag, G. (1996). A controlled trial of Casodex (bicalutamide) vs. flutamide, each in combination with luteinising hormone-releasing hormone analogue therapy in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *European Urology*, 29, 105-109.

Strasner, A., Karin, M. (2015). Immune Infiltration and Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 5, 128.

Tannock, I., de Wit, R., Berry, W., et al. (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351, 1502-1512.

Thompson, I., Goodman, P., Tangen, C., et al. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349, 215-224.

Tombal, B., Borre, M., Rathenborg, P., Werbrouck, P., Van Poppel, H., Heidenreich, a, Smith, M. (2015). Long-term Efficacy and Safety of Enzalutamide Monotherapy in Hormone-naïve Prostate Cancer: 1 and 2-Year Open-label Follow-up Results. *European Urology*, 68, 787-794.

Toren, J., Kim, S., Pham, S., Mangalji, A., Adomat, H., Gleave, M. (2014). Anticancer Activity of a Novel Selective CYP17A1 Inhibitor in Preclinical Models of Castrate- Resistant Prostate Cancer. *Small Molecule Therapeutics*, 14, 59-69.

Tralongo, P., Bordonaro, S., Di Mari, A., Cappuccio, F., Rametta, S. (2016). Chemotherapy in frail elderly patients with hormone-refractory prostate cancer: A “real world” experience. *Prostate International*, 4, 15-19.

Tyrrell, C., Altwein, J., Klippel, F., et al. (1991). A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and

with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Group. *The Journal of Urology*, 146, 1321-1326.

Vasaitis, T., Belosay, A., Schayowitz, A., Khandelwal, A., Gediya, L. K., Guo, Z., Brodie, A. (2008). Androgen Receptor Inactivation Contributes to Antitumor Efficacy of CYP17 Inhibitor VN/124-1 in Prostate Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7, 2348-2357.

Vasaitis, T., Bruno, R., Njar, V. (2011). CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 125, 23-31.

Veldscholte, J., Ris-Stalpers, C., Kuiper, G., Jenster, G., Berrevoets, C., Claassen, E., van Rooij, C., Trapman, J., Brinkmann, O., Mulder, E. (1990). A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochemical and Biophysical research communication*, 173, 534-540.

Vidal, A., Chen, Z., Howard, L. E., Moreira, D., Andriole, G., Taioli, E., Freedland, S., et al. (2016). Racial differences in prostate inflammation: results from the REDUCE study. *Oncotarget* [Epub ahead of print]. [consult. 2016-09-27]. Disponível em [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=10690&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=10690&pubmed-linkout=1).

Visakorpi, T., Hyytinen E., Koivisto, P., Tanner, M., Keinanen, R., Palmberg, C., Palotie, A., Tammela, T., Isola, J. Kallioniemi, O. (1995) In vivo amplification of the androgen receptor gene. *Nature Genetics*, 9, 401-406.

Wang, A., Obertová, Z., Brown, C., Karunasinghe, N., Bishop, K., Ferguson, L., Lawrenson, R. (2015). Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer*, 15, 837.

Wilson, H., Shah, S., Abel, P., Price, P., Honeyfield, L., Edwards, S., Abel, R. (2015). Contemporary hormone therapy with LHRH agonists for prostate cancer: Avoiding osteoporosis and fracture. *Central European Journal of Urology*, 68, 165-168.

Ziaraan, S., Varchulova Z., Bohmer, D., Danisovic, L. (2015). Biomarkers for determination prostate cancer: implication for diagnosis and prognosis. *Neoplasma*, 62, 683-691.







Anexo III - Levantamento da estabilidade e sinalética das preparações realizadas na área de Farmacotecnia estéril durante o período de estágio.

Legenda:

- a) 24 horas. Proteger da luz.
- b) Utilizar de imediato. Máximo 24 horas, 2-8°C. Proteger da luz.
- c) 24 horas, 2-8°C. Proteger da luz.
- d) Utilizar de imediato. Máximo 24 horas, 2-8°C.
- e) Iniciar perfusão logo após diluição. Proteger da luz.
- f) Uso imediato. Proteger da luz. T°C<25°C
- g) 8 horas. 2-8°C. Proteger da luz.
- h) 48 horas, 25°C
- i) 96 horas a 25°C. 30 horas a 2-8°C. Proteger da luz.
- j) 24 horas. 2-8°C.
- l) <25°C, 24 horas. Condições normais de luz.
- m) 24 horas a 2-8°C e proteger da luz ou 4 horas a a 20-25°C à luz ambiente.

<i>Citotóxicos/Biotecnológico</i>	<i>Estabilidade após diluição</i>	<i>Sinalética</i>	
Metotrexato	a)	Neutro/Não agressivo	
Alglucosidase alfa	b)	N/A	
Bleomicina		Irritante	
Vinorelbina		Vesicante	
Levofolinato dissódico		N/A	
Rituximab		-	
Cisplatina		Vesicante	
Carboplatina		c)	Irritante
Fluorouracilo	Vesicante		
Ciclofosfamida			Neutro/não agressivo
Doxorrubicina			
Irinotecano	d)		Não classificado
Pemetrexedo		Irritante	
Oxaliplatina	e)	Vesicante	
Vinblastina	f)	Irritante	
Dacarbazina	g)	Neutro/não agressivo	
Cladribina	h)		
Cetuximab	i)	Vesicante	
Vincristina	j)	Neutro/não agressivo	
Gemcitabina	l)	Irritante	
Docetaxel	m)	-	
Nivolumab	N/A	Vesicante	
Mitomomicina		Irritante	
Bortezomib		N/A	
Bacilo <i>Calmette Guerin</i>		Não classificado	
Azacitidina			

## Capítulo II-Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária

Anexo IV - Ecrã exemplificativo do registo de Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes no *Winphar*, aquando da sua dispensa.

Anexo V - Tabela resumo dos principais Medicamentos de Uso Veterinário disponíveis em Farmácia.

<i>Problema de saúde animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Complicações</i>
Parasitas Externos (ectoparasitas) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulgas</li> <li>• Carraças</li> </ul>	Desparasitantes Externos <ul style="list-style-type: none"> <li>• MUV de Venda Livre</li> <li>• FF: pipeta unidose de aplicação mensal</li> <li>• Consoante a espécie e peso</li> <li>• Exemplo: Fipronil</li> </ul>	Dermatite alérgica; Quadro anémico; Doença de <i>Lyme</i>

<p>Parasitas Internos (helminthes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Céstodes (<i>Echinococcus</i> spp.; por exemplo)</li> <li>• Nemátodes (<i>Toxocara leonina</i>; por exemplo)</li> </ul>	<p>Desparasitantes Internos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MUV sujeito a receita médica</li> <li>• FF: comprimido de toma trimestral</li> <li>• Consoante a espécie e peso</li> <li>• Exemplo: Praziquantel, Pirantel, Febantel</li> </ul>	<p>Diarreia; Anemia; Perda de peso; Vômito; Tosse</p>
<p>Higiene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ouvidos</li> <li>• Olhos</li> <li>• Feridas</li> <li>• Pelo</li> </ul>	<p>Produtos de limpeza</p>	<p>Infeção de feridas, traumas oculares, otites.</p>
<p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Degradação articular</li> <li>• Digestivos</li> </ul>	<p>Produtos de bem-estar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplemento para articulações e estrutura óssea (cão)</li> <li>• Pasta alimentar de prevenção da formação de bolas de pelo (gato)</li> </ul>	<p>Diminuição da mobilidade; obstrução intestinal, dor abdominal, tosse.</p>

Anexo VI - Tabela Resumo dos principais produtos alimentares para bebés disponíveis em Farmácia.

<i>Dos 0-6 meses</i>	<i>Dos 6-9 meses</i>	<i>Dos 9-12 meses</i>	<i>Dos 12-24 meses</i>	<i>Dos 24 meses aos 3 anos</i>	<i>Situações específicas</i>	
Aleitamento materno/fórmulas infantis	Leite de transição	Leite de transição	Leite de crescimento	Leite de crescimento	Alergia às proteínas do leite de vaca (APLV)	Digestão
Enriquecido com Ácido linoleico (LA) e Ácido alfa-linoleico (ALA); Lactose; Prebióticos	Iniciação da alimentação complementar (papas lácteas ou não-lácteas, purés)	Iniciação da alimentação complementar (em pedaços)	Enriquecido com Ferro; Magnésio; Vitamina A, C, D, K; Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFA)	Teor proteico e de cálcio adequado.	Leite extensamente hidrolisado; Semi-elementar; Aminoácidos	Leite para cólicas e obstipação; Regurgitação; Intolerância à lactose

Anexo VII - Lista de entidades e respetivos códigos do *Winphar* para aplicar diferentes participações.

SNS		
SNS	1	RECOLHER O Nº BENEFICIÁRIO DA ENTIDADE RESPONSÁVEL DA RECEITA
ADSE		
GNR		
ADM		
PSP/ SAD PSP		
IASFA		
SRS MADEIRA	798	
RT	48	MANUAIS: VINHETA VERDE OU RT. ELECTRÓNICAS: PREVALECE O QUE ESTÁ NA RECEITA E NÃO NOS CARTÕES NEM VINHETAS.
DIABETES	154	TIRAS E LANCETAS
LUPUS/HEMOFILIA	21	DESPACHO 11387-A2003
DOENÇAS PROFISSIONAIS	41	CARIMBO VERMELHO OU CARTÃO
PARAMILOIDOSE	42	DESPACHO 4521/2001
MANIPULADOS	45	DESPACHO MANIPULADOS
MIGRANTES	46	Nº CARTÃO, PAÍS DE ORIGEM OU
PORTARIAS (VÁRIAS)	62	DESPACHO X, PORTARIA X, LEI Nº
PORTARIA + RT	66	DESPACHO X, PORTARIA X, LEI Nº
ADM PORTARIA ESPECIAL	164	FOTOCÓPIA CARTÃO C/ PORTARIA
SINDICATOS BANCÁRIOS (SAMS)		
SNTQB - S/A	43	FOTOCÓPIA CARTÃO
SBSI - S/A	77	FOTOCÓPIA CARTÃO
SIB - S/A	96	FOTOCÓPIA CARTÃO
SBC SÓCIOS	38	FOTOCÓPIA CARTÃO C/ Nº SÓCIO
SBC - S/A	11	FOTOCÓPIA CARTÃO
SBN - S/A	12	FOTOCÓPIA CARTÃO
Serviços Sociais da CGD (CGD OU SSCGD)	13	S/COMPLEMENTARIEDADE
CGD OU SSCGD - S/A	101	FOTOCÓPIA CARTÃO
OUTROS		
Serviços Sociais da Camara Municipal de Lisboa (SSCML)	3	Fotocópia Cartão
SRS ACORES	142	TEM DE TER TIMBRE DO GOVERNO REGIONAL DOS AÇORES
SCML	30	Fotocópia Cartão + Local prescrição ou Carimbo Santa Casa da Mesericórdia de Lisboa
PT-ACSS	72	Fotocópia Cartão (Válido em Farmácias)
SAVIDA	33	FOTOCÓPIA CARTÃO
MEDIS - COD4	39	S/COMPLEMENTARIEDADE
MEDIS-COD4-S/A	29	FOTOCÓPIA CARTÃO
INCM-S/A	8	FOTOCÓPIA CARTÃO
INCM C/CO-COMPARTICIPAÇÃO	34	FOTOCÓPIA CARTÃO
Betmiga	310	FOTOCÓPIA CARTÃO BETMIGA
HPV	370	Fotocópia cartão HPV + Fotocópia receita
Multicare MC1	89	FOTOCÓPIA CARTÃO
Multicare MC2	86	FOTOCÓPIA CARTÃO
Multicare MC3	83	"
Multicare MC4	85	"
Multicare MC5	84	"
Multicare MC6	140	"
Multicare MC7	141	"
Tranquilidade	100	Não tem nº limite de embalagens
Império Bonança	320	FOTOCÓPIA CARTÃO
Fidelidade Mundial	136	FOTOCÓPIA CARTÃO
Camara Oeiras	185	FOTOCÓPIA CARTÃO
Camara Oeiras c/despacho	186	FOTOCÓPIA CARTÃO
Medis CTT	178	FOTOCÓPIA CARTÃO
Gardasil Sanofi	360	
PSO	900	FOTOCÓPIA CARTÃO
Airflusal - Entidade Sandoz	421	co-participação normal (O)
AirflusalP - Entidade Sandoz	422	co-participação pensionista (R)
Entidade Açoriana Seguros	211	
Vesomni	391	Código na caixa
Acordo ANF/Seguros LOGO	411	



Anexo VIII - Equipamento *Callegari* para medição de parâmetros.



Anexo IX: Preparação Individual de Medicação.

## Capítulo III - Revisão da Terapêutica para o Cancro da Próstata Avançado: uma Meta-Análise

### Individualized Risk Assessment of Prostate Cancer PCPTRC 2.0

Enter Your Information

<b>Race</b>	<input type="text"/>
<b>Age</b>	<input type="text"/>
<b>PSA Level</b> <small>?</small>	<input type="text"/> ng/ml
<b>Family History of Prostate Cancer</b> <small>?</small>	<input type="text"/>
<b>Digital Rectal Examination</b> <small>?</small>	<input type="text"/>
<b>Prior Prostate Biopsy</b> <small>?</small>	<input type="text"/>

Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, Sokoll LJ, Sanda MG, Wei JT, Leach RJ, Thompson IM. The Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 for the prediction of low- versus high-grade prostate cancer. *Urology* 83(6): 1362-7, 2014.

**PCPTRC 2.0 and Adjusted Risk Calculators**

[PCPTRC 2.0](#)

[%freePSA](#)

[Download the R Code](#)

---

**PCPTRC 1.0 and Adjusted Risk Calculators**

[PCPTRC 1.0](#)

[BMI](#)

[PCA3](#)

[Finasteride](#)

[%freePSA](#)

[\[-2\]proPSA](#)

[%freePSA and \[-2\]proPSA](#)

[Prostate Volume and Number of Biopsy Cores](#)

[AUA Symptom Score](#)

[Finasteride with Volume](#)

[Finasteride with AUA Symptom Score](#)

[Download the R Code](#)

Anexo X - Calculadora *online* para o risco em desenvolver Cancro da Próstata (Ankerst D., 2014).

Anexo XI - Classificação do Cancro da Próstata, segundo os dois sistemas propostos *Whitmore* e *Jewett* (Mottet, N., 2015).

<i>Sistema Whitmore</i>	<i>Classificação</i>	<i>Sistema Jewett</i>
TX	Tumor primário não avaliável.	A
T0	Sem evidência de tumor primário.	A
T1	Tumor presente mas impercetível, não palpável nem visível por imagiologia.	A
T1a	Tumor encontrado em 5% ou menos do tecido ressecado.	A
T1b	Tumor encontrado em 5% ou mais do tecido ressecado.	A
T1c	Tumor identificado por biópsia com agulha	A
T2	Tumor palpável, limitado à próstata.	B
T2a	Tumor que envolve até metade de um dos lóbulos laterais.	B

T2b	Tumor que envolve mais que metade de um dos lóbulos laterais.	B
T2c	Tumor que afeta ambos os lóbulos laterais.	B
T3	Tumor que se estende aos tecidos ao redor da cápsula prostática.	C
T3a	Extensão extra-capsular.	C
T3b	Tumor que invade uma ou ambas vesículas seminais.	C
NX	Gânglios linfáticos não acessíveis.	A/B/C
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.	A/B/C
N1	Metástases nos gânglios linfáticos regionais.	D
MX	Metástases não avaliáveis.	A/B/C
M0	Sem metástases à distância.	A/B/C
M1	Metástases à distância.	D
M1a	Gânglios linfáticos não regionais.	A/B/C
M1b	Metástases nos ossos.	D
M1c	Metástases noutros locais.	D