



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Inibidores das tirosinacinasas na terapêutica
farmacológica**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação**

Sara Filipa Andrade Saraiva

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado
Coorientadora: Mestre Sandra Cristina G. Antunes Rolo Passos Morgado

Covilhã, junho de 2013

Dedico este trabalho aos meus Pais!

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Morgado pela amabilidade com que aceitou ser meu orientador, pelo seu apoio, dedicação e disponibilidade na realização deste trabalho. Agradeço também à minha coorientadora pela sua colaboração.

À Dra. Margarida Brenha pela oportunidade que me concedeu em estagiar na Farmácia Janeiro, pela amabilidade com que me acolheu e transmitiu conhecimentos.

A toda a equipa da Farmácia Janeiro pela maneira como me integrou, pela simpatia, amizade, companheirismo, pela transmissão de valiosos conhecimentos, em especial à Dra. Teresa pela valiosa orientação e apoio dado durante o estágio.

À Dra. Maria Olimpia Fonseca e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB, EPE., pela simpatia com que me acolheram, por todos os conhecimentos transmitidos e pela excelente orientação no estágio.

Aos meus colegas de estágio em Farmácia Hospitalar, Gonçalo e Juliana, pelo seu companheirismo, amizade e espírito de entreaajuda.

Aos meus Amigos e Colegas, juntos nestes cinco anos, pelo companheirismo e apoio.

À Fundação Dionísio Pinheiro e Alice Cardoso Pinheiro pelo apoio que me possibilitou a conclusão deste curso.

Ao Joel, agradeço com especial carinho, por toda a força que me transmitiu, pelo seu apoio incondicional, pela sua compreensão e incrível paciência em momentos difíceis.

Por último, não menos importantes, aos meus Pais e Irmão pela força e apoio prestado na realização deste curso, em especial à minha Mãe pela sua interminável compreensão e paciência.

Resumo

O presente Relatório tem por base as três vertentes experienciadas durante o meu Estágio Curricular inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação.

O primeiro capítulo diz respeito à investigação desenvolvida no âmbito do trabalho sobre inibidores das tirosinacinasas na terapêutica farmacológica. A descoberta de mutações em tirosinacinasas (TKs) envolvidas na patogénese de diversas patologias, nomeadamente oncológicas, levou à investigação de inibidores das tirosinacinasas (ITKs) como estratégias terapêuticas. O objetivo deste estudo foi efetuar uma revisão dos diferentes ITKs disponíveis no mercado nacional e internacional, as suas indicações terapêuticas, assim como as potenciais indicações em investigação. Foi, ainda, efetuada uma revisão dos principais ITKs que se encontram em diversas fases de ensaios clínicos. Efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica da PubMed utilizando o termo “tyrosine kinase inhibitors”, tendo sido incluídos 219 artigos científicos na revisão efetuada, publicados desde agosto de 2011 até julho de 2012. Foram ainda consultadas as bases de dados de medicamentos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), da *European Medicines Agency* (EMA) e da *United States Food and Drug Administration* (FDA). Presentemente encontram-se autorizados pela FDA 18 ITKs. Em Portugal existem 14 ITKs com autorização de introdução no mercado (AIM), encontrando-se, adicionalmente, o cabozantinib, o tofacitinib, o regorafenib e o ponatinib em fase de autorização. Existem ITKs aprovados para o tratamento de várias patologias oncológicas e recentemente também no tratamento de uma doença autoimune, a artrite reumatoide. Encontram-se em investigação ITKs para outras patologias, de que são exemplo a psoríase e o cancro da próstata.

É necessária mais investigação científica nesta área, pois existe uma grande variedade de TKs e nem todas se encontram estudadas, pelo que outros potenciais alvos terapêuticos poderão vir a ser descobertos no futuro. As TKs são, assim, um promissor alvo terapêutico, o que torna os ITKs uma classe farmacológica com grande potencial clínico.

O segundo e terceiro capítulo são referentes ao meu estágio em Farmácia Comunitária, decorrido na Farmácia Janeiro, em Mourisca do Vouga, entre 4 de fevereiro e 3 maio de 2013 e ao meu estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE., entre 6 de maio e 21 de junho, respetivamente. Ambos os capítulos descrevem alguns dos conhecimentos e competências que adquiri durante os estágios, contribuindo para o enriquecimento da minha formação académica.

Palavras-chave

Tirosinacinasas, inibidores das tirosinacinasas, Antineoplásicos, ensaios clínicos, imunomoduladores, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar

Abstract

This report is based on three areas experienced during my traineeship inserted in the Pharmaceutical Sciences Master's degree study plan: Community Pharmacy, Hospital Pharmacy and Research.

The first chapter is related to the research work about inhibitors of tyrosine kinases in pharmacological therapy. The discovery of mutations in tyrosine kinases (TKs) involved in the pathogenesis of many diseases, particularly oncological, encouraged the investigation of inhibitors of tyrosine kinases (ITKs) as therapeutic strategies.

The aim of this study was to perform a review of the different ITKs available in the national and international markets, their therapeutic indications, and their potential directions in research. It was also a revision of the main ITKs which are currently being evaluated in various stages of clinical trials.

We conducted a literature search in the PubMed electronic database using the term "tyrosine kinase inhibitors" and 219 publications were included in the present review, published from August 2011 to July 2012. We also consulted the databases of the Portuguese National Authority of Medicines and Health Products, IP (INFARMED), the European Medicines Agency (EMA) and the United States Food and Drug Administration (FDA).

Presently there are 14 ITKs approved by FDA. In Portugal there are 18 ITKs with marketing authorization (MA), and cabozantinib, o tofacitinib, o regorafenib e o ponatinib currently in the authorization phase. There are ITKs approved for the treatment of various oncological pathologies and recently also for the treatment of an autoimmune disease, the rheumatoid arthritis. ITKs are under investigation for other potential indications such as psoriasis and prostate cancer, among others.

Because there is a wide variety of TKs and not all of them are yet studied, more research is needed so that other potential therapeutic targets can be discovered in the future. The TKs are therefore a promising therapeutic target, which makes the ITKs a pharmacological class with great clinical potential.

The second and third chapters are related to my internship in Community Pharmacy, performed in Farmácia Janeiro, in the Mourisca do Vouga, between February 4 and May 3, 2013 and my internship in Hospital Pharmacy, undertaken in SFH of Hospital Center of Cova da Beira, EPE., between May 6 and June 21, respectively. Both chapters describe the knowledge and skills acquired during trainships, enriching my academic training.

Keywords

Tyrosine kinases, inhibitors of tyrosine kinases, antineoplastic, clinical trials, immunomodulators, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy,

Índice

Capítulo I - Investigação: inibidores das tirosinacinasas na terapêutica farmacológica	1
1. Introdução	1
1.1. Tirosinacinasas	2
1.2. Inibidores das tirosinacinasas	4
2. Objetivo	5
3. Métodos	6
3. Resultados e Discussão	7
4. Conclusão	19
5. Referências bibliográficas	20
Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	35
1. Introdução	35
2. Organização da Farmácia Janeiro	35
2.1. Localização e horário de funcionamento	35
2.2. Composição do quadro pessoal e suas funções	36
2.2.1. Definição de funções	36
2.3 Espaço físico da farmácia	37
2.3.1. Espaço e elementos exteriores	37
2.3.2. Espaço e elementos interiores	38
2.4. Equipamentos gerais e específicos da farmácia	39
2.5. Recursos informáticos	39
3. Informação e documentação científica	40
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	41
4.1. Conceitos	41
4.2. Sistemas de classificação	42
5. Aprovisionamento e armazenamento	42
5.1. Aprovisionamento	42
5.1.1. Seleção de um fornecedor e critérios de aquisição	42
5.1.2. Geração de uma encomenda	43
5.1.3. Receção e conferência da encomenda	43
5.2. Armazenamento	45
5.3. Devolução e o seu processamento	45
5.4. Margens legais de comercialização na marcação de preços	46
5.5. Controlo dos prazos de validade	46
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	47
6.1. Comunicação com o utente	47
6.2. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso	48

6.3. Farmacovigilância	48
7. Dispensa de medicamentos	49
7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	49
7.1.1. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)	51
7.1.2. Dispensa de um MSRM em urgência	52
7.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	52
7.3. Acordos/ Comparticipações	52
8. Automedicação	52
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	53
9.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal	53
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	54
9.3. Produtos dietéticos infantis	55
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	56
9.5. Medicamentos de uso veterinário	56
9.6. Dispositivos médicos	57
10. Outros Cuidados de Saúde prestados na farmácia	57
10.1. Medição da pressão arterial	57
10.2. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	58
10.2.1. Medição da glicémia capilar	58
10.2.2. Medição do colesterol total e triglicéridos	59
10.3. Determinação do peso, altura e Índice de massa corporal (IMC)	59
10.4. Consultas de nutrição	59
11. Preparação de medicamentos	59
12. Contabilidade e gestão	61
12.1. Legislação laboral	61
12.2. Processamento do receituário e faturação	61
13. Conclusão	63
14. Referências bibliográficas	64
Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	67
1. Introdução	67
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	67
2.1. Seleção do medicamento	67
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	68
2.3. Receção e conferência de produtos	69
2.4. Armazenamento	69
2.4.1. Organização	70
2.4.2. Rotulagem	71
2.4.3. Controlo dos prazos de validade	71
2.4.4. Controlo do <i>stock</i>	71

3. Distribuição	72
3.1. Distribuição tradicional ou clássica	72
3.2. Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	72
3.3. Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i> TM	73
3.4. Distribuição individual diária em dose unitária	74
3.5. Distribuição de medicamentos em ambulatório	77
3.5.1. Caracterização do ambulatório	77
3.5.2. Dispensa de medicamentos em ambulatório	77
3.6. Medicamentos sujeitos a um controlo especial	81
3.6.1. Hemoderivados	81
3.6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)	82
4. Farmacotecnia	83
4.1. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis	84
4.2. Preparação de citotóxicos e medicamentos biológicos	85
4.3. Preparação de manipulados não estéreis	87
4.4. Reembalagem	88
4.5. Preparação de água purificada	89
5. Atividades de Farmácia Clínica	90
5.1. Acompanhamento da Visita Médica	90
5.2. Monitorização sérica de fármacos: farmacocinética clínica	90
5.3. Informação do medicamento	91
6. Farmacovigilância	92
7. Participação do Farmacêutico em ensaios clínicos	92
8. Comissões Técnicas	93
9. Qualidade, Certificação e Acreditação	93
10. Conclusão	94
11. Referências bibliográficas	94
ANEXOS	
Anexo I - <i>Abstract</i> submetido e <i>Poster</i> apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos	98
Anexo II - Artigo submetido à Revista Portuguesa de Farmacoterapia	100
Anexo III - Margens máximas de comercialização de medicamentos	130
Anexo IV - Novos modelos de Receita Médica - despacho n.º15700/2012	131
Anexo V - Novo <i>layout</i> do verso da receita - despacho n.º15700/2012	134
Anexo VI - Lista de Escalões de comparticipação de medicamentos	136
Anexo VII - Mapa resumo de diplomas que regem comparticipações especiais	137
Anexo VIII - Listagem de programas especiais de comparticipação	140
Anexo IX - Situações passíveis de automedicação	141
Anexo X - Conceitos de documentos contabilísticos	143

Anexo XI - Comparticipações especiais de medicamentos de dispensa exclusiva nos SFH	144
Anexo XII - Modelo de termo de responsabilidade (a ser assinado pelo doente)	147
Anexo XIII - Folheto informativo elaborado durante o estágio	148
Anexo XIV - Documento de requisição, distribuição e administração de hemoderivados, com "via farmácia" e "via serviço"	149
Anexo XV - Requisição de estupefacientes e psicotrópicos	151
Anexo XVI - Composição e Competências da CFT	152
Anexo XVII - Competências da CCI	153
Anexo XVIII - Composição e Competências da CES	154
Anexo XX. Indicadores e objetivos de qualidade dos SFH do CHCB, EPE.	155

Lista de Figuras

Figura 1. Família das RTKs e NRTKs	2
Figura 2. Estrutura de um recetor tirosinacinaase (RTK).	3
Figura 3. Mecanismo de ação das tirosinacinasas	3
Figura 4. Diagrama de fluxo para o processo da seleção das publicações	7
Figura 5. Diagrama esquemático do processamento do receituário e faturação	63

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de exclusão de artigos	6
Tabela 2. Inibidores das tirosinacinasés autorizados pelo INFARMED, EMA e FDA	8
Tabela 3. Inibidores das tirosinacinasés utilizados na terapêutica farmacológica, os seus alvos moleculares e indicações terapêuticas autorizadas	12
Tabela 4. Potenciais indicações terapêuticas em investigação de inibidores das tirosinacinasés já autorizados no mercado	15
Tabela 5. Inibidores das tirosinacinasés que se encontram atualmente em fase de investigação	17
Tabela 6. Categorias de alimentação especial e sua legislação	54

Lista de Acrónimos e Siglas

ADM	Assistência na Doença aos Militares
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública
AIM	Autorização de introdução no mercado
AO	Assistente Operacional
AR	Artrite reumatóide
AUE	Autorização de Utilização Especial
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho administrativo
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCR	Carcinoma das células renais
CFT	Comissão da Farmácia e Terapêutica
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHCB	Centro Hospitalar da Cova da Beira
CM	Carcinoma da mama
CMT	Carcinoma medular da tiroide
CPCNP	Carcinoma pulmonar das células não pequenas
CPRC	Carcinoma da próstata resistente à castração
CPT	Carcinoma papilar da tiróide
CRC	Carcinoma coloretal
CT	Carcinoma da tiroide
DCI	Denominação Internacional Comum
EC	Ensaio Clínico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional dos Medicamentos
FJ	Farmácia Janeiro
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crónica
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crónica
MSAR	Máquina semiautomática de reembalamento
MEP	Medicamento estupefaciente e psicotrópico
MF	Mielofibrose primária
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NP	Nutrição Parentérica
PRM	Problema Relacionado com o Medicamento
PV	Policitemia vera
PVA	Preço de Venda ao Armazenista

PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
SA	Serviço de Aprovisionamento
SAD-GNR	Serviço de Assistência na Doença - Guarda Nacional Republicana
SAD-PSP	Serviço de Assistência na Doença - Polícia de Segurança Pública
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado no Circuito do Medicamento
SNS	Serviço Nacional de Saúde
STM	Sarcoma dos Tecidos Moles
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TE	Trombocitopenia essencial
TEGI	Tumor do estroma gastrointestinal
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

Capítulo I - Investigação: Inibidores das tirosinacinasases na terapêutica farmacológica

1. Introdução

Os fatores de crescimento são proteínas sinalizadoras extracelulares que regulam respostas fisiopatológicas como o crescimento, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular¹. Os seus efeitos são mediados através da sua ligação e ativação de um grupo de enzimas, apelidadas de tirosinacinasases. Estas, por terem um papel crítico na modulação de fatores de crescimento, atualmente, são um alvo molecular com muito interesse em diversas patologias oncológicas²

1.1 Tirosinacinasases

As tirosinacinasases (TKs, do inglês *Tyrosine Kinases*) são, tal como o nome indica, um grupo de enzimas que transferem um grupo fosfato de uma molécula detentora de grande potencial energético, como a adenosina trifosfato (ATP) para proteínas com resíduos de tirosina^{2,3}. Estas enzimas têm um papel muito importante na transdução de sinais celulares. A sua ativação resulta numa cascata de sinais intracelulares que levam a mudanças na expressão génica¹⁻³. As TKs podem localizar-se nas membranas celulares ou no citoplasma não ligados a recetores².

No genoma humano foram identificadas 90 TKs, podendo estas ser classificadas primariamente em tirosinacinasases recetores (RTKs, do inglês *Receptor Tyrosine Kinases*) e tirosinacinasases não-recetores (NRTKs, do inglês *Non-Receptor Tyrosine Kinases*)⁴. As RTKs desempenham funções a nível da sinalização intercelular e as NRTKs funções intracelulares³. Existem 20 famílias de RTKs, num total 58 RTKs⁴, cujos nomes foram atribuídos de acordo com os seus ligandos naturais⁵. A nível de NRTKs existem 10 famílias de NRTKs, num total de 32 NRTKs⁴. A Figura 1 reúne as 30 famílias das TKs.

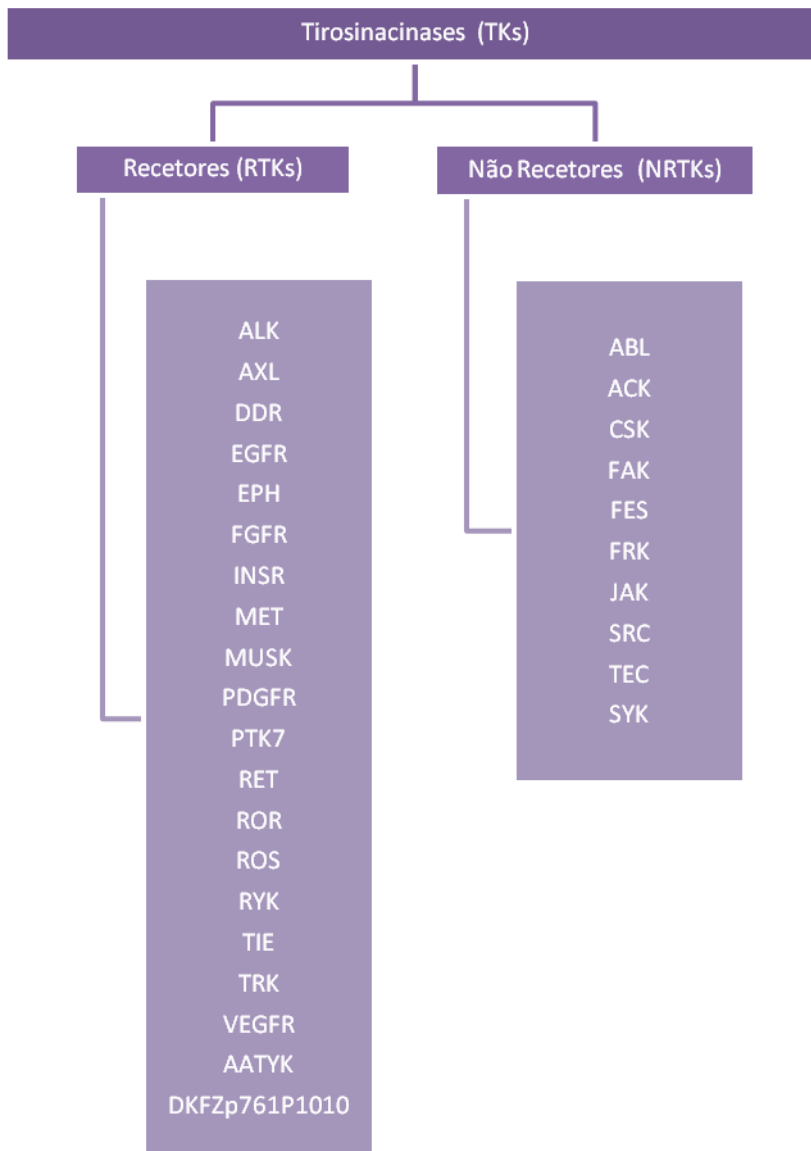


Figura 1. Famílias das RTKs e das NRTKs. RTKs: ALK, cinase do linfoma anaplásico; AXL, anexeletto (palavra grega para “descontrolado”); DDR, recetor do domínio discoidina; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; EPH, recetor efrina; FGFR, recetor do fator de crescimento fibroblástico; INSR, recetor da insulina; MET, recetor do fator de crescimento hepatocitário; MUSK, recetor tirosinacinaze musculo-especifico; PDGFR, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; PTK7, proteína tirosina cinase 7; RET, proteína *rearranged during transformation*; ROR, recetores órfãos (*ROR-related orphan receptors*); ROS, oncogene c-ros recetor tirosinacinaze; RYK, recetor *like*-tirosinacinaze; TIE, tirosinacinazes com domínios homólogos Ig e EGF; TRK, recetor tirosinacinaze neutrótico; VEGFR, recetor do fator de crescimento endotelial vascular; AATYK, tirosinacinaze associada à apoptose; DKFZp761P1010 (incaeracterizado). NRTKs: ABL, tirosinacinaze Abelson; ACK, *Cdc42-associated tyrosine kinase*; CSK, *C-terminal Src kinase*; FAK, cinase de adesão focal; FES, oncogene do sarcoma felino; FRK, *Fyn-related kinase*; JAK, janus cinase; SRC, *sarcoma*; TEC (tirosinacinaze expressa no carcinoma hepatocelular); SYK, tirosinacinaze do baço.

As RTKs são proteínas membranares que possuem três domínios: um domínio extracelular N-terminal, na qual se liga um ligando específico, um domínio transmembranar e um domínio intracelular C-terminal com atividade tirosinacinaze (Figura 2)

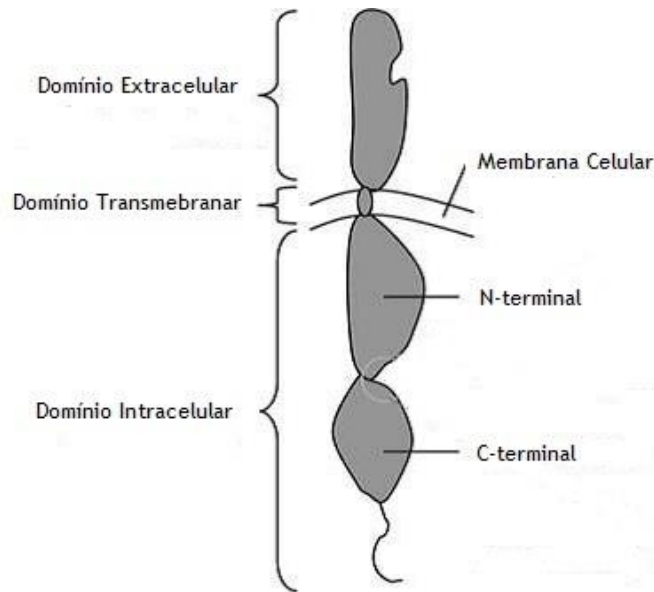


Figura 2. Estrutura de um recetor tirosinacina (RTK). Adaptado de *Gotink, 2010, Angiogenesis*.

Quando um ligando (ex.: EGF, VEGF) é reconhecido pelo domínio extracelular ocorre uma mudança conformacional, resultando na dimerização dos recetores e ativação do domínio cinase. Esta ativação resulta na autofosforilação dos seus domínios intracelulares. A tirosina fosforilada serve de local de ligação para uma gama de proteínas de sinalização intracelular, tornando-se elas próprias ativas após a ligação. Deste modo, são ativadas cascatas intracelulares sinalizadoras (ex.: via de sinalização Ras/Raf) que propagam os sinais da superfície membranar (transdução) até ao núcleo (Figura 3)^{2,3,5}.

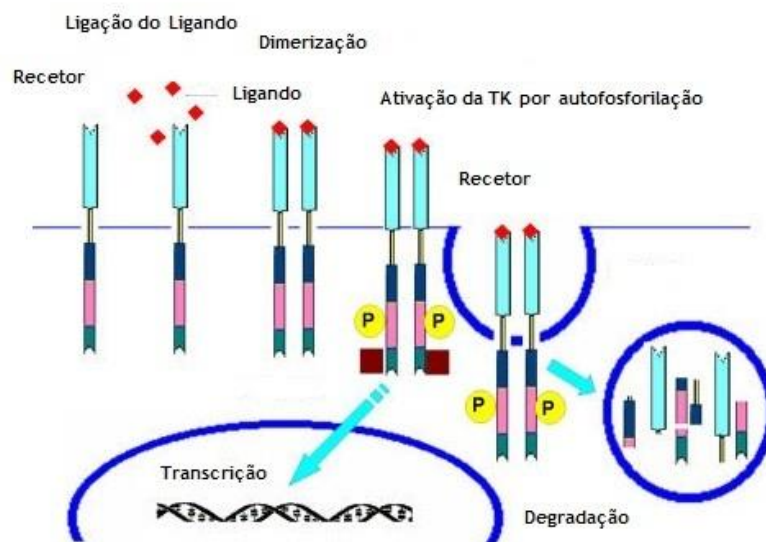


Figura 3. Mecanismo de ação das tirosinacinas (TK): 1) expressão do recetor na membrana, 2) ligação dos ligandos ao recetor, 3) dimerização que conduz à ativação da tirosinacinas e consequente autofosforilação dos domínios intracelulares, 4) transdução do sinal, 5) internalização do recetor e sua degradação ou reexpressão. Adaptado de *Paul, 2004, International Journal of Medical Sciences*

Estes sinais podem contribuir para expressar novos genes ou aumentar a sua expressão, diminuir ou reprimir a expressão de outros, e por isso, são produzidas respostas fisiológicas, que incluem a ativação celular, a proliferação, a diferenciação, a migração e a sobrevivência¹⁻³. Concomitantemente com a transdução do sinal, os recetores são inativados através da sua internalização por endocitose e destruídos por digestão nos lisossomas, tal como se observa na figura 2. Ou também pode ocorrer remoção dos fosfatos através de proteínas tirosinofosfatases existentes nas células⁶.

As NRTK, ao contrário das RTKs localizam-se no citoplasma e apresentam uma estrutura variável. Possuem um domínio cinase e vários domínios de interação proteína-proteína. A sua ativação é mais complexa e envolve interações heterólogas proteína-proteína de modo a promover a fosforilação⁷.

Quando ocorre uma alteração na expressão neste tipo de enzimas, geralmente surge uma desregulação nos mecanismos celulares referidos anteriormente^{3,5}. São reconhecidos três mecanismos que podem resultar em alterações da expressão das TKs, sendo eles, a geração de proteínas de fusão oncogénicas (por translocação cromossomal), a ativação enzimática exagerada através de mutações ou deleções, e sobreexpressão como resultado da amplificação de genes⁵.

Estes fenómenos contribuem para a constante ativação de TKs, o aumento do seu número ou o aumento da sensibilidade ao ligando. Como as TKs são responsáveis por grande parte da regulação e sobrevivência celular, a sua desregulação induz a proliferação celular descontrolada ou a inibição da apoptose, contribuindo para carcinogénese².

Um exemplo do resultado da alteração de uma TK é a leucemia mieloide crónica (LMC). Esta forma de leucemia tem como agente etiológico a proteína BCR-ABL em mais de 90% dos doentes. Esta proteína resultou da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl - gene TK) e 22 (Bcr)⁸.

1.2 Fármacos inibidores das tirosinacinasas (ITKs)

O reconhecimento dos mecanismos envolvidos nas mutações das TKs conduziu a que a terapêutica de várias patologias em que se identifiquem este tipo mutações se tenha focado na terapêutica-direcionada com inibidores das tirosinacinasas (ITKs). Este tipo de terapêutica farmacológica, em virtude da sua especificidade para o alvo, contribui para uma diminuição da toxicidade em relação à quimioterapia². Além disso a inibição da atividade de TKs em células normais é muitas vezes bem tolerada e por isso o doente apresenta uma reduzida probabilidade de apresentar efeitos adversos graves³.

O seu mecanismo de ação tem como base o bloqueio do local de ligação do ATP das TKs. Com o bloqueio deste local, as TKs não conseguem transferir fosfatos para os resíduos tirosina e conseqüentemente não ocorre transdução do sinal. Por sua vez não ocorre proliferação celular, nem angiogénese³.

O Imatinib (Glivec®) foi o primeiro ITK aprovado pela FDA, em 2001, tendo apresentado um grande impacto no tratamento da LMC e tumor do estroma gastrointestinal

(TEGI)⁹. Este fármaco inibe a atividade tirosinacina da proteína BCR-ABL, do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas α e β (PDGFR- α e PDGFR- β), dos recetores do domínio discoidina (DDR1 e DDR2), do recetor do fator estimulador de colónias (CSF-IR) e do recetor do fator de crescimento de células estaminais (KIT), membro da família PDGFR⁹.

Desde então e passada mais de uma década, esta classe farmacológica expandiu-se e novos fármacos ITKs foram aprovados com sucesso em patologias como o carcinoma da mama (CM)¹⁰, o carcinoma pulmonar das células não-pequenas (CPNPC)¹¹ e o carcinoma das células renais (CCR)¹². Abriam-se portas a novas possibilidades terapêuticas e, ao contrário dos anticorpos monoclonais que também constituem uma terapêutica-direcionada, os ITKs são capazes de atravessar a membrana celular e, conseqüentemente são capazes de bloquear diversos mecanismos intracelulares³. Além disto, possuem a vantagem de poderem ser administrados oralmente e, deste modo, aumentar a adesão à terapêutica³. Também são úteis para a terapêutica farmacológica em combinação com a quimioterapia convencional².

Atualmente já se registaram fenómenos de resistência a alguns dos fármacos existentes no mercado. Esta resistência pode ser adquirida ou ser intrínseca³. Um dos primeiros mecanismos descoberto de resistência adquirida foi a mutação T790M no exão 20 do gene *EGFR*. Cerca de 50% da resistência adquirida ao gefitinib e ao erlotinib no tratamento do carcinoma pulmonar das células não-pequenas (CPCNP) é devido a esta mutação¹³. Outra mutação que tem trazido preocupação é a mutação T3151 na proteína BCR-ABL e que tem sido responsável por a resistência ao imatinib no tratamento da LMC.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi efetuar uma revisão dos diferentes ITKs disponíveis no mercado nacional e internacional, as suas indicações terapêuticas, bem como as novas potenciais indicações em investigação dos ITKs já introduzidos no mercado farmacêutico. Foi, ainda, efetuada uma revisão das novas moléculas de ITKs que se encontram em diversas fases de ensaios clínicos.

3. Métodos

Para a realização desta revisão efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados da PubMed utilizando o termo “tyrosine kinase inhibitors”. A pesquisa foi restringida aos tipos de artigos “review”, “clinical trial”, “randomized controlled trial”, escritos em língua inglesa e publicados desde agosto de 2011 até julho de 2012. Esta pesquisa foi realizada de agosto a dezembro de 2012.

Nesta revisão incluíram-se todas as publicações que remetessem para uma indicação terapêutica ou potencial indicação terapêutica dos ITKs disponíveis no mercado nacional e/ou internacional ou de novas moléculas em fase de investigação. Excluíram-se todos os artigos abrangidos pelos critérios de exclusão inicialmente definidos (Tabela 1). Além disto, também se incluíram algumas referências bibliográficas, obtidas manualmente, de artigos obtidos pela pesquisa anterior, tendo em vista a obtenção de informação adicional relevante ao estudo.

Tabela 1. Critérios de exclusão dos artigos.

Critérios de Exclusão
1. Estudos que não abordem inibidores das tirosinacinasas.
2. Estudos que abordam fundamentalmente alvos moleculares, sem referência a indicações ou potenciais indicações terapêuticas.
3. Estudos de farmacocinética ou de desenvolvimento galénico.
4. Estudos sobre efeitos adversos.
5. Estudos de interação medicamento-medimento.
6. Estudos sobre resistência a ITKs.
7. Estudos sobre a adesão à terapêutica com ITKs.
8. Estudos sobre biomarcadores.
9. Estudos farmacoeconómicos.
10. Estudos pré-clínicos.
11. Estudos que abordam <i>guidelines</i> .
12. Artigos cuja obtenção não foi possível, mesmo após contato, via correio eletrónico, com o autor correspondente.

Para a pesquisa de ITKs aprovados para utilização na prática clínica foram ainda consultadas as bases de dados de medicamentos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), da European Medicines Agency (EMA) e da U.S. Food and Drug Administration (FDA). Esta consulta decorreu de agosto de 2012 a maio de 2013.

4. Resultados e Discussão

Foram obtidos um total de 929 artigos. Atendendo aos critérios de exclusão inicialmente definidos, foram excluídos 697 artigos. Deste modo, foram analisados 232 artigos, dos quais ainda se excluíram 30 artigos por apresentarem resultados negativos e 65 artigos de revisão que não continham qualquer informação original adicional. Contudo, estes artigos de revisão, serviram para obter manualmente referências bibliográficas originais adicionais (n=82). Desta forma, foram incluídos 219 artigos nesta revisão bibliográfica (Figura 4).

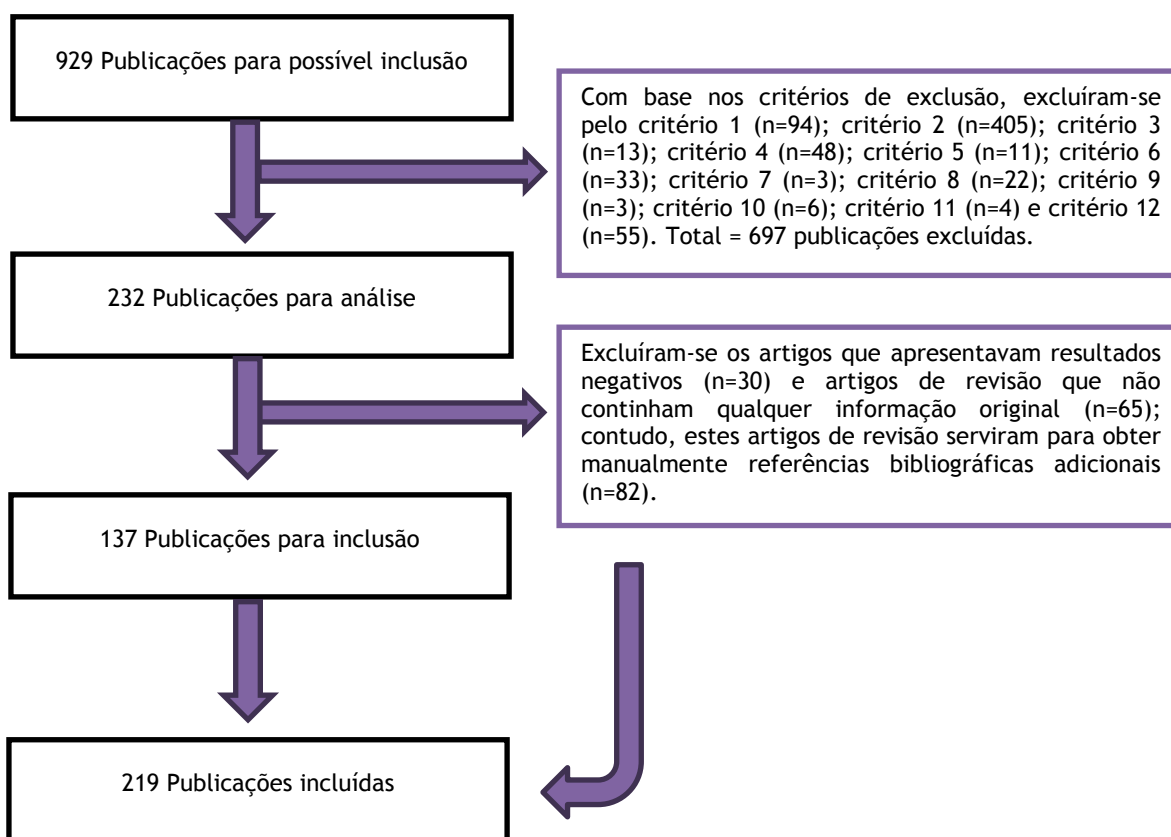


Figura 4. Diagrama de fluxo para o processo da seleção das publicações

Presentemente encontram-se autorizados pela FDA 18 ITKs. Em Portugal estão disponíveis 14 ITKs com autorização de introdução no mercado (AIM), encontrando-se, atualmente, o cabozantinib, o regorafenib, o ponatinib e o tofacitinib em fase de autorização (tabela 2). A State Food and Drug Administration of China (SFDA) autorizou um ITK ainda não aprovado pela FDA, o icotinib, tendo como indicação terapêutica o tratamento do CPCNP avançado.

Tabela 2. Inibidores das tirosinacinasas autorizados pelo INFARMED, EMA e FDA.

Inibidor das tirosinacinasas	Autorização pelo INFARMED ¹⁴	Autorização pela EMA ¹⁵	Autorização pela FDA ¹⁶
Axitinib	Sim (set-12)	Sim (set-12)	Sim (jan-12)
Bosutinib	Sim (mar-13)	Sim (mar-13)	Sim (set-12)
Cabozantinib	Não	Não	Sim (nov-12)
Crizotinib	Sim (out-12)	Sim (out-12)	Sim (ago-11)
Dasatinib	Sim (nov-06)	Sim (nov-06)	Sim (jun-06)
Erlotinib	Sim (set-05)	Sim (set-05)	Sim (nov-04)
Gefitinib	Sim (jun-09)	Sim (jun-09)	Sim (mai-03)
Imatinib	Sim (nov-01)	Sim (nov-01)	Sim (mai-01)
Lapatinib	Sim (jun-08)	Sim (jun-08)	Sim (mar-07)
Nilotinib	Sim (nov-07)	Sim (nov-07)	Sim (out-07)
Pazopanib	Sim (jun-10)	Sim (jun-10)	Sim (out-09)
Ponatinib	Não	Não	Sim (mar-13)
Regorafenib	Não	Não	Sim (fev-13)
Ruxolitinib	Sim (ago-12)	Sim (ago-12)	Sim (nov-11)
Sorafenib	Sim (jul-06)	Sim (jul-06)	Sim (dez-05)
Sunitinib	Sim (jul-06)	Sim (jul-06)	Sim (jan-06)
Tofacitinib	Não	Não	Sim (nov-12)
Vandetanib	Sim (fev-12)	Sim (fev-12)	Sim (abr-11)

A maioria dos ITKs tem indicação terapêutica para patologias oncológicas, pois como referido na introdução, foi descoberto que vários tipos de cancro tinham origem em mutações nas tirosinacinasas.

Patologias oncológicas para as quais os ITKs têm indicação terapêutica

Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Esta forma de leucemia crónica tem como principal agente etiológico a proteína BCR-ABL^{6,17}, tendo sido das primeiras patologias a ter um ITK como indicação terapêutica. A capacidade do imatinib de inibir a atividade desta proteína, impedindo a sobrevivência das células leucémicas e forçando a sua apoptose, levou a que este fármaco fosse aprovado como terapêutica desta forma de leucemia. Atualmente, em Portugal, existem 4 ITKs autorizados na terapêutica farmacológica da LMC Ph+: imatinib¹⁸ (ITK de primeira geração), o dasatinib¹⁹, o nilotinib^{20,21,22,23} e o bosutinib²⁴ (ITKs de segunda geração). O bosutinib foi o último a ser introduzido no mercado farmacêutico europeu desta patologia (março de 2013) e está indicado em doentes adultos em que o imatinib, dasatinib e nilotinib não sejam opções de tratamento. A FDA aprovou em março deste ano outro ITK com ação nesta patologia, o ponatinib²⁵. Dois ensaios clínicos de *Cortes*^{26,27} demonstraram a ação inibitória sobre a mutação T3151, uma das mutações que têm feito parte das resistências aos ITKs já existentes no mercado.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA). Este tipo de leucemia é caracterizada pela produção de linfócitos malignos e, tal como a LMC, também tem como principal agente etiológico, a proteína BCR-ABL²⁸. Os ITKs imatinib²⁹, dasatinib³⁰, e bosutinib²⁴ estão autorizados no tratamento desta patologia, aumentando a sobrevida dos doentes em relação ao transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

Carcinoma pulmonar das células não-pequenas (CPCNP). Encontram-se autorizados os inibidores seletivos do EGFR, erlotinib³¹⁻³⁵ e gefitinib³⁶⁻³⁸ e também o crizotinib, que possui ação sobre outra mutação que tem sido responsável por esta doença em alguns doentes, a mutação no ALK, descoberta em 2007³⁹. De acordo com um estudo de Matsuura *et al.*, o erlotinib tem também potencial indicação em monoterapia em terceira linha no CPCNP sem mutações no EGFR⁴⁰. Infelizmente, o erlotinib e o gefitinib, ITKs de primeira geração, já não são efetivos em determinados doentes devido às resistências a estes fármacos, nomeadamente, devido a mutações adicionais no EGFR (por exemplo T790M) ou a amplificação do oncogene MET¹³. Atualmente existem várias moléculas ITKs aprovadas no mercado com outras indicações terapêuticas, a serem estudadas para o tratamento deste carcinoma e que apresentaram resultados positivos (tabela 4). Esta revisão permitiu também a identificação de 7 moléculas em ensaios clínicos com resultados positivos (afatinib⁴¹⁻⁴³, o cediranib com pemetrexedo⁴⁴, o dacomitinib^{45,46}, o icotinib⁴⁷, o linifanib^{48,49}, o nintedanib⁵⁰ e o tivantinib^{51,52}).

Tumor do estroma gastrointestinal (TEGI). O TEGI é uma doença rara que é provocada, na maioria das vezes, por uma mutação no KIT (sendo o epitopo CD117 um biomarcador de diagnóstico da doença) e no PDGFR, levando à ativação dos RTKs⁵³. Em Portugal, o imatinib⁵⁴ e o sunitinib são os ITKs aprovados para o tratamento desta patologia. A FDA aprovou recentemente o regorafenib^{55,56}, em doentes cuja terapêutica tenha falhado com os anteriores ITKs. Encontram-se em fase de investigação outras moléculas ITKs (tabelas 4 e 5).

Carcinoma mamário. A amplificação do recetor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), um dos elementos da família EGFR tem sido implicada no carcinoma mamário. É responsável pelo aumento da proliferação celular e da motilidade, pelo aumento da capacidade de invasão e metástase de tumores, pela angiogénese acelerada e pela apoptose reduzida⁵⁷. O lapatinib⁵⁸⁻⁶⁰ é o único ITK aprovado neste tipo de carcinoma em combinação com quimioterapia, embora se encontrem outras moléculas em investigação (tabela 4 e 5).

Carcinoma das células renais (CCR). Os compostos que inibem o VEGFR, responsável pelo recrutamento, migração e crescimento das células endoteliais têm sido fundamentais no tratamento de CCR metastático⁶¹. Existem no mercado nacional 4 ITKs com ação sobre esta forma de cancro em estado avançado ou metastático, sendo eles o axitinib⁶², o pazopanib⁶³, o sorafenib⁶⁴ e o sunitinib⁶⁵. Dois exemplos de ITKs que têm gerado resultados promissores em ensaios clínicos são o dovitinib^{66,67} e o tivozanib^{68,69}. Outros ITKs em investigação nesta patologia estão representados nas tabelas 4 e 5.

Carcinoma hepatocelular (CHC). Este é o tipo mais comum de cancro do fígado. O transplante de fígado, a sua ressecção e a terapia alvo-regional são os tratamentos padrão mas quando existe um envolvimento extra-hepático é necessário uma terapêutica sistémica⁷⁰.

O sorafenib é o único fármaco aprovado com indicação terapêutica para este tipo de cancro⁷¹. Têm sido realizados ensaios com diversas moléculas que têm apresentado resultados positivos, como o brivanib⁷²⁻⁷⁴ e regorafenib⁷⁵. O MET tem sido um alvo chave na pesquisa de ITKs para tratamento desta patologia, pois diversos estudos implicam a sobreexpressão desta TK na progressão do CHC⁷⁶. O tivantinib (ARQ-197) inibe a ação desta TK e tem originado respostas positivas^{77,78}.

Mielofibrose primária (MF), Policitemia Vera (PV) e Trombocitopenia essencial (TE). Estas doenças são classificadas como neoplasmas mieloproliferativos e são provocadas por um distúrbio ao nível das células precursoras de sangue⁷⁹. Existe um ITK aprovado neste tipo de doenças, o ruxolitinib, que tem como alvo as tirosinacinasas JAK⁸⁰⁻⁸³. Foram descobertas mutações (p. ex., V617F) que originam uma sobreativação das JAK2, sugerindo que este é um alvo ideal⁷⁹.

Carcinoma da tiróide (CT). Este carcinoma é classificado em carcinoma diferenciado (engloba o carcinoma papilar (CPT) e o carcinoma folicular (CFT)), em carcinoma medular (CMT) e em carcinoma indiferenciado/anaplásico (CIT), sendo este último o mais mortal⁸⁴. Foi verificado que mutações no recetor tirosinacina-se RET são responsáveis por muitos casos de CMT e, deste modo, este tem sido um alvo para o tratamento desta forma de cancro. Ao nível do CPT ocorre um rearranjo cromossomal denominado de rearranjo *RET/PTC* que produz uma proteína de fusão oncogénica, a qual apresenta 12 variantes⁸⁵. O vandetanib é o único ITK aprovado para o CT, nomeadamente, para o CMT⁸⁶. Em novembro de 2012 foi aprovado o cabozantinib pela FDA, para o CMT⁸⁷⁻⁸⁹. Atualmente existem outras moléculas em investigação, p. ex., sorafenib^{90,91}, como potencial indicação para a terapêutica do CMT e do CPT.

Sarcoma dos tecidos moles (STM). Os sarcomas são um grupo heterogéneo de tumores sólidos. Formam-se a partir de tecidos conjuntivos ou conetivos (músculo, vasos sanguíneos, ossos, articulações, nervos) e é o seu tecido de origem que lhe dá o nome⁹². O pazopanib foi aprovado para este tipo de tumores (excluindo o tumor do estroma gastrointestinal e o sarcoma de tecido mole dos adipócitos)⁹³. O sunitinib tem apresentado resultados clínicos favoráveis nos lipossarcomas e leiomiossarcomas⁹⁴.

Síndrome hipereosinofílica. Esta é uma desordem rara caracterizada pelo aumento acentuado de eosinófilos no sangue periférico ($> 1500/\text{mm}^3$) que se infiltram nos tecidos, provocando o seu dano. Tem duas variantes, uma linfocítica e uma mieloproliferativa, em que esta última inclui o rearranjo *FIP1LI-PDGFR*A (gene de fusão F/P). O imatinib é o único ITK autorizado no tratamento desta doença, uma vez que apresenta ação inibitória sobre a fusão F/P. Os doentes com esta patologia respondem a uma menor dosagem de imatinib, o que

sugere uma maior sensibilidade da fusão F/P da síndrome hipereosinofílica, quando comparada com a fusão BCR-ABL da LMC⁹⁵.

Cancro pancreático. Apenas o erlotinib está autorizado neste tipo de cancro em estado avançado, sendo associado à gemcitabina⁹⁶. Tal como em muitos tipos de cancro, a descoberta da sobreexpressão de EGFR no cancro pancreático levou à investigação destes inibidores das TKs, embora em alguns estudos não tenha havido correlação entre a sobreexpressão deste recetor e o estado do tumor.

Tumor neuroendócrino do pâncreas (ETNEp). Este tipo de tumor tem origem nas células endócrinas (produtoras de hormonas) do pâncreas. Pode ocorrer produção exagerada de hormonas ou pelo contrário, não existir a sua produção. Este tumor difere do cancro pancreático que tem origem nas células exócrinas do pâncreas e é mais frequente que este. O sunitinib é o único ITK autorizado nesta patologia oncológica⁹⁷.

Carcinoma do coloretal (CRC). Atualmente em Portugal o tratamento deste carcinoma é baseado no protocolo FOLFIRI ou FOLFOX em combinação com anticorpos monoclonais. Em fevereiro deste ano, a FDA aprovou um ITK para o tratamento deste carcinoma metastático, o regorafenib^{56,98}, pelo que é mais um tratamento possível, quanto os atuais tratamentos não resultam. Existem outros ITKs a serem alvo de estudo. Por exemplo, um estudo de *Weickhardt* (2012) demonstrou que a combinação do cetuximab (anticorpo monoclonal atualmente utilizado neste carcinoma) com o erlotinib (fármaco com indicação para o CPCNP) é uma potencial estratégia uma vez que ambos aumentam a inibição da via sinalizadora do EGF⁹⁹. O vandetanib associado à capecitabina e oxaliplatina foi alvo de estudo demonstrando resultado positivo¹⁰⁰. Um novo fármaco ITK que tem sido alvo de estudo é o brivanib em combinação com cetuximab¹⁰¹ ou cetuximab e irinotecano¹⁰², demonstrando resultados promissores quando a terapia anterior falha.

Artrite reumatóide (AR). O facto de se ter descoberto que a inibição da família JAK resultaria no bloqueio da sinalização de inúmeras citocinas que são responsáveis pela ativação, proliferação e função de linfócitos, sendo assim possível a modulação da resposta imune, levou à investigação de inibidores com especificidade para esta família de TKs. Deste modo, o tofacitinib¹⁰³⁻¹⁰⁶, um dos ITKs em investigação para a AR foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento desta patologia em monoterapia ou em combinação com metotrexato. Um fármaco também em investigação que tem apresentado alguns benefícios em doentes com AR foi o fostamatinib (R788)¹⁰⁷.

Novas possíveis indicações terapêuticas

O tofacitinib, já aprovado para o tratamento da AR, está também a ser alvo de estudos para o tratamento tópico da psoríase¹⁰⁸ e da síndrome do olho seco^{109,110}, graças ao seu efeito imunomodulador. Também se têm realizado estudos com o roxutinib, com resultados positivos no tratamento da psoríase¹¹¹.

A mastocitose sistémica que se caracteriza por acúmulo de mastócitos em vários órgãos também foi alvo de investigação envolvendo ITKs, tendo o midostaurin apresentado eficácia clínica¹¹². A hipertensão pulmonar em doentes com grave comprometimento hemodinâmico também é uma possível indicação terapêutica dos ITKs, nomeadamente do imatinib, o qual originou uma melhoria clínica significativa dos doentes em dois ensaios clínicos^{113,114}.

Ao nível da terapêutica oncológica, encontram-se, ainda, em investigação ITKs que apresentam resultados positivos ao nível do melanoma metastático¹¹⁵⁻¹¹⁹, no neuroblastoma refratário¹²⁰, no carcinoma da próstata metastático^{89,121-123}, na leucemia mielóide aguda¹⁰⁵⁻¹¹² leucemia linfocítica crónica¹³²⁻¹³⁸, carcinoma gástrico¹³⁹⁻¹⁴⁴, cancro do trato biliar^{145,146} mesotelioma pleural maligno¹⁴⁷, glioblastoma¹⁴⁸, carcinoma adenóide cístico¹⁴⁹, cancro do ovário recorrente^{150,151}, e em vários tipos de sarcomas dos tecidos moles¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Tabela 3. Inibidores das tirosinacinasas utilizados na terapêutica farmacológica, os seus alvos moleculares e indicações terapêuticas autorizadas¹²⁻¹⁴. A informação contida desta tabela foi retirada da base de dados do INFARMED, EMA e FDA, à exceção dos fármacos especificamente referenciados.

Fármaco ITK	Alvo molecular	Indicações terapêuticas
AXITINIB	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none">Tratamento do CCR avançado em doentes adultos, após falha do tratamento prévio com sunitinib ou uma citocina.
BOSUTINIB	BCR-ABL, SRC	<ul style="list-style-type: none">Tratamento de LMC positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph) em fase crónica, acelerada ou blástica em doentes adultos após resistência ou intolerância ao tratamento anterior.
CABOZANTINIB	RET, MET, VEGFR-1,-2,-3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, TIE-2.	<ul style="list-style-type: none">Carcinoma medular da tiroide metastático, progressivo
CRIZOTINIB	ALK, MET, RON	<ul style="list-style-type: none">Tratamento de CPCNP avançado, cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo.
DASATINIB	BCR-ABL, SRC, KIT, PDGFR-β, EPHA2	<ul style="list-style-type: none">Tratamento de CML, Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica em novos adultos diagnosticados e em adultos com resistência ou intolerância ao tratamento anterior (incluindo imatinib);Tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ em adultos com resistência ou intolerância ao tratamento anterior.

ERLOTINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de 1ª linha do CPCNP localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), na manutenção da doença que não progrida após 4 ciclos de quimioterapia de 1ª linha baseada em platina ou após falha de pelo menos um regime de quimioterapia; • Tratamento de cancro pancreático metastático com gencitabina.
GEFITINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático.
ICOTINIB¹⁵⁵	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Autorizado pela State Food and Drug Administration of China (SFDA) no tratamento do CPCNP avançado.
IMATINIB	BCR-ABL, PDGFR- α , PDGFR- β , KIT, DDR1 e DDR2, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de adultos com dermatofibrossarcoma <i>protuberans</i> não ressecionáveis (DFSP) e doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia; • Tratamento do TEGI, KIT-positivo metastáticos e/ou irressecáveis; • Tratamento de adultos com síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica com rearranjo FIP1L1-PDGFR; • Tratamento de LMC, Ph+ em adultos e pediátricos, para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de 1ª linha ou após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica; • Tratamento de adultos com síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas (SMD/DMP) associadas com rearranjos do gene do PDGFR; • Tratamento da LLA, Ph+ integrado com quimioterapia ou em doentes recorrentes ou refratários à quimioterapia.
LAPATINIB	EGFR, HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com capecitabina de CM avançado ou metastático com sobreexpressão de HER2 e que tenham recebido terapia prévia com antraciclina, taxanos e trastuzumab; • Tratamento com um inibidor da aromatase no CM metastático com sobreexpressão de HER2 em mulheres pós-menopáusicas.
NILOTINIB	BCR-ABL, PDGFR, KIT, CSF-1R, DDR1	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de LMC, Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada.
PAZOPANIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- α , PDGFR- β , (FGFR)-1,3, KIT, LCK, ITK, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de 1ª linha CCR avançado e em doentes previamente tratados com citocinas em doença avançada; • Tratamento do STM, cujos doentes tenham recebido anteriormente quimioterapia ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo)adjuvante.

PONATINIB	Famílias: VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH e SRC. KIT, RET, TIE2 e FLT3; BCR-ABL (incluindo a mutação T315I).	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de adultos com LMC, Ph+ em fase crónica, fase blástica ou fase acelerada, que sejam intolerantes ou resistentes à terapêutica anterior com outros ITKs; • Tratamento de adultos com LLA, Ph+, que sejam intolerantes ou resistências à terapêutica anterior com outros ITKs.
REGORAFENIB	RET, (VEGFR)- 1,-3, KIT, (PDGFR)- α e β , , (FGFR)-1-2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAFV600E , SAPK2, PTK5, e ABL	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do carcinoma do coloretal (CRC) metastático, em doentes previamente tratados com fluoropirimidina, oxaplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF ou, se estiver presente o gene KRAS <i>wild type</i> terapia anti-EGFR; • Tratamento do TEGI, em doentes previamente tratados com imatinib ou sunitinib.
RUXOLITINIB	JAK 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com MF, PV ou TE.
SORAFENIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- β , FLT3, KIT, RET, c-RAF	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CHC; • Tratamento do CCR avançado após falha prévia do tratamento com interferão-alfa ou interleucina-2 ou que não são considerados elegíveis para esses tratamentos.
SUNITINIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- α , PDGFR- β , KIT, FLT3, CSF-1R, RET	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CCR avançado ou metastático; • Tratamento do TEGI após progressão da doença ou intolerância ao imatinib; • Tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença.
TOFACITINIB	JAK	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da Artrite Reumatóide (AR) moderada a severa em cujos doentes sejam intolerantes ou que tenham uma resposta inadequada ao metotrexato. Pode ser usado em monoterapia ou associado a outros DMARD não-biológicos.
VANDETANIB	VEGFR-2, EGFR, RET	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CMT progressiva ou sintomática localmente avançada ou metastática.

Abreviaturas:

Alvo molecular - ALK, cinase do linfoma anaplásico; BCR-ABL, proteína resultante da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl) e 22 (BCR); CSF-1R, recetor do fator estimulador de colónias 1, membro da família PDGFR; DDR1, recetor do domínio discoidina 1; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; EPHA2, recetor efrina tipo A2; FLT3, membro da família PDGFR; FGFR, recetor do fator de crescimento fibroblástico; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2, membro da família EGFR; ITK, membro da família TEC; KIT, recetor do fator das células estaminais, membro da família PDGFR; JAK, janus cinase; LCK, membro da família SCR; MET, recetor do fator de crescimento hepatocitário (HGFR); PDGFR, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; c-RAF, serina-treonina cinase; RET, proteína *rearranged during transformation*; RON, membro da família MET; SRC, *sarcoma*; VEGFR, recetor do fator de crescimento endotelial vascular.

Indicações terapêuticas - AR, artrite reumatóide; CCR, carcinoma das células renais; CHC, carcinoma hepatocelular; CM, carcinoma mamário; CMT, carcinoma medular da tiroide; CPCNP, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; CRC, carcinoma coloretal; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; MF, mielofibrose primária; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia essencial; TEGI, tumor do estroma gastrointestinal.

Tabela 4. Potenciais indicações terapêuticas em investigação de inibidores das tirosinacinasas já autorizados no mercado.

Fármaco ITK	Potenciais indicações terapêuticas
AXITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP em combinação com paclitaxel/carboplatina¹⁵⁶; • CT avançado¹⁵⁷; • Melanoma metastático¹¹⁵.
BOSUTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CM avançado ou metastático em doentes pré-tratados com quimioterapia¹⁵⁸.
CABOZANTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma da próstata metastático resistente à castração (CPRC), particularmente em doentes com metástases ósseas^{89,123}.
CRIZOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Subgrupo do adenocarcinoma esófago-gástrico¹⁵⁹.
DASATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CPRC em monoterapia¹²¹ ou em combinação com docetaxel¹²²; • Doença do enxerto contra hospedeiro, crónica esclerótica, resistente ou intolerante ao imatinib¹⁶⁰; • Leucemia linfocítica crónica (LLC)¹³²; • Melanoma metastático em combinação com dacarbazina¹¹⁶; • TEGl avançado¹⁶¹.
ERLOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CRC avançado em combinação com cetuximab⁹⁹; • CPCNP em combinação intercalada com docetaxel¹⁶² ou com enzastaurin¹⁶³; • Cancro do trato biliar metastático, irressecável em combinação com gencitabina/oxiplatina¹⁴⁵; • Ambos EGFR ITKs (erlotinib e gefitinib) apresentam vantagem clínica no tratamento de metástases do sistema nervoso central (SNC) provenientes do avanço do CPCNP em presença de mutações no EGFR ou em casos de desconhecimento de mutações neste recetor em relação à quimioterapia^{164,165}, mas o erlotinib é mais eficaz que o gefitinib, principalmente nas metástases leptomeningeas¹⁶⁶.
GEFITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento neoadjuvante no carcinoma agressivo das células escamosas da cabeça e do pescoço¹⁶⁷; • CM avançado ou metastático em combinação com trastuzumab e docetaxel¹⁶⁸.
IMATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma adenóide cístico localmente avançado e metastático das glândulas salivares em combinação com cisplatina¹⁴⁹; • Carcinomas ABL/BCR+ em combinação com flavopirinol¹⁶⁹; • Doença do enxerto contra o hospedeiro, crónica esclerótica¹⁷⁰; • Doença intersticial pulmonar associada a esclerose sistémica (em baixa dosagem)¹⁷¹ • Fibromatose (tumor desmóide) refratário ou em terapia neoadjuvante em tumores irressecáveis^{172,173}; • Hipertensão pulmonar apenas em doentes em estadio avançado e com comprometimento hemodinâmico muito grave^{113,114}; • LLC em combinação com clorambucil¹³³; • Melanoma metastático em doentes com mutações em c-KIT¹¹⁷.

LAPATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma gástrico localmente avançado ou metastático em combinação com capecitabina¹³⁹; • CM em doentes pré-tratados com metástases viscerais e cerebrais e também em doentes idosos¹⁷⁴; em combinação com quimioterapia e trastuzumab¹⁷⁵; em combinação com trastuzumab no CM detetado precocemente¹⁷⁶; em combinação com vacina do cancro baseado no HER2 no CM com sobreexpressão de HER2 quando refratária ao trastuzumab¹⁷⁷.
NILOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • TEGI avançado^{147,180}. Estudos mais recentes referem maior benefício no TEGI com mutações no exão 17¹⁸¹.
PAZOPANIB	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP^{182,183}; • CT metastático¹⁸⁴.
REGORAFENIB	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado¹⁸⁵; • CHC avançado⁷⁵;
RUXOLITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento tópico da psoríase¹¹¹.
SORAFENIB	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado em combinação com everolimus¹⁸⁶ ou com bevacizumab¹⁸⁷; • Cancro gástrico avançado em combinação com capecitabina/cisplatina¹⁴⁰ ou docetaxel/cisplatina¹⁴¹, embora sejam necessários mais estudos; • CM avançado ou metastático em combinação com capecitabina¹⁸⁸; • CPCNP em combinação com erlotinib^{189,190}; • CPT^{90,91} e CMT¹⁹¹; • Carcinoma do trato biliar avançado em combinação com gencitabina¹⁴⁶; • Leucemia mieloide aguda (LMA), no entanto com respostas transitórias¹²⁴ e LMA FLT3+, antes e após transplante alogénico de células estaminais¹²⁵; • TEGI avançado^{192,193}.
SUNITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CCR em combinação com everolimus¹⁹⁴; • Cancro do ovário resistente à platina¹⁵⁰; • CMT metastática e CT diferenciado¹⁹⁵; • CPCNP refratário em monoterapia¹⁹⁶ e em combinação com erlotinib¹⁹⁷; • Liposarcomas e leiomiiossarcomas⁹⁴; • Em combinação com pemetrexedo¹⁹⁸ ou com enzastaurin¹⁶³ em tumores sólidos.
TOFACITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome do olho seco - tratamento tópico^{109, 110}.
VANDETANIB	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira linha do CRC em combinação com capecitabina e oxaliplatina¹⁰⁰; • Glioblastoma em novos doentes diagnosticados em combinação com radioterapia e temozolomida¹⁴⁸.

Abreviaturas: CCR, carcinoma das células renais; CHC, carcinoma hepatocelular; CM, carcinoma mamário; CMT, carcinoma medular da tiroide; CPCNP, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; CPRC, carcinoma da próstata resistente à castração; CPT, carcinoma papilar da tiroide; CT, carcinoma da tiroide; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; MF, mielofibrose primária; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia essencial; TEGI, tumor do estroma gastrointestinal.

Tabela 5. Inibidores das tirosinacinas que se encontram atualmente em fase de investigação.

ITK em investigação	Alvo molecular	Potenciais indicações terapêuticas
AC220	FLT3, KIT	<ul style="list-style-type: none"> LMA¹²⁶.
AFATINIB (BIBW 2992)	Família EGFR	<ul style="list-style-type: none"> CM metastático HER2+¹⁹⁹ após tratamento com trastuzumab²⁰⁰; CPCNP metastático, especialmente em mutações nos EGFR (especialmente deleção 19 ou L858R)⁴¹ ou quando o tratamento com outros EGFR-TKIs tenha falhado nas 12 últimas semanas^{42,43}.
APATINIB (YN968D1)	VEGFR-2	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma gástrico¹⁴².
BAFETINIB (INNO-406)	BCR-ABL, LYN	<ul style="list-style-type: none"> LLC refratária/recidivante¹³⁴.
BMS-599626 (AC480)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²⁰¹. CHC em estadio avançado, irressecável^{72,74};
BRIVANIB	FGFR, (VEGFR)-1-2	<ul style="list-style-type: none"> CRC avançado em combinação com irinotecano e cetuximab¹⁰² ou apenas cetuximab¹⁰¹; STM²⁰². CCR avançado²⁰³;
CEDIRANIB (AZD2171)	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP em combinação com pemetrexedo⁴⁴; Cancro gástrico avançado em combinação com cisplatina e capecitabina¹⁴³; LMA²⁰⁴; Mesotelioma pleural maligno¹⁴⁷; Sarcoma alveolar de partes moles^{152,153}.
DACOMITINIB (PF-299804)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP^{45,46}.
DOVITINIB (TKI258)	(FGFR)-1-3, (VEGFR)-1-3, PDGFR-β	<ul style="list-style-type: none"> CCR avançado^{66,67}; Melanoma avançado, contudo os estudos realizados revelaram um benefício limitado¹¹⁸.
FOSTAMATINIB (R788) - prófarmaco	SYK	<ul style="list-style-type: none"> Alguns evidência benéfica em doentes com AR refratária com níveis de proteína C-reativa elevados¹⁰⁷; Linfoma não-Hodgkin e LLC¹³⁵.
IBRUTINIB (PCI-32765)	BTK	<ul style="list-style-type: none"> Malignidades das células B refratárias²⁰⁵, nomeadamente na LLC e linfoma linfocítico pequeno^{137,138}.
ICOTINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP⁴⁷.
LENVATINIB (E7080)	(VEGFR)-1-2, FGFR-1, PDGFR-β, KIT	<ul style="list-style-type: none"> CCR avançado¹¹⁹; Melanoma avançado¹¹⁹.

LESTAURTINIB (CEP-701)	(JAK)-2-3, TRK, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • LMA^{120,127}; • Neuroblastoma refratário em doentes pediátricos¹²⁰.
LINIFANIB (ABT-869)	(VEGFR)-1-2, PDGFR-β, CSF-1R, KIT, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • CCR, após falha da terapêutica com sunitinib²⁰⁶; • CPCNP como 2^a e 3^a linha^{48,49}; • LMA refratária em combinação com citarabina¹²⁸.
MASITINIB (AB1010)	KIT, PDGFR-α, PDGFR-β, LYN, FGFR-3	<ul style="list-style-type: none"> • TEGI avançado²⁰⁷; • Autorizado pela EMA (2008) para tratamento de grau 2 e 3 de mastocitose em caninos²⁰⁸.
MIDOSTAURIN (PKC412)	FLT3, KIT, PDGFR, VEGFR-2	<ul style="list-style-type: none"> • LMA em monoterapia^{129,130} e em combinação com quimioterapia <i>standard</i> (daunorubicina e citarabina) em novos doentes diagnosticados¹³¹; • Mastocitose sistémica¹¹².
MOTESANIB (AMG 706)	(VEGFR)-1-3, PDGFR, KIT, RET	<ul style="list-style-type: none"> • CT diferenciado²⁰⁹ e CMT²¹⁰; • TEGI avançado resistente ao imatinib e ao sunitinib^{211,212}.
NERATINIB (HKI-272)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> • CM metastático HER2+ em monoterapia²¹³ e em combinação com paclitaxel²¹⁴, vinorelbina²¹⁵ ou transtuzumab²¹⁶.
NINTEDANIB (BIBF 1120)	PDGFR-α, PDGFR-β, (VEGFR)-1-3, (FGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP em monoterapia e em combinação com o perimetrexedo⁵⁰; • Cancro do ovário recorrente¹⁵¹; • Fibrose pulmonar idiopática²¹⁷.
OSI-930	KIT, (VEGFR)-1-2, CSF-1R, LCK	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²¹⁸.
PACRITINIB (SB1518)	(JAK)-1-3, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma recidivante²¹⁹; • Mielofibrose^{220,221}.
PF-00562271	FAK	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²²².
SARACATINIB (AZD0520)	SRC, BCR-ABL, LCK, YES1	<ul style="list-style-type: none"> • Doença óssea metastática²²³.
SAR302503 (TG101348)	JAK 2	<ul style="list-style-type: none"> • Mielofibrose²²⁴.
TANDUTINIB	FLT-3, PDGFR, KIT, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> • CPCR com metástases ósseas²²⁵.
TAK-285	EGFR; HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²²⁶.
TELATINIB (Bay-579352)	(VEGFR)-2-3, PDGFR, KIT	<ul style="list-style-type: none"> • Cancro gástrico avançado em combinação com capecitabina e cisplatina¹⁴⁴.

TIVANTINIB (ARQ 197)	MET	<ul style="list-style-type: none"> • CHC avançado^{78,77}; • CPCNP em combinação com erlotinib^{51,52}; • Sarcoma das células claras e sarcoma alveolar de partes moles¹⁵⁴.
TIVOZANIB (AV-951)	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado^{68,69}.
TSU-68	VEGFR-2, PDGFR- β , FGFR	<ul style="list-style-type: none"> • CHC avançado em doentes pré-tratados²²⁷.
VATALANIB (PTK787/ZK 222584)	(VEGFR)-1-3, PDGFR- α , KIT	<ul style="list-style-type: none"> • TEGl resistente ao imatinib e ao sunitinib^{228,229}.

Abreviaturas:

Alvo molecular - ABL, tirosinacina Abelson; ALK, cinase do linfoma anaplásico; BCR-ABL, proteína resultante da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl) e 22 (BCR); BRAF, gene codificador da proteína c-RAF; CSF-1R, recetor do fator estimulador de colónias 1, membro da família PDGFR; DDR1, recetor do domínio discoidina 1; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; EPHA2, recetor efrina tipo A2; EPHB4, recetor efrina tipo B4; FAK, cinase de adesão focal; FLT3, membro da família PDGFR; FGFR, recetor do fator de crescimento fibroblástico; HER2, HER4, recetores do fator de crescimento epidermal humano 2 e 4 respetivamente, membros da família EGFR; ITK, membro da família TEC; JAK, cinase associada a Janus; KIT, membro da família PDGFR; LYN, membro da família SRC; LCK, membro da família SRC; MET, recetor do fator de crescimento hepatocitário (HGF); PDGFR, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; c-RAF, serina-treonina cinase; RET, proteína *rearranged during transformation*; RON, membro da família MET; SRC, *sarcoma*; SYK, tirosinacina do baço; TIE, tirosinacinas com domínios homólogos Ig e EGF; VEGFR, recetor do fator de crescimento endotelial vascular; YES1, membro da família SRC.

Indicações terapêuticas - AR, artrite reumatóide; CCR, carcinoma das células renais; CHC, carcinoma hepatocelular; CM, carcinoma mamário; CMT, carcinoma medular da tiroide; CPCNP, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; CPRC, carcinoma da próstata resistente à castração; CPT, carcinoma papilar da tiroide; CRC, carcinoma coloretal; CT, carcinoma da tiroide; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; MF, mielofibrose primária; PV, policitemia vera; STM, sarcoma dos tecidos moles; TE, trombocitopenia essencial; TEGI, tumor do estroma gastrointestinal.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A pesquisa bibliográfica originou num grande número de resultados (929 publicações), pelo que durante a seleção das publicações a incluir pode ter-se excluído publicações que continham ITKs em investigação, constituindo esta uma limitação. Por outro lado esta classe farmacológica encontra-se em constante evolução, pelo que durante o estudo novos ITKs foram aprovados, de modo que o trabalho desenvolvido foi sofrendo diversas atualizações e deste modo uma das limitações foi o espaço de tempo de pesquisa. Provavelmente, atualmente existem outras moléculas ITKs em investigação que não foram encontrados nas publicações entre agosto de 2011 e julho de 2012.

5. Conclusões

Desde do início da pesquisa bibliográfica (agosto de 2012) foram autorizados para introdução no mercado 5 ITKs pela FDA (bosutinib, cabozantinib, tofacitinib, regorafenib e ponatinib) e 4 ITKs pela EMA (ruxolitinib, axitinib, crizotinib e bosutinib), revelando a contínua e muito significativa evolução desta classe farmacológica.

As TKs constituem um importante alvo terapêutico devido ao facto de inúmeras patologias estarem associadas a mutações ao nível destas enzimas. Existem atualmente no mercado farmacêutico nacional e/ou internacional ITKs com ação em diversas patologias do foro oncológico: LMC, LLA, CPCNP, TEGI, CM, CCR, CRC, CHC, MF, PV, TE, CT, STM, TNEp, cancro pancreático e síndrome hipereosinofílica. Existem muitos princípios ativos em investigação neste tipo de patologias, tanto para combater as resistências que se têm vindo a verificar a estes fármacos, como também para doentes que apresentem outro tipo de mutações das TKs.

O melanoma, o cancro da próstata, a leucemia mielóide aguda, a leucemia linfocítica crónica, o cancro do trato biliar, o cancro gástrico, o neuroblastoma, o glioblastoma e vários tipos de sarcomas de tecidos moles são as principais patologias em investigação para potenciais indicações terapêuticas dos ITKs. Outras patologias não-oncológicas, como as doenças autoimunes também têm sido alvo de investigação de tratamento com ITKs e atualmente encontra-se aprovado um ITK para o tratamento da AR, prevendo-se a futura indicação terapêutica desta recente classe farmacológica para o tratamento da psoríase.

Ainda é necessário um maior conhecimento nesta área, pois existe uma grande variedade de TKs e nem todas se encontram estudadas, pelo que outros potenciais alvos terapêuticos poderão vir a ser descobertos no futuro. As TKs constituem, deste modo, um promissor alvo terapêutico, o que torna os ITKs uma classe farmacológica com grande potencial clínico.

6. Referências Bibliográficas

1. Pullamsetti SS, Schermuly RT. Receptores Tirosina-Quinase na Hipertensão Pulmonar. *PVRI Review*. 2009;1:18-22.
2. Arora A, Scholar EM. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):971-9.
3. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14.
4. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*. 2000;19(49):5548-57.
5. Choura M, Rebaï A. Receptor tyrosine kinases: from biology to pathology. *J Recept Signal Transduct Res*. 2011;31(6):387-94.
6. Alberts B, Bray D, Johnson A, et al. *Fundamentos da Biologia Molecular*. 2nd ed. Artmed Editora, editor. São Paulo, Brasil; 2002. p. 517-8.
7. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer. *Int. J. Med. Sci*. 2004;1(2):101-15.
8. Musumeci F, Schenone S, Brullo C, Botta M. An update on dual Src/Abl inhibitors. *Future Med Chem*. 2012;4(6):799-822.
9. Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. *Arch Toxicol*. 2012;86(1):1-12.
10. Opdam FL, Guchelaar H-J, Beijen JH, Schellens JHM. Lapatinib for Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2012;17:536-42.
11. Socinski M. Multitargeted receptor tyrosine kinase inhibition: an antiangiogenic strategy in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd; 2011;37(8):611-7.
12. Vázquez S, León L, Fernández O, Lázaro M, Grande E, Aparicio L. Sunitinib: the first to arrive at first-line metastatic renal cell carcinoma. *Adv Ther*. 2012;29(3):202-17.

13. Giaccone G, Wang Y. Strategies for Overcoming Resistance to EGFR Family Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Tre.* 2011;37(6):456-64.
14. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED. INFOMED [Internet]. [acedido a 31 de maio de2013]. Disponível em :<http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
15. European Medicines Agency [Internet]. [acedido a 31 de maio de2013]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. Food and Drug Administration - Drug Information [Internet]. [acedido a 31 de maio de 2013]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
17. Eiring AM, Khorashad JS, Morley K, Deininger MW. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. *BMC medicine.* BioMed Central Ltd; 2011;9(1):99.
18. Breccia M, Alimena G. The significance of early, major and stable molecular responses in chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(2):135-43.
19. Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, et al. Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci.* 2011;102(11):2058-64.
20. Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer.* 2012;118(1):118-26.
21. Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia.* 2012(26):6.
22. Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol.* 2012;95(4):409-19.
23. Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, Gallagher NJ, Jootar S, Powell BL et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(5):907-14.
24. Resumo das Caraterísticas do Medicamento (RCM). Bosutinib (Bosulif) [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 31 de maio de2013]. Disponível em:: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf
25. Full Prescribing Information. Ponatinib (Iclusing) [Internet]. Food and Drug Administration. [acedido a 31 de maio de2013]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203469lbl.pdf
26. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J et al. Initial findings from the PACE trial: a pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph + ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *ASH Annu Meet Abstr.* 2011;118:109.
27. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, Deininger M, Shah N, Flinn IW, et al. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2010;116:Abstract 210.
28. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. Role of tyrosine kinase inhibitors in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(3):187-94.
29. Resumo das Caraterísticas de Medicamentos (RCM). Imatinib (Glivec) [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2012 Nov 16]. p. 1-191. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
30. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;118(25):6521-8.

31. Heigener DF, Wu Y-L, Van Zandwijk N, Mali P, Horwood K, Reck M. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2011;74(2):274-9.
32. Pallis AG, Voutsina A, Kentepozidis N, Giassas S, Papakotoulas P, Agelaki S, et al. A phase II trial of erlotinib as front-line treatment in clinically selected patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. Elsevier; 2012;13(2):129-35.
33. Wu Y-L, Kim J-H, Park K, Zaatar A, Klingelschmitt G, Ng C. Efficacy and safety of maintenance erlotinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer: a subanalysis of the phase III, randomized SATURN study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(2):339-45.
34. Kobayashi T, Koizumi T, Agatsuma T, Yasuo M, Tsushima K, Kubo K, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(5):1241-6.
35. Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H et al. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(9):842-52.
36. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti G V, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2011;47(15):2331-40.
37. Deng J, Fang WJ, Zhang XC, Wu DP, Fang HM, Chen J, Qian J, Mou HB, Chu BB, Xu N TL. Phase II trial of gefitinib in pretreated Chinese women with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2012;29(2):595-9.
38. Oh I-J, Ban H-J, Kim K-S, Kim Y-C. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(1):121-7.
39. Curran M. Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2012;72(1):99-107.
40. Matsuura S, Inui N, Ozawa Y, Nakamura Y, Toyoshima M, Yasuda K, et al. Phase II study of erlotinib as third-line monotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(8):959-63.
41. Yang JC-H, Shih J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-HI, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2012;13(5):539-48.
42. Miller V, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2012;13(5):528-38.
43. Murakami H, Tamura T, Takahashi T, Nokihara H, Naito T, Nakamura Y, et al. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):891-9.
44. Gadgeel SM, Wozniak A, Edelman MJ et al. Cediranib, a VEGF receptor 1, 2, and 3 inhibitor, and pemetrexed in patients (pts) with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2009;29(15S):Abstract e19007.
45. Ramalingam S, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios C. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3337-44.
46. Mok T, Spigel DR PK et al. Efficacy and safety of PF-00299804 (PF299), an oral, irreversible, pan-human epidermal growth factor receptor (pan-HER) tyrosine kinase inhibitor (TKI), as firstline treatment (tx) of selected patients (pts) with advanced (adv) non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*. 2010;28(15 suppl):Abstract 7537.
47. Zhao Q, Shentu J, Xu N, Zhou J, Yang G, Yao Y, et al. Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2011;73(2):195-202.

48. Tan E-H, Goss GD, Salgia R, Besse B. Phase 2 Trial of Linifanib (ABT-869) in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):5-7.
49. E. Tan, R. Salgia, B. Besse, G. Goss, D. R. Gandara, N. Hanna, J. Steinberg, J. Steinberg, J. Qian DMC. ABT-869 in non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):Abstract 8074.
50. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, Stopfer P, Gyorffy S, Hanna N. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2010;16(10):2881-9.
51. Schiller JH, Akerley WL, Brugger W et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung ca. *J Clin Oncol.* 2010;28(18S):Abstract LBA 7502.
52. Sequist L V, Von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3307-15.
53. Blay J-Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev.* Elsevier Ltd; 2011;37(5):373-84.
54. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1074-80.
55. George S von MM, Heinrich MC et al. A multicenter phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST), after therapy with imatinib (IM) and sunitinib (SU). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):Abstract 10007.
56. Full Prescribing Information. Regorafenib (Stivarga) [Internet]. Food and Drug Administration. [acedidoa a 31 de maio de 2013]. p. 1-22. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf
57. Sachdev JC, Jahanzeb M. Blockade of the HER family of receptors in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* Elsevier; 2012;12(1):19-29.
58. Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Militello L, Torrisi E, Russo AE et al. Lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: a single institution experience. *Tumori.* 2012;98(1):33-8.
59. Gajria D, Gonzalez J, Feigin K, Patil S, Chen C, Theodoulou M, Drullinsky P, D'Andrea G, Lake D, Norton L, Hudis CA TT. Phase II trial of a novel capecitabine dosing schedule in combination with lapatinib for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):111-6.
60. Galsky MD, Von Hoff DD, Neubauer M, Anderson T, Fleming M, Nagarwala Y, et al. Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with HER2-amplified solid tumors. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):695-701.
61. Albiges L, Salem M, Rini B EB. Vascular endothelial growth factor-targeted therapies in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(4):813-33.
62. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4462-8.
63. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2010;28(3):475-80.
64. Mancuso A, Di Paola ED, Leone A, Catalano A, Calabrò F, Cerbone L, et al. Phase II escalation study of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who have been previously treated with anti-angiogenic treatment. *BJU int.* 2012;109(2):200-6.
65. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.

66. Angevin E, Grunwald V RA et al: A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 4551.
67. Angevin E, Lopez J, Pande A et al. TKI258 (dovitinib lactate) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients refractory to approved targeted therapies: A phase I/II dose finding and biomarker study. *J Clin Oncol.* 2009;27:Abstract 3563.
68. Eskens F a LM, De Jonge MJ a, Bhargava P, Isoe T, Cotreau MM, Esteves B, et al. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7156-63.
69. Nosov D, Bhargava P EW et al. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 4550.
70. Chan SL, Yeo W. Targeted therapy of hepatocellular carcinoma: present and future. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(5):862-72.
71. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1122-9.
72. Park J-W, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1973-83.
73. J. L. Raoul, R. S. Finn, Y. K. Kang, J. W. Park, R. Harris, V. Coric, M. Donica IW. An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2009;25(15s):Abstract 4577.
74. Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudelet C, Manekas D PJ. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2090-8.
75. Bolondi L, Tak WY, Gasbarrini A et al. Phase II Safety Study of the Oral Multikinase Inhibitor Regorafenib (BAY 73-4506) as Second-line Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47:S464.
76. Gao J, Inagaki Y, Song P, Qu X, Kokudo N, Tang W. Targeting c-Met as a promising strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res. Elsevier Ltd;* 2012;65(1):23-30.
77. Adjei A a, Schwartz B, Garmey E. Early clinical development of ARQ 197, a selective, non-ATP-competitive inhibitor targeting MET tyrosine kinase for the treatment of advanced cancers. *Oncologist.* 2011;16(6):788-99.
78. P. Zucali, A. Santoro, C. Rodriguez-Lope, M. Simonelli, L. H. Camacho, N. N. Senzer, L. Bolondi, M. Lamar, G. Abbadessa BES. Final results from ARQ 197-114: A phase Ib safety trial evaluating ARQ 197 in cirrhotic patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2010;28:Abstract 4137.
79. Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood rev. Elsevier Ltd;* 2011;25(5):229-37.
80. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Al. E. A Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:799-807.
81. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1455-7.
82. Shi JG, Chen X, McGee RF, Landman RR, Emm T, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1644-54.
83. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas D a, Kadia T, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood.* 2012;120(6):1202-9.
84. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):10-8.
85. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Colaci M, Santarpia L, et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(2):97-104.
86. Langmuir PB, Yver A. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Clin Pharmacol Ther. Nature Publishing Group;* 2012;91(1):71-80.

87. Full Prescribing Information. Cabozantinib (Cometriq) [Internet]. Food and Drug Administration. [cited 2013 May 31]. p. 1-24. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203756lbl.pdf
88. Kurzrock R, Cohen EE SS et al. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer (MTC) patients (pts) in a phase I study of XL-184 (BMS 907351), an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. *J Clin Oncol.* 2010;28(suppl):Abstract 5502.
89. Hussain M. , Smith M. R. , Sweeney C., Corn P. G. , Elfiky A., Gordon M. S. , Haas N. B. , Harzstark A. L. KR et al. Cabozantinib (XL184) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):Abstract 4516.
90. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4714-9.
91. Kloos RT, Ringel MD, Knopp M V, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1675-84.
92. Riedel RF. Systemic therapy for advanced soft tissue sarcomas: highlighting novel therapies and treatment approaches. *Cancer.* 2012;118(6):1474-85.
93. Schöffski P. Pazopanib in the treatment of soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(6):711-23.
94. Tariq Mahmood S, Agresta S, Vigil CE, Zhao X, Han G, D'Amato G, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer.* 2011;129(8):1963-9.
95. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert rev hematol.* 2012;5(3):275-89; quiz 290.
96. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960-6.
97. Raymond E, Hammel P, Dreyer C, Maatescu C, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Targeted oncol.* 2012;7(2):117-25.
98. Strumberg D, Scheulen ME, Schultheis B, Richly H, Frost A, Büchert M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1722-7.
99. Weickhardt AJ, Price TJ, Chong G, GebSKI V, Pavlakis N, Johns TG, et al. Dual targeting of the epidermal growth factor receptor using the combination of cetuximab and erlotinib: preclinical evaluation and results of the phase II DUX study in chemotherapy-refractory, advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1505-12.
100. Cabebe EC, Fisher GA SB. A phase I trial of vandetanib combined with capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2012;30(3):1082-7.
101. Garrett CR, Siu LL, El-Khoueiry A, Buter J, Rocha-Lima CM, Marshall J, et al. Phase I dose-escalation study to determine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of brivanib alaninate in combination with full-dose cetuximab in patients with advanced gastrointestinal malignancies who have failed prior therapy. *British journal of cancer. Nature Publishing Group;* 2011;105(1):44-52.
102. Park YS, El-Khoueiry A, Cubillo A et al. A blinded placebo (P) controlled phase 1/2 dose escalation study (DES) of brivanib (B), an oral selective dual inhibitor of FGF and VEGF signaling, in combination with cetuximab (C) and irinotecan (I). *J Clin Oncol.* 2010;(suppl):Abstract e13552.
103. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C a, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
104. Fleischmann R, Cutolo Maurizio Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, Connell CA, et al. Phase 2B dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to DMARDs. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):617-29.

105. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA ZS. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413-6.
106. Full Prescribing Information. Tofacitinib (Xeljanz) [Internet]. Food and Drug Administration. [cited 2013 May 31]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203214s000lbl.pdf
107. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, DiCarlo J, White ML, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):337-45.
108. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, Chow VF-S, Clucas AT, Krueger JG, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2299-302.
109. Liew SHM, Nichols KK, Klamerus KJ, Li JZ, Zhang M, Foulks GN. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1328-35.
110. Huang J-F, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F, et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2012;119(7):e43-50.
111. Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):658-64.
112. Jason R Gotlib, Daniel J. DeAngelo, Tracy I. George, Christopher L. Corless, Andrea Linder, Cheryl Langford, Catherine Dutreix, Stefan H Gross ZN and TG. KIT inhibitor midostaurin exhibits a high rate of clinically meaningful and durable responses in advanced systemic mastocytosis: report of a fully accrued phase II trial. *Blood*. 2010;116:Abstract 316.
113. Hoepfer M, Barst RJ GN. Imatinib in pulmonary arterial hypertension, a randomized efficacy study (IMPRES). *Eur Respir J*. 2011;38.
114. Ghofrani H, Morrell NW, Hoepfer MM, Olschewski H, Peacock AJ, Barst RJ, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1171-7.
115. Fruehauf J, Lutzky J, McDermott D, Brown CK, Meric J-B, Rosbrook B, et al. Multicenter, phase II study of axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7462-9.
116. Algazi A, Weber J, Andrews S, Urbas P, Munster P, DeConti R, et al. Phase I clinical trial of the Src inhibitor dasatinib with dacarbazine in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(1):85-91.
117. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2904-9.
118. Kim KB, Chesney J, Robinson D, Gardner H, Shi MM, Kirkwood JM. Phase I/II and pharmacodynamic study of dovitinib (TKI258), an inhibitor of fibroblast growth factor receptors and VEGF receptors, in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7451-61.
119. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, Keesen M, Morrison R, Tait B, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1598-604.
120. Minturn JE, Evans AE, Villablanca JG, Yanik G a, Park JR, Shusterman S, et al. Phase I trial of lestaurtinib for children with refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy consortium study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(4):1057-65.
121. Yu EY, Wilding G, Posadas E, Gross M, Culine S, Massard C, et al. Phase II Study of Dasatinib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7421-8.

122. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: a phase I/II study (CA180086). *Cancer*. 2011;Abstract 177.
123. Hussain M, Smith A, Sweeney C et al. Phase II study of XL184 in a cohort of patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and measurable soft tissue disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(supl 7):Abstract 127.
124. A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, M. Andreef, S. Faderl, J. Wright, W. Zhang, M. Konopleva, S. Verstovsek, G. Borthakur JC. Phase I trial of intermittent administration of sorafenib (BAY 43-9006) for patients (pts) with refractory/relapsed acute myelogenous leukemia (AML). *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):Abstract 7018.
125. Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, Wanzel M, Teichler S, Chaturvedi A, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(26):6567-71.
126. Cortes J, Foran J, Ghirdaladze D et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase 1 AML study. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)*. 2009;114:Abstract 636.
127. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, Kell WJ, Agrawal S, Chopra R, et al. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;108(10):3262-70.
128. Wang E, Yee K, Koh L, Hogge D. Phase 1 trial of linifanib (ABT-869) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1543-51.
129. Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, Galinsky I, Estey E, Nimer SD, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*. 2005;105(1):54-60.
130. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, Fox E, Ehninger G, Feldman EJ, Schiller GJ, Klimek VM, Nimer SD, Gilliland DG, Dutreix C, Huntsman-Labed A, Virkus J GF. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4339-45.
131. Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, Cortes J, Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Huntsman-Labed A, Dutreix C, del Corral A GF. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;26(9):2061-8.
132. Amrein PC, Attar EC, Takvorian T, Hochberg E, Al. E. Phase II Study of Dasatinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2977-86.
133. Hebb J, Assouline S, Rousseau C, Desjardins P, Caplan S, Egorin MJ, et al. A phase I study of imatinib mesylate in combination with chlorambucil in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(3):643-51.
134. Kadia T DM, Kantarjian HM et al. A pilot phase II study of the Lyn kinase inhibitor bafetinib in patients with relapsed or refractory B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118:Abstract 2858.
135. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, Johnston PB, Vose JM, Lacasce A, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(13):2578-85.
136. Isfort S, Cramer P HM. Novel and emerging drugs for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(5):471-83.
137. O'Brien S, Burger JA, Blum KA et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 induces durable responses in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*. 2011;118:449:Abstract 983.
138. Burger JA, O'Brien S, Fowler N et al. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor, PCI-32765, is well tolerated and demonstrates promising clinical activity in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): an update on ongoing Phase 1 studies. *Blood*. 2010;116:32a.
139. Lenz H, Zhang W KA. Lapatinib + capecitabine in advanced gastric cancer: An open-label phase II study of non ERBB2-targeted disease. *Ann Oncol*. 2010;21:817.

140. Chul Kim, Jae-Lyun Lee, Yoon Hee Choi, Byung Woog Kang, Min-Hee Ryu, Heung Moon Chang, Tae Won Kim Y-KK. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs*. 2010;30(1):306-15.
141. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2947-51.
142. Li J, Qin S, Xu J, Guo WJ, Xiong JP, Bai Y, Sun G, Yang Y, Wang L, Xu N et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase, three-arm, placebocontrol study of apatinib as third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 4019.
143. Satoh T, Yamada Y, Muro K, Hayashi H, Shimada Y, Takahari D, Taku K, Nakajima TE, Shi X, Brown KH BN. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(2):439-46.
144. Alsina M, Ajani JA, Ko AH et al. Phase 2 Study of Telatinib in Combination with Capecitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced Cancer of the Stomach or Gastro-Esophageal Junction (Gej). *Ann Oncol*. 2010;21:229.
145. Lim HY Lee J, Chang H, Kim JS, Choi HJ, Lee MA et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable metastatic biliary tract carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract LBA4032.
146. Moehler MH, Schimanski CC, Kanzler S, Woerns S DU, Kolligs FT et al. A randomized, double-blind, multicenter phase II AIO trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemotherapy-naive advanced or metastatic biliary tract cancer: *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 4077.
147. Garland LL, Kari C, Wozniak A, Tsao AS, Al E. Phase II study of AZD2171 in patients with Malignant Pleural Mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol*. 2012;6(11):1938-45.
148. Drappatz J, Norden A, Wong E, Doherty L, Lafrankie D, Ciampa A, et al. Phase I study of vandetanib with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):85-90.
149. Ghosal N, Mais K, Shenjere P, Julyan P, Hastings D, Ward T, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(7):510-5.
150. Baumann KH, Bois A, Meier W, Rau J, Wimberger P, Sehouli J, et al. A phase II trial (AGO 2.11) in platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter trial with sunitinib (SU11248) to evaluate dosage, schedule, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor monother. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2265-71.
151. Ledermann J a, Hackshaw A, Kaye S, Jayson G, Gabra H, McNeish I, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3798-804.
152. Gardner K, Judson I, Leahy M et al. Activity of cediranib, a highly potent and selective VEGF signaling inhibitor, in alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(suppl 15):Abstract 10523.
153. Kummur S, Strassberger A, Monks A et al. An evaluation of cediranib as a new agent for alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 10001.
154. Goldberg J, Demetri GD, Choy E et al. Preliminary results from a phase II study of ARQ 197 in patients with microphthalmia transcription factor family (MiT)-associated tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(suppl 15):Abstract 10502.
155. Ou S-HI. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(3):407-21.
156. L. P. Martin, M. F. Kozloff, M. Krzakowski, T. A. Samuel, T. A. Rado, J. Tarazi, B. Rosbrook, M. Tortorici, A. J. Olszanski RBC. Axtinib (AG-013736; AG) combined with chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(15S):Abstract 3559.

157. Cohen EE, Rosen LS VE et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008. *J Clin Oncol*. 2008;26:4708-13.
158. Campone M, Bondarenko I, Brincaat S, Hotko Y, Munster PN, Chmielowska E, Fumoleau P, Ward R, Bardy-Bouxin N, Leip E, Turnbull K, Zacharchuk C ER. Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(3):610-7.
159. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, Michael M, Fox SB, Bergethon K, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4803-10.
160. Sánchez-Ortega I, Servitje O, Arnan M, Ortí G, Peralta T, Manresa F, et al. Dasatinib as salvage therapy for steroid refractory and imatinib resistant or intolerant sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(2):318-23.
161. Trent JC, Wathen K, Mehren M von, Samuels BL, Staddon AP, Choy E, et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 10006.
162. Sangha R, Angela M. Davies, Jr. PNL, Mack PC, Beckett, Laurel A., Hesketh PJ, et al. Intercalated Erlotinib-Docetaxel Dosing Schedules Designed to Achieve Pharmacodynamic Separation: Results of a Phase I/II Trial. *J Thorac Oncol*. 2011;6(12):2112-9.
163. Padda SK, Krupitskaya Y, Chhatwani L, Fisher G a, Colevas AD, San Pedro-Salcedo M, et al. A phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of enzastaurin and erlotinib in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):1013-20.
164. Ceresoli G. Role of EGFR inhibitors in the treatment of central nervous system metastases from non-small cell lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(3):237-46.
165. Park SJ, Kim HT, Lee DH, Kim KP, Kim S-W, Suh C, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(3):556-60.
166. Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70(3):399-405.
167. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba II, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1435-46.
168. Somlo G, Martel CL, Lau SK, Frankel P, Ruel C, Gu L, Hurria A, Chung C, Luu T, Morgan R Jr, Leong L, Koczywas M, McNamara M, Russell CA KS. A phase I/II prospective, single arm trial of gefitinib, trastuzumab, and docetaxel in patients with stage IV HER-2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Tr*. 2012;131(3):899-906.
169. Bose P, Perkins EB, Honeycut C, Wellons MD, Stefan T, Jacobberger JW, et al. Phase I trial of the combination of flavopiridol and imatinib mesylate in patients with Bcr-Abl+ hematological malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1657-67.
170. Magro L, Mohty M, Catteau B, Coiteux V, Chevallier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;114(3):719-22.
171. Khanna D, Saggarr R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, et al. Open-Label Pilot Trial of Imatinib Mesylate (Gleevec) in the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Active Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Arthritis Rheum*. 2012;63(11):3540-6.
172. Penel N, Cesne A Le, Bui BN, Perol D, Brain EG, Guillemet C, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2010;
173. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers P a, Schuetze SM, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884-91.

174. Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Militello L, Torrisi E, Russo AE, Sorio R, Talamini R, Miolo G, Carli P VA. Lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: a single institution experience. *Tumori*. 2012;98(8):33-8.
175. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, Ravaioli A, Cavanna L, Giardina G, Musolino A, Untch M, Orlando L, Artioli F, Boni C et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1989-95.
176. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;379(1):633-40.
177. Hamilton E, Blackwell K, Hobeika AC, Clay TM, Broadwater G, Ren X-R, et al. Phase I clinical trial of HER2-specific immunotherapy with concomitant HER2 kinase inhibition. *J translational medicine*. BioMed Central Ltd; 2012;10(1):28.
178. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schütte J, Hartmann JT, von Moos R, Seddon B, Joensuu H, Wendtner CM, Weber E, Grünwald V, Roth A LS. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal tumors resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2293-7.
179. Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*. 2011;117(20):4633-41.
180. Demetri GD, Casali PG, Blay J, Mehren M Von, Jeffrey A, Bertulli R, et al. A phase I study of single-agent Nilotinib (AMN107) or in combination with Imatinib in patients with Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;15(18):5910-6.
181. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, Litwin S, Lopez M, Lee J, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):977-82.
182. Altorki N, Heymach J, Guarino M et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) given preoperatively in stage II non-small cell lung cancer (NSCLC): a proof-of-concept study. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 8):viii89-viii124.
183. Altorki N, Lane ME, Bauer T, Lee PC, Guarino MJ, Pass H, Felip E, Peylan-Ramu N, Gurple A, Grannis FW, Mitchell JD, Tachdjian S, Swann RS, Huff A, Roychowdhury DF, Reeves A, Ottesen LH YD. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naïve patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3131-7.
184. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge R, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2011;11(10):962-72.
185. Eisen T, Joensuu H, Nathan P et al. Phase II Trial of the Oral Multikinase Inhibitor Regorafenib (BAY 73-4506) as First-line Therapy in Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Carcinoma (RCC). *Eur J Cancer*. 2011;47:5517.
186. Harzstark AL, Small EJ, Weinberg VK, Sun J, Ryan CJ, Lin AM, et al. A phase 1 study of everolimus and sorafenib for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117(18):4194-200.
187. D. E. Castellano, J. Capdevila, R. Salazar, J. Sastre, V. Alonso, M. Llanos RG-C. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: A phase II study of the Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE0801). *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 4143.
188. Baselga J, Segalla JG, Roché H, Del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, Filho SC, Gómez P, Van Eyll B, Bermejo B, Llombart A, Garicochea B, Durán MÁ et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1484-91.
189. Spigel DR, Burris HA 3rd, Greco FA, Shipley DL, Friedman EK, Waterhouse DM, Whorf RC, Mitchell RB, Daniel DB, Zangmeister J, Bass JD HJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2582-9.

190. Aggarwal C, Somaiah N, Simon GR. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer. Where do we stand now and where are we headed? *Cancer Biol Ther.* 2012;13(5):247-63.
191. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp M V, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2323-30.
192. Ryu M, Park SH, Ryoo B et al. A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGSG study. *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 10010.
193. Kindler HL CN, Wroblewski K et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): final results of a University of a Chicago phase II Consortium trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(10009).
194. Kroog GS, Feldman DR KG, Ginsberg MS, Fischer PM, Trinos MJ et al. Phase I trial of RAD001 (everolimus) plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:15S:Abstract 5037^.
195. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Peter T, Kell EM, et al. Phase II Study of Sunitinib in FDG-PET Positive, Differentiated Thyroid Cancer and Metastatic Medullary Carcinoma of Thyroid with Functional Imaging Correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260-8.
196. Novello S, Scagliotti G V, Rosell R, Socinski M a, Brahmer J, Atkins J, et al. Phase II study of continuous daily sunitinib dosing in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer. Nature Publishing Group;* 2009;101(9):1543-8.
197. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A et al. Sunitinib (SU) in combination with erlotinib (E) for the treatment of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study. *Ann Oncol.* 2010;21:8S:Abstract LBA6.
198. Okamoto I, Shimizu T, Miyazaki M, Tsurutani J, Ichikawa Y, Terashima M, et al. Feasibility study of two schedules of sunitinib in combination with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):639-46.
199. Schuler M, Awada A, Harter P, Canon JL, Possinger K, Schmidt M, et al. A phase II trial to assess efficacy and safety of afatinib in extensively pretreated patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Tr.* 2012;134(3):1149-59.
200. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, Carey L a, Houston S, Mendelson D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Res Tr.* 2012;133(3):1057-65.
201. Soria J, Cortes J, Massard C, Armand J. Phase I safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of BMS-599626 (AC480), an oral pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2012;23(2):463-71.
202. Schwartz GK, Maki RG, Ratain MJ et al. Brivanib (BMS-582664) in advanced soft-tissue sarcoma (STS): biomarker and subset results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 10000.
203. Sridhar SS, Mackenzie MJ HS et al. Activity of cediranib (AZD2171) in patients (pts) with previously untreated metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol.* 2008;26:Abstract 5047.
204. Fiedler W, Mesters R, Heuser M, Ehninger G, Berdel WE, Zirrgiebel U, Robertson JD, Puchalski TA, Collins B, Jürgensmeier JM SH. An open-label, Phase I study of cediranib (RECENTIN) in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(2):196-202.
205. Fowler N, Sharman JP, Smith SM et al. The Btk inhibitor, PCI-32765, induces durable responses with minimal toxicity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: results from a phase I study. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010 November 19.* 2010;116(21):964.
206. Tannir N, Wong Y, Kollmannsberger C et al. Phase 2 results of ABT-869 treatment in patients with advanced renal cell cancer (RCC) after sunitinib failure. *Ejc Supplements.* 2009;7:425.
207. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, Bouché O, Adenis A, Domont J, Cioffi A, Ray-Coquard I, Lassau N, Bonvalot S, Moussy A, Kinet JP HO. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1344-51.

208. Ustun C, DeRemer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res. Elsevier Ltd*; 2011;35(9):1143-52.
209. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(25):31-42.
210. Schlumberger M, Elisei R BL et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3794-801.
211. Sawaki A, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, Koseki M, et al. Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(5):961-7.
212. Benjamin RS, Schöffski P, Hartmann JT, Van Oosterom A, Bui BN, Duyster J, et al. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(1):69-77.
213. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, Jiang Z, Paridaens R, Tan AR, Awada A, Ranade A, Jiao S, Schwartz G, Abbas R, Powell C, Turnbull K, Vermette J, Zacharchuk C BR. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1301-7.
214. Chow L, Gupta S, Hershman DL et al. Efficacy and safety of neratinib (HKI-272) in combination with paclitaxel in Her2+ metastatic breast cancer. Poster apresentado no 33º Simposium Anual do Cancro da Mama de San Antonio, San Antonio, Texas. 2010;Abstract P3-14-04.
215. Staroslawska E, Dirix L, Luu T et al. Safety and efficacy of neratinib (HKI-272) plus vinorelbine in the treatment of patients with ErbB2+ metastatic breast cancer with anti-Her2 therapy. *Cancer res.* 2010;70(24):Supp 2.
216. Swaby R, Blackwell K, Jiang Z, Sun Y, Dieras V, Al. E. Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: A phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):Abstract 1004.
217. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim D, Hansell D, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J.* 2011;365(12):1079-87.
218. George S, Lal R, Camidge DR et al. Final results of a dose escalation (DE), pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) study of two schedules of OSI-930 in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27.
219. Younes A, Fanale M, McLaughlin P, Copeland A, Zhu J de CFS. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4161-7.
220. Verstovsek S, Deeg HJ, Odenike O et al. Phase 1/2 Study of SB1518, a Novel JAK2/FLT3 Inhibitor, In the Treatment of Primary Myelofibrosis. 116. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2010;p. 3082.
221. Verstovsek S, Odenike O, Scott B et al. Phase I Dose-Escalation Trial of SB1518, a Novel JAK2/FLT3 Inhibitor, in Acute and Chronic Myeloid Diseases, Including Primary or Post-Essential Thrombocythemia/ Polycythemia Vera Myelofibrosis. 114. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2009;p. 3905.
222. Infante JR, Camidge DR, Mileskin LR, Chen EX, Hicks RJ, Rischin D et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic phase I dose-escalation trial of PF-00562271, an inhibitor of focal adhesion kinase, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1527-33.
223. Hannon R a, Finkelman RD, Clack G, Iacona RB, Rimmer M, Gossiel F, et al. Effects of Src kinase inhibition by saracatinib (AZD0530) on bone turnover in advanced malignancy in a Phase I study. *Bone. Elsevier Inc.;* 2012;50(4):885-92.
224. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2011;29(786-796).
225. Mathew P, Tannir N, Tu S-M, Wen S, Guo CC, Marcott V, et al. Accelerated disease progression in prostate cancer and bone metastases with platelet-derived growth factor receptor inhibition: observations with tandutinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(4):889-96.

226. Doi T, Takiuchi H, Ohtsu A, Fuse N, Goto M, Yoshida M, et al. Phase I first-in-human study of TAK-285, a novel investigational dual HER2/EGFR inhibitor, in cancer patients. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(4):666-72.
227. Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Sato S, Kawabe T, Obi S, Kondo Y, Taniguchi M, Tagawa K, Ikeda M, Morizane C, Okusaka T, Arioka H, Shiina S OM. A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(2):315-24.
228. Joensuu H, De Braud F, Grignani G, De Pas T, Spitalieri G, Coco P, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer*. 2011;104(11):1686-90.
229. Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, et al. Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol*. 2008;19(1):173-7.

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

“A Farmácia Comunitária é um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade”¹. O farmacêutico é por excelência, um especialista do medicamento. O seu papel na Farmácia Comunitária tem evoluído e além da dispensa do medicamento, tem um papel preponderante no aconselhamento do seu uso racional, na sensibilização da importância da adoção de um estilo de vida saudável, na capacidade despistar de forma precoce sinais de alerta². A acessibilidade e a proximidade com a sociedade permitiram que o farmacêutico tenha um papel importantíssimo na promoção da saúde e bem-estar dos cidadãos.

O presente relatório pretende descrever alguns dos conhecimentos adquiridos e atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, que decorreu na Farmácia Janeiro, em Mourisca do Vouga, entre 4 de fevereiro e 3 de maio de 2013, com uma carga horária de 520 horas.

Este estágio possibilitou-me um primeiro contato com a profissão farmacêutica. Nestes cerca de três meses, a equipa desta farmácia acolheu-me, integrou-me e transmitiu-me valiosos conhecimentos técnico-científicos e práticos para o meu futuro como farmacêutica.

2. Organização da Farmácia Janeiro

2.1. Localização e o seu horário de funcionamento

A Farmácia Janeiro (doravante designada como FJ) localiza-se na vila de Mourisca do Vouga, concelho de Águeda, distrito de Aveiro. Esta encontra-se centralizada numa das principais ruas da vila, a Rua da Liberdade, 3750-779 Trofa-Águeda.

A FJ funciona em regime de disponibilidade, isto representa, segundo o Artigo 2º da Portaria n.º277/2012, de 12 de setembro, alterada pela Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro, que a farmácia tem de cumprir um limite mínimo de 40 horas semanais^{3,4}, distribuído pelos períodos diurnos de todos os dias da semana, exceto aos domingos. A FJ abre as suas portas de segunda a sábado, das 9 horas às 20 horas. Encerra para almoço das 13 horas às 14 horas. Está portanto aberta 60 horas semanais, cumprindo assim com o anterior exposto. Além deste aspeto e devido ao tipo de regime, a FJ encontra-se disponível para atendimento

por chamada e poderá recusar a dispensa de medicamentos não prescritos sem receita médica.

2.2. Composição do quadro pessoal e suas funções

Uma farmácia, como dita o Artigo 23º do Decreto-Lei n.º307/2001, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto, deve dispor de pelo menos um diretor-técnico e outro farmacêutico e estes devem tendencialmente constituir a maioria dos trabalhadores de uma farmácia^{5,6}. A equipa de trabalho da FJ possui quatro farmacêuticos:

- Dra. Margarida Brenha - Diretora Técnica e proprietária;
- Dr. José Janeiro - Farmacêutico Adjunto;
- Dra. Maria Paula Reis - Farmacêutica;
- Dra. Teresa Henriques - Farmacêutica.

Os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado, segundo o Artigo 24º do mesmo Decreto-Lei. A FJ ainda possui como colaboradores duas ajudantes técnicas de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia, sendo respetivamente:

- Sílvia Fonseca;
- Rosa Brenha;
- Verónica Pais.

Como colaboradores externos, que prestam serviços à farmácia, fazem parte a D. Manuela - funcionária da limpeza e a Dra. Filipa - nutricionista.

2.2.1. Definição de funções

A Dra. Margarida Brenha, como proprietária e diretora técnica, possui uma enorme responsabilidade sobre a gestão da farmácia. Compete-lhe, em especial, segundo o Artigo 21º do Decreto-Lei n.º171/2012:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Manter os medicamentos e demais produtos fornecidos em bom estado de conservação;
- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;

- Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica²³¹.

Ao farmacêutico adjunto (Dr. José Janeiro), cabe as responsabilidades da Diretora Técnica aquando a sua ausência.

Todos os farmacêuticos têm como principal responsabilidade a promoção de um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, de modo a assegurar a saúde e bem-estar dos cidadãos. É também da sua responsabilidade um aconselhamento sobre o uso racional do medicamento e a monitorização dos doentes¹. Na FJ, este profissional de saúde, além de prestar aconselhamento e proceder à dispensa de medicamentos ou produtos, determina parâmetros bioquímicos e fisiológicos, receciona, gera e elabora encomendas, regulariza devoluções e notas de crédito, efetua o controlo dos prazos de validade, entre outras atividades. É da sua exclusiva responsabilidade o controlo dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, o contato com outros profissionais de saúde, a gestão da formação de colaboradores, a gestão das reclamações, o contato dos centros de informação dos medicamentos e o seguimento farmacoterapêutico.

Para que o farmacêutico assegure a máxima qualidade dos serviços prestados é necessário a sua formação contínua, de modo a fomentar o seu conhecimento. Neste âmbito, durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir a uma formação dada por uma representante da Edol® acerca de afeções oculares e da Mylan®, acerca de técnicas de venda.

As ajudantes técnicas e técnicas auxiliares de farmácia desempenham algumas das mesmas tarefas dos farmacêuticos, mas sob sua supervisão.

2.3. Espaço físico da farmácia

2.3.1. Espaço e elementos exteriores

Tal como recomendado pelas Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), a farmácia encontra-se facilmente visível e identificável através de um letreiro a letras metálicas com a designação “Farmácia Janeiro” e a cruz verde luminosa perpendicular à fachada. Em local visível do exterior da farmácia encontra-se informação do nome da Diretora-Técnica, o seu horário de funcionamento, a indicação da existência de livro de reclamações e a indicação que o público está a ser filmado.

O acesso principal à FJ é realizado pela subida de dois degraus, não estando ao nível da rua e deste modo possui uma porta alternativa com rampa de acesso de modo a facilitar o acesso a deficientes motores ou utentes cuja mobilidade seja reduzida. A porta principal é automática, o que permite o resguardo dos utentes enquanto se encontram à espera de serem atendidos. A fachada é envidraçada, possuindo 3 montras, 2 entre a porta principal e uma terceira na lateral. As montras são elaboradas com o intuito de transmissão de informação aos utentes e são personalizadas de acordo com a época do ano e produtos e promoções a serem destacadas.

2.3.2. Espaço e elementos interiores

A FJ está dividida em várias zonas separadas entre si, estando de acordo com a Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro que estabelece as áreas mínimas para uma farmácia de oficina⁷.

A FJ é constituída por uma sala de atendimento ao público, uma área de receção de encomendas, três áreas armazenamento, um laboratório, um gabinete de direção técnica, instalações sanitárias, dois gabinetes de atendimento personalizado e uma área de repouso com bar no andar térreo. Possui ainda uma terceira zona de armazenamento e uma zona de arquivo no piso inferior (cave). Todas estas divisórias estão descritas a seguir.

○ **Área de atendimento ao público**

De acordo com as BPF, o espaço interior de uma farmácia deve ser profissional permitindo a comunicação eficaz com os utentes¹. Quem entra na FJ, depara-se com um espaço harmonioso em que os balcões de atendimento, separados por colunas, cumprem um semicírculo com um espaço de entrada a meio para trás dos balcões. O facto de os balcões apresentarem uma grande área e serem separados fisicamente permite uma comunicação privilegiada com o utente, assegurando confidencialidade e privacidade. O espaço apresenta-se bem iluminado e bem ventilado, sendo um local acolhedor.

A área de atendimento possui quatro balcões dotados de computador, impressora de balcão, leitor ótico de código de barras e terminal de multibanco. Esta área de atendimento compreende também a zona de espera com algumas cadeiras. Na parede, atrás dos balcões de atendimento, encontra-se um letreiro com letra metálicas identificando a Proprietária e Diretora-Técnica, indo ao encontro das BPF.

Neste espaço encontram-se expostos ao público, produtos de cosmética e higiene corporal, produtos de dietética/nutrição, produtos de puericultura, preservativos e material de penso. Estes estão colocados estrategicamente neste local para despertar a atenção do utente. Os MNSRM, restante material de penso não exposto, termómetros, entre outros, estão organizados em gavetas nos balcões. Também se encontra uma balança eletrónica, um expositor com revistas das Farmácias Portuguesas, entre outras, que o público pode consultar e levar consigo.

○ **Área de receção de encomendas e armazenamento**

A área de receção de encomendas possui uma bancada onde se localiza um computador com leitor ótico de códigos de barras, uma impressora de códigos de barras, uma impressora, uma fotocopiadora e *fax*, um telefone central e restantes meios de comunicação da farmácia. Neste ponto também se localiza uma pequena biblioteca. Nesta área as encomendas são rececionadas e conferidas. Também é aqui que se faz a marcação de preços, que se regularizam devoluções e notas de crédito.

A FJ possui quatro áreas de armazenamento que irão ser descritas no ponto 5.2.

- **Laboratório**

O laboratório é constituído por uma bancada, um lavatório, todo o equipamento obrigatório por lei⁸ e um armário onde estão armazenadas as matérias-primas. Também aqui se encontram algumas publicações úteis como o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa.

- **Gabinete de atendimento personalizado.**

A FJ possui dois gabinetes de atendimento personalizado. Num deles são efetuadas realizações de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. No outro são prestados outros serviços por parte de profissionais de saúde externos à farmácia, nomeadamente consultas de nutrição.

- **Gabinete de Direção-Técnica.**

Neste espaço são exercidas funções de gestão e contabilidade da farmácia por parte da Diretora-técnica. Neste local também se confere receituário. Junto a este gabinete localiza-se um armário fechado onde constam os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

- **Instalações sanitárias**

A FJ possui instalações sanitárias que são de uso exclusivo dos seus funcionários.

Todas as superfícies de trabalho incluindo os balcões, os armários e prateleiras são lisos e laváveis, respeitando as BPF¹. A limpeza e higiene da farmácia são realizadas todas as manhãs antes da sua abertura.

A FJ possui implementado um sistema de segurança que permite proteger tanto utentes, como funcionários. Um ecrã colocado na área de receção e armazenamento permite vigiar a área de atendimento ao público e a zona exterior traseira da farmácia.

2.4. Equipamentos gerais e específicos da farmácia

No ponto anterior foram referidos alguns equipamentos gerais de uma farmácia como balcões, computadores, impressoras, armários, expositores, entre outros. Este equipamento é necessário ao bom funcionamento da farmácia.

O equipamento específico refere-se a material relativo às atividades específicas da prática farmacêutica segundo as BPF e inclui equipamento de laboratório como material de vidro, balança, almofariz; documentação oficial como a Farmacopeia, Formulário Galénico Português e outras normas; equipamento que permita o controlo da temperatura e humidade das várias divisórias da farmácia; frigorífico que permita o armazenamento de medicamento que necessitem de condições de temperatura e humidade especiais¹.

2.5. Recursos informáticos

A FJ tem como sistema informático, o *SIFARMA 2000*. Este *software* é exclusivo para farmácias e permite a gestão de todo o circuito do medicamento e produtos, assim como o

registo de todos os dados. Pelas suas funcionalidades, é uma ferramenta bastante útil ao farmacêutico. Este sistema possibilita a gestão das encomendas (tanto gerar encomendas, como a sua receção), a gestão de devoluções (criação de notas de devoluções e sua regularização); permite fazer a faturação mensal, auxilia no atendimento (dispensa de medicamentos sem e com receita, com protocolo, em suspensão; permite consultar vendas e fazer o seu somatório); permite fazer o fim de dia, entre outras.

3. Informação e documentação científica

O farmacêutico, sendo um profissional de saúde necessita de uma permanente atualização do seu conhecimento. No exercício da sua profissão este poderá ter a necessidade de esclarecer dúvidas que surgem diariamente em diversas situações, e por isso terá de ser capaz de localizar, selecionar e recolher informação correta e fidedigna no meio de uma vasta variedade de fontes de informação disponíveis nos dias de hoje.

Em primeiro lugar, uma farmácia deve possuir uma biblioteca básica para consulta do farmacêutico, ou seja um conjunto organizado de fontes de informação de diferentes tipos que satisfazem as necessidades em documentação e informação numa farmácia. A FJ possui uma Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico, publicações obrigatórias segundo a Deliberação n.º414/CD/2007, de 29 de outubro, nos termos do Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto⁹. A FJ dispõe estas publicações obrigatórias assim, como também de um Formulário Galénico Português, Índice Nacional Terapêutico, *Simposium* Terapêutico, *Simposium* Veterinário, Manual Merck - Informação Médica, Dicionário de Termos Médicos, Guia dos genéricos e preços de referência, publicações periódicas (Boletins de Farmacovigilância, Revista das Farmácias Portuguesas, entre outros), entre outros. Dispõe ainda de pequenas publicações enviadas por diversas entidades acerca da introdução de um novo medicamento ou produto, promoções, nova legislação, novos acordos, entre outros, que podem ser facilmente consultadas pela equipa da FJ.

O farmacêutico também tem à sua disposição para esclarecimento de dúvidas o Centro de Informação do Medicamento (CIM), da Ordem dos Farmacêuticos; o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos (CEDIME), da ANF e o Centro de Documentação Técnica e Científica (CDTC) e Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI), do INFARMED, em que primeiro é relativo à biblioteca desta entidade e último a um centro de atendimento especializado. Além destas fontes de informação, o farmacêutico no ato da dispensa pode recorrer ao *SIFARMA 2000*. Este possui informação científica sobre os medicamentos e produtos comercializados na farmácia ou não. Deste modo poderá esclarecer rapidamente uma dúvida relativa a indicações terapêuticas do medicamento, posologia, contraindicações, interações ou precauções. Esta aplicação foi bastante útil durante o meu estágio ajudando-me a tirar algumas dúvidas.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Indubitavelmente, numa farmácia são dispensados principalmente medicamentos. Mas além destes, a farmácia dispensa outro tipo de produtos. É importante ter em conta os seguintes conceitos baixo referidos.

4.1. Conceitos

O medicamento está regulamentado pelo Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Neste Decreto-Lei, o medicamento é definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”¹⁰.

Outra definição a ter presente é a de medicamento genérico. Durante a dispensa de medicamentos alguns utentes apresentam dúvidas acerca da sua credibilidade e é importante esclarece-las. O medicamento genérico é, portanto “um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”^{10,11}.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são substâncias que atuam diretamente sob o sistema nervoso central. Sob o ponto de vista terapêutico, podem ser utilizadas como analgésicos ou antitússicos, por exemplo. Apresentam a desvantagem de poderem induzir habituação física e psíquica e por esta razão tem um controlo especial, para que não sejam utilizadas de modo ilícito²³². Estas são legisladas segundo o Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro e segundo o Artigo 72º consideram-se estupefacientes, todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III e psicotrópico as compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV¹².

Um preparado oficial é, qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço, por sua vez uma fórmula magistral é qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado¹⁰.

Os produtos de saúde são aqueles que não cumprem com os requisitos de um medicamento e entre eles encontram-se os produtos cosméticos e de higiene pessoal, os dispositivos médicos, os produtos farmacêuticos homeopáticos, os produtos fitoterapêuticos, os produtos para alimentação especial e dietéticos e produtos para uso veterinário.

4.2. Sistemas de Classificação

Os sistemas de classificação de medicamentos existentes na farmácia comunitária são:

- Sistema ATC (*anatomical therapeutic chemical code*), que classifica os fármacos em grupos e subgrupos consoante o sistema anatómico onde atuam, consoante o grupo terapêutico e ainda consoante o grupo químico a que pertença.
Esta classificação é uma das classificações mais usada internacionalmente, sendo adotada pela OMS. Existe no *SIFARMA 2000*.
Ex: alprazolam - N05BA12. Grupo anatómico (1 letra): N - sistema nervoso; subgrupo terapêutico (dois números): 05 - psicolépticos; subgrupo farmacológico (1 letra): B - ansiolítico; subgrupo químico (1 letra): B - derivados de benzodiazepinas; subgrupo da substância química (2 números): 12
- Classificação farmacoterapêutico, que classifica os fármacos consoante a finalidade terapêutica. Este sistema está presente por exemplo no Índice Nacional Terapêutico e no Prontuário Terapêutico. Foi um sistema criado para aproximar a classificação oficial de Portugal à classificação ATC, aprovada em Despacho n.º21 840/2004¹⁴.
- Classificação por forma farmacêutica, que classifica os fármacos por forma farmacêutica. Este sistema está presente na Farmacopeia Portuguesa.

5. Aprovisionamento e Armazenamento

5.1. Aprovisionamento

5.1.1. Seleção de um fornecedor e critérios de aquisição

Em Portugal existem vários fornecedores e é necessário haver uma seleção para que a farmácia tenha uma boa gestão e para que os utentes fiquem satisfeitos com rapidez de resposta. Existem vários critérios a ter em conta na sua seleção e entre eles estão: rapidez de entrega da encomenda; número de entregas diárias; horário de entrega da encomenda; Profissionalismo do serviço prestado; descontos ou bonificações de produtos e a facilidade de devolução de produtos.

O principal fornecedor ou distribuidor por grosso da FJ é a Plural - Cooperativa Farmacêutica, srl., mas também trabalha com a Alliance Healthcare e com a COFANOR - Cooperativa dos Farmacêuticos do Norte, srl., quando estes apresentam condições de compra mais vantajosas ou quando os produtos no fornecedor principal se encontram esgotados. A FJ ainda tem como distribuidor a Pencivet, que comercializa medicamentos de uso veterinário.

A aquisição de medicamentos e produtos é realizada tendo em conta determinados critérios. Alguns dos critérios que aprendi com a FJ são:

- A rotatividade do produto. Neste caso a experiência do dia-a-dia conta muito, pois esta permite ter conhecimento dos medicamentos com maior ou menos rotatividade;
- A época do ano. Por exemplo os protetores solares são mais vendidos durante a Primavera/Verão;

- O preço, desconto ou bonificação;
- A validade dos produtos;
- A promoção e publicidade por parte dos meios de comunicação. Por exemplo o desconto de 20% em produtos da Galenic® até ao Dia da Mãe;
- O capital disponível;
- Condições de pagamento.

5.1.2. Geração de uma encomenda

Na FJ a geração de encomendas é realizada através do *SIFARMA 2000*. Este sistema informático possibilita a criação de uma “ficha de produto” e nesta é possível configurar o *stock* mínimo e máximo, o fornecedor, código de barras alternativo, o IVA a que é sujeito, entre outros.

O *SIFARMA 2000* permite gerar encomendas diárias ou manuais. As manuais como o nome indica são geradas pelo utilizador que insere o fornecedor, os produtos a encomendar e a quantidades; As diárias são geradas pelo sistema, na qual este gera um ponto de encomenda sempre que se realize a venda um medicamento ou produto e a quantidade em *stock* seja inferior ao *stock* mínimo. Automaticamente o pedido de encomenda é gerado para o fornecedor previamente definido. Outra maneira é “forçar a encomenda” quando pretendemos um produto que esteja disponível em *stock*, gerando além da quantidade a ter em *stock* mínimo e máximo, a quantidade forçada.

Depois de gerada a encomenda é necessário ser aprovada e enviada ao fornecedor. Para facilitar a aprovação, o *SIFARMA 2000* possui uma funcionalidade que permite visualizar os *stocks* mínimos e máximos do produto, bem como o histórico de compras e vendas. Deste modo o operador poderá alterar ou não quantidades e suprimir a encomenda de determinados produtos. Além disto, é possível transferir encomendas de um fornecedor para outro, caso este forneça melhores preços, produtos esgotados, entre outros. Após a aprovação, a encomenda é enviada eletronicamente ao fornecedor.

Outro modo de efetuar encomendas é via telefone ou via *web*. Aquando o atendimento ao utente, a farmácia pode não ter em *stock* aquele medicamento ou produto. Nesse caso podemos contactar de imediato o fornecedor efetuando a encomenda.

5.1.3. Receção e conferência da encomenda

Na FJ as encomendas são entregues de manhã (entre as 8h e as 9h30) e de tarde (entre as 15h e as 15h30) pelos fornecedores.

As encomendas vêm acompanhadas da respetiva fatura (ou guia de remessa) em duplicado. Nesta fatura devem constar os dados do fornecedor e da farmácia (nome, morada, número de contribuinte e contatos), o número de fatura (ou guia); data e hora; a designação dos produtos/medicamentos com o respetivo código de barras e número do contentor onde foram armazenadas, as quantidades pedidas e fornecidas, o Preço de Venda à Farmácia (PVF); o Preço de Venda ao Público (PVP) exceto para produtos cujo preço é definido pela farmácia,

o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA), indicação dos descontos ou bônus bem como o valor total da fatura. Caso existam estupefacientes ou psicotrópicos na encomenda, estes são acompanhados das respetivas requisições, cujos duplicados são enviados, no final de cada mês, aos respetivos fornecedores após serem carimbados e rubricados pela Diretora Técnica e ser colocado o seu número de inscrição na Ordem. Os originais dessas mesmas requisições são arquivados na farmácia por um período mínimo de três anos.

A receção é realizada através do menu “Receção” do *SIFARMA 2000*. Existe uma série de passos a considerar aquando a receção e conferência da encomenda:

- Dar entrada, em primeiro lugar, dos medicamentos que vêm conservados no frio, para os armazenar o mais rapidamente no frigorífico;
- Verificar as validades. Se não existir em *stock* deve-se alterar para o prazo de validade do novo produto a dar entrada. Se o prazo de validade for inferior ao previamente registado no sistema, também este deve ser alterado;
- Criação de fichas do produto, no caso de a encomenda trazer um produto novo na farmácia, estabelecendo o fornecedor, o PVF, o PVP, o IVA, o prazo de validade e o local de armazenamento na farmácia;
- Verificar os PVP's e os PVF's e se necessário, alterá-los;
- Atribuição de PVP aos produtos que não vêm marcados, tendo por base a margem de lucro;
- Verificar se o valor total da encomenda é igual ao valor total faturado. Se isto não ocorrer é necessário verificar as quantidades e se todos os produtos faturados foram fornecidos;
- Por fim, o operador rubrica a fatura, que é arquivada;
- Caso haja necessidade de reclamações (produtos em excesso, produtos em falta, entre outros), efetua-la de imediato após a receção. Na FJ tira-se fotocópia da respetiva página da fatura na qual é indicada a data da reclamação e o funcionário que a efetuou. Esta é arquivada até ser regularizada.

Estas faturas são posteriormente conferidas através do resumo de faturas enviado quinzenalmente ou mensalmente pelos distribuidores, com os produtos debitados à farmácia nesse período.

As encomendas pedidas via telefone ou via *web* não aparecem no menu da “Receção” e por isso é necessário criar uma encomenda Manual. Esta encomenda é aprovada e enviada em papel ao fornecedor. Sendo em seguida rececionada da mesma forma que as diárias.

Outro ponto importante na receção da encomenda é a deteção da falta de produtos por estarem esgotados ou em modo “a aguardar”. Durante o meu estágio deparei-me com muitos medicamentos e produtos esgotados sendo que alguns deles eram necessários a determinados utentes. Devido a este problema recente a FJ possui uma lista de produtos habitualmente esgotados que podem ser pedidos diretamente pedidos ao laboratório. Esta lista possui os respetivos laboratórios e a forma de contacto para proceder às encomendas.

5.2. Armazenamento

Após a receção é necessário proceder ao armazenamento de todos os medicamentos e produtos de forma a garantir a sua estabilidade, de acordo com as condições de luz, temperatura e humidade. Deste modo a FJ possui termohigrómetros em várias áreas da farmácia de modo a controlar estes parâmetros, devendo estas possuir uma humidade entre 30 e 60% e uma temperatura entre 15 a 25°C. A exceção é a temperatura do frigorífico que deve estar entre 2 e 8°C.

Como referido na caracterização do espaço interior, a FJ possui quatro áreas de armazenamento. No local de atendimento ao público estão armazenados em gavetas MNSRM e expostos em expositores vários produtos, nomeadamente produtos de cosmética e higiene corporal, dispositivos médicos (p. ex. pensos), produtos de alimentação especial, produtos de puericultura, de modo a despertar a atenção do utente. A área de armazenamento junto à área de receção e conferência de produtos e próxima do local de atendimento ao público possui um frigorífico, onde são armazenados todos os medicamentos que necessitem de temperaturas de conservação entre 2 e 8°C, e um armário de gavetas deslizantes. Nestas gavetas, os medicamentos estão organizados segundo a via de administração e a forma farmacêutica; por ordem alfabética de DCI em caso de genéricos ou nome comercial em caso de medicamentos de marca e com base na política do *first expired, first out*. Neste armário também existem gavetas para uso exclusivo de medicamentos e produtos de uso veterinário, e produtos do protocolo da diabetes. Outra área de armazenamento existente na FJ é dedicada aos medicamentos que pelo seu elevado *stock* no momento não tiveram lugar nas gavetas. Aqui, os medicamentos estão organizados da mesma forma, mas os medicamentos de marca e medicamentos genéricos encontram-se fisicamente separados. Aqui também estão armazenados produtos ortopédicos, produtos de cosmética e higiene pessoal e produtos fitoterapêuticos. A FJ possui, ainda no piso inferior da farmácia (cave) um armazém onde são armazenados produtos de maior volume como fraldas, pensos higiénicos, resguardos de camas, excedentes de MNSRM e de outros produtos expostos na área de atendimento. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos estão armazenados num armário fechado perto do gabinete de direção técnica.

5.3. Devolução e o seu processamento

Uma devolução pode ocorrer em diversas situações, nomeadamente em caso de medicamentos enviados por engano e não faturados, medicamentos enviados em excesso, medicamentos danificados durante o transporte, medicamentos próximo ou fora do prazo de validade e em caso de recolha de medicamentos do mercado por ordem da INFARMED ou do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Na FJ quando é necessário fazer uma devolução é criada uma “Nota de Devolução” onde se insere o nome do fornecedor ao qual se faz a devolução, a designação do medicamento ou produto e respetiva quantidade a ser devolvida (através da leitura do código de barras), o motivo da devolução, sendo este obrigatório e o preço de custo. Se for a

devolução de um produto faturado devemos indicar o número da fatura. São impressas duas notas de devolução, em que uma delas é arquivada na FJ no *dossier* relativo a “Devoluções” e outra é enviada ao fornecedor. O fornecedor pode ou não aceitar a devolução. Caso não aceite o produto, este retoma à farmácia. Se aceitar a devolução e caso o produto tenha sido faturado, este emite uma nota de crédito ou substitui o produto. O farmacêutico deve então proceder à regularização da devolução.

5.4. Margens legais de comercialização na marcação de preços

O Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro, alterado pela primeira vez pelo Decreto-Lei n.º152/2012, de 12 de julho, estabelece o regime de preços dos medicamentos de uso humano sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica compartilhados^{15,16}. Segundo o Artigo 5º do mesmo Decreto-Lei, o PVP de um medicamento é composto pelo PVA (preço de venda ao armazenista), a margem de comercialização do distribuidor grossista; a margem de comercialização do retalhista; a taxa sobre a comercialização de medicamentos e o imposto sobre o valor acrescentado (IVA).

O Artigo 11º do mesmo Decreto-lei estabelece as margens máximas de comercialização destes medicamentos, podendo ser consultadas no Anexo III.

Os MNSRM têm um regime livre de marcação. A FJ possui estipuladas margens de lucro, tendo em conta o valor do IVA a que o produto está sujeito (6% ou 23%) e tendo em conta o próprio produto (se é medicamento de uso animal, produto de puericultura, dispositivos médicos, produtos para alimentação, etc.).

5.5. Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade de um produto é o período na qual as suas características físicas, químicas, microbiológicas, galénicas, terapêuticas e toxicológicas não se alteram ou que sofrem pequenas modificações dentro de limites aceitáveis e bem definidos. O controlo deste aspeto é muito importante para uma boa gestão da farmácia para que esta não se depare com uma quantidade relevante de medicamentos/produtos que já não pode dispensar e deste modo levar a perdas financeira.

Este controlo inicia-se logo na entrada do produto, com a correta colocação do prazo de validade no sistema e o correto armazenamento segundo a regra *first expired, first out*.

Na FJ é impressa em meses alternados (mês sim, mês não) uma listagem de medicamentos/produtos cujo prazo expira nos próximos 2 meses. Esta lista contém a quantidade do produto em *stock*, o prazo de validade registado no sistema e um espaço em branco onde é registado o novo prazo de validade. O objetivo desta lista é retificá-la de modo a retirar do armazém os produtos que expiram nesse prazo. Deste modo todos estes produtos são verificados e aqueles cujo prazo de validade expira no prazo estipulado são retirados do seu local de armazenamento e colocados à parte para que sejam avaliados. Os restantes que possuam validade posterior mantêm-se e o seu prazo de validade é corrigido no sistema,

sendo que dos medicamentos/produtos de uso veterinário e produtos do protocolo diabetes o novo prazo de validade é sempre corrigido com 4 meses de antecedência do seu fim.

Existem medicamentos/produtos que não podem ser devolvidos, uma vez que o laboratório não aceita devoluções. Neste caso, estes produtos vão para Quebras e a situação é comunicada às Finanças.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

6.1. Comunicação com o utente

O farmacêutico é o último elo de ligação entre o utente e o medicamento. É importante, por isso, que todo o utente deixe a farmácia, tanto quanto possível, esclarecido acerca da terapêutica instituída pelo médico ou sobre indicação farmacêutica. É imprescindível, portanto que haja uma interação efetiva entre o farmacêutico e o utente e que este profissional de saúde cumpra os princípios éticos que devem nortear esta interação.

Quando um utente se dirige ao farmacêutico, este deve sempre saudá-lo de uma forma agradável. O “bom dia” ou “boa tarde” com um sorriso deixa logo de início uma boa impressão sobre este profissional de saúde e também sobre a imagem da farmácia. Habitualmente de seguida o utente dirá o objetivo da sua visita, devendo haver uma demonstração de disponibilidade da nossa parte. É necessário perceber a quem a medicação se destina, se ao próprio adquirente ou a outra pessoa. Se for uma receita para aviar devemos perceber se já é medicação habitual, ou melhor se “Já sabe como tomar a medicação?” de modo a entendermos se o utente quer ou não a nossa ajuda. Por vezes durante o estágio, atendi utentes que estavam com pressa e que só queriam a medicação (que já tomavam à muitos anos) e que ao tentar dar algumas informações, estes não as queriam. É necessário por vezes ter a perceção destes casos. De qualquer forma é nossa função informar o utente da posologia, duração de tratamento, efeitos adversos com maior probabilidade de ocorrência (ex.: sonolência com um anti-histamínico, pois se expormos a lista deles, poderá haver comprometimento na adesão à terapêutica), interações mais importantes, quer com medicamentos, quer com alimentos e também algumas medidas não farmacológicas. Outro aspeto importante é a informação a prestar caso o utente comece com uma nova medicação e que os resultados apenas são visíveis após algum tempo, como é o caso dos antidepressivos que demoram cerca de 3 semanas a exercer a sua ação. Durante o atendimento, o farmacêutico deve sempre colocar o utente à vontade para colocar as suas dúvidas e preocupações. É também essencial fornecer informação acerca do método de conservação do medicamento. Por exemplo, se o utente adquirir uma insulina e não se dirigir imediatamente para casa, devemos oferecer um saco isotérmico; ou se for dispensado um antibiótico de preparação extemporânea que seja preparado na farmácia é necessário informar ao utente para o colocar no frigorífico e a validade após a preparação, entre outros.

É importante o farmacêutico qual nível sociocultural do utente que tem na sua frente de modo a adaptar a postura e a linguagem. Por vezes, durante o meu estágio, alguns idosos

chegaram com várias receitas à farmácia e confusos acerca de quais é que precisavam aviar. É necessário em casos como este que ter uma postura calma e tentar ajudá-los a perceber o que necessitam. Alguns idosos têm mais dificuldade na compreensão e é necessário ter um discurso simples e vagaroso, outros com problemas na audição, sendo necessário adaptar a voz para um tom mais alto e pausado. Deve-se evitar vocabulário específico da área médico-farmacêutica, para que estes utentes não fiquem confusos. No decorrer da comunicação é importante o ato da escuta. Enquanto os escutamos e os deixamos falar, o utente percebe que lhe estamos a dar atenção e não os desvalorizamos. É importante o registo da informação nas caixas do medicamento (válido para todos os utentes), com palavras-chaves que indiquem a ação do medicamento como “Dores”, “Relaxante muscular”, “Tosse com expetoração”, “Para dormir”, entre outros; posologia e duração do tratamento (em alguns casos), de forma a terem sempre as informações disponíveis. Caso estejamos a lidar com um utente com formação ou experiencia na área de saúde o discurso já deve ter uma terminologia mais científica para que este tenha confiança no nosso trabalho.

Por fim, é importante deixar uma boa impressão agradecendo o tempo dispensado, para que o utente se sinta à vontade em voltar.

6.2. Reencaminhamento dos medicamentos fora de uso

O farmacêutico e seus colaboradores tem o papel de sensibilizar a entrega dos medicamentos fora de uso à farmácia e não sejam deitados no “lixo comum”. Durante o meu estágio, vários utentes se dirigiam à farmácia entregando os medicamentos e caixas fora de uso, provando que pelo menos, parte da população está incentivada para a reciclagem.

A Valormed é o “Sistema Integrado de Recolha de Embalagens e Medicamentos fora de uso”, que faz a recolha, separação de acordo com os diversos materiais (caixas, blisters, bulas ampolas, frascos) para reciclagem e os medicamentos fora de uso ou fora do prazo de validade para incineração. Quando o contentor está cheio, é selado, sendo recolhido por um dos fornecedores da FJ e é preenchido uma ficha em que o original vai com o contentor e outro fica na posse da farmácia.

6.3. Farmacovigilância

Quando um medicamento entra no Mercado este continua a ser “vigiado” (fase V dos Ensaio Clínicos), apesar dos ensaios clínicos exaustivos a que foi sujeito. E isto porque a comercialização do medicamento é feita a milhões de pessoas e podem ser detetadas reações adversas medicamentosas (RAM) não detetadas aquando os ensaios ou RAM's que só se tornem evidentes após um longo período de consumo.

Segundo o Estatuto do Medicamento, Artigo n.º166, o Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos para Uso Humano foi instituído para a recolha sistemática de toda a informação relativa a suspeitas de reações adversas no ser humano pela utilização de medicamentos¹⁰. Esta posteriormente faz a avaliação científica dessa informação, tratamento e seu processamento. De seguida, após a comunicação aos outros Estados

Membros, implementa medidas de segurança adequadas a minimizar os riscos associados à utilização de um medicamento. Por fim, é sua função informar aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral. Este Sistema encontra-se regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 242/2002, de 5 de novembro, sendo o INFARMED a entidade responsável pelo seu acompanhamento, coordenação e aplicação²³³.

É função do farmacêutico comunicar com celeridade as suspeitas de RAM's que tenha conhecimento e a registar através do preenchimento de um formulário a enviar para as autoridades de saúde, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância.

7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é um ato em que o farmacêutico cede medicamentos ou substâncias medicamentosas mediante uma prescrição médica, em regime de automedicação ou indicação farmacêutica¹. Os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), segundo o “Estatuto do Medicamento”.

7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Estes medicamentos são apenas cedidos mediante receita médica, porque, segundo o Estatuto do Medicamento, podem “constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica” ou podem “constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam ou podem conter substâncias”, ou “preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar” ou “destinam-se a ser administrados por via parentérica²³⁴¹⁰”.

Os MSRM podem ainda ser classificados ainda como:

- a) Medicamentos de receita médica renovável;
- b) Medicamentos de receita médica especial;
- c) Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados¹⁰.

Durante o decorrer do meu estágio, circulou o Ofício n.º1208/2013, de 28 de março de 2013 comunicando que a partir dia 1 de abril os modelos de receita médica iriam sofrer alterações (no Anexo IV encontram-se resumidas as alterações efetuadas)¹⁷ no âmbito da implementação do novo modelo de receita médica aprovado pelo despacho n.º15700/2012, de 10 de dezembro, e no âmbito da regulamentação da Portaria n.º 137-A/2012. A portaria anterior estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes. A aprovação desta portaria a 1 de junho de 2012 tornou obrigatória a prescrição por DCI¹⁸. No momento em que

um utente apresenta uma receita médica¹⁹, existem uma série de passos que devem ser efetuados, não necessariamente por esta exata ordem, sendo eles:

1- Receção da receita e confirmação da sua validade.

Este procedimento é importante para que, além da segurança do utente, as receitas não sejam rejeitadas pelo Centro de Conferência de Faturas. Atualmente encontra-se em vigor a receita eletrónica. Excepcionalmente é aceite a receita manual, nos termos do artigo 8º da Portaria n.º 137-A/2012.

Para que o farmacêutico possa aceitar a receita necessita de verificar a existência dos seguintes dados: número da receita; local de prescrição (no caso de receita manual, se aplicável, vinheta identificativa do local de prescrição); identificação do médico prescriptor (no caso de receita manual, vinheta identificativa do médico prescriptor, identificação da especialidade médica, se aplicável, e contacto telefónico do prescriptor); nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema; entidade financeira responsável; se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos, nos termos previstos no artigo 6.º; DCI da substância ativa; dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens; se aplicável, designação comercial do medicamento; se e consoante aplicável a informação nos termos previstos do n.º 4 do artigo 6.º ou n.º 4 do artigo 7.º; se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos; data de prescrição; assinatura do prescriptor. No caso da receita manual deve estar identificada a exceção nos termos do n.º 2 do Artigo 8.º.

2- Avaliação farmacoterapêutica da prescrição e intervenção para resolver um eventual PRM detetado

3- Entrega do medicamento/produto prescrito.

O farmacêutico tem o dever de informar o utente da existência de medicamentos genéricos similares ao prescrito, comparticipados pelo SNS, e qual o mais barato. Quando não existam genéricos, o farmacêutico tem que informar o utente sobre o medicamento comercializado mais barato, similar ao prescrito. As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo¹⁸. No caso de a dimensão e a dosagem do medicamento não serem indicadas pelo prescriptor, o farmacêutico deve dispensar o fármaco de mais baixa dosagem e a embalagem menor existente.

4- Informar oralmente e por escrito o utente.

O farmacêutico deve informar o utente acerca do esquema posológico do medicamento, duração do tratamento, possíveis efeitos adversos, possíveis interações com outros fármacos ou alimentos, precauções especiais de administração e conservação.

5- Processamento da receita.

O processamento da receita, na FJ, é efetuado através do *SIFARMA 2000*, selecionando a opção “com comparticipação”. Efetua-se a leitura dos códigos de barras

dos medicamentos/produtos, seleciona-se entidade que comparticipa e caso exista, a portaria. Neste ponto deve haver uma revisão do processo para que não haja erros (troca de medicação ou erro na quantidade). De seguida ocorre a impressão da informação segundo o exposto no Despacho n.º 15700/2012 (Anexo V), onde o utente assina em como lhe foram dispensados os medicamentos, prestadas as informações devidas e acerca do direito de opção. O farmacêutico deve carimbar, rubricar e datar o verso da receita. A fatura/recibo é emitida, sendo carimbada e rubricada e entregue ao utente.

6- Oferta de outros serviços farmacêuticos

7.1.1. Dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)

Esta classe de medicamentos, que possui um controlo especial, é regulamentada segundo o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (retificado pelo Decreto de retificação 20/93, de 20 de fevereiro) e Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, correspondente ao regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas¹³. São prescritos com uma receita médica especial (RE) e esta não pode conter outros medicamentos.

Esta receita médica especial é aplicada a medicamentos que preencham uma das seguintes condições: contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior¹⁰.

No ato da dispensa, o farmacêutico deve registar uma série de informações do adquirente²⁰. O *SIFARMA 2000* auxilia neste aspeto, uma vez que automaticamente solicita o registo destas informações, não deixando o utilizador continuar com a dispensa. As informações a serem registadas são: nome e morada do doente; nome do médico prescriptor; número da receita médica especial; nome, morada, número e data de emissão do bilhete de identidade do adquirente, e data da dispensa; número do passaporte no caso de cidadãos estrangeiros. Se a receita se destinar a um menor, a pessoa que diz ter o menor a seu cargo ou estar incumbida da sua educação ou vigilância tem que assinar a cópia da receita que permanece na farmácia; no caso do adquirente não saber assinar, o farmacêutico consigna essa menção. Caso não seja possível obter os dados referentes ao bilhete de identidade ou cartão do cidadão do adquirente, o farmacêutico pode servir-se de outros elementos seguros de identificação, como a carta de condução ou o passaporte.

Por fim, no verso da receita são impressos os dados referentes à dispensa dos medicamentos e os dados do adquirente. São tiradas duas cópias da receita e são anexados dois talões de registo de saída.

Para efeitos de comparticipação, o original da receita é enviado à entidade correspondente, um dos duplicados é enviado ao INFARMED até ao 8º dia do mês seguinte e o

outro duplicado, juntamente com o duplicado da guia de requisição, é arquivado na farmácia por um prazo mínimo de 3 anos, por ordem de data do aviamento.

7.1.2. Dispensa de um MSRM em urgência

No caso de um utente se dirigir à farmácia e necessitar de um MSRM e que por motivos de força maior não lhe foi possível obter receita é possível dispensar o medicamento em causa, enquanto se aguarda a receita médica. Nestas situações efetua-se uma venda suspensa. Neste tipo de situações é necessário tomar conhecimento da razão que leva ao doente necessitar de determinado medicamento sem receita e o do perfil farmacoterapêutico do doente. Durante o estágio aconteceram algumas destas situações e nesses casos tive o cuidado de perguntar se tinha autorização a um farmacêutico. Assim, efetua-se uma venda suspensa, o utente paga a totalidade do medicamento e quando trazer a receita este é reembolsado com a diferença.

7.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Um MNSRM é qualquer medicamento que não se enquadre em nenhuma das condições referidas para os MSRM. Estes medicamentos podem ser dispensados sem a apresentação de uma receita médica, no entanto estes devem conter indicações terapêuticas que estejam incluídos na lista de situações passíveis de automedicação. Estes medicamentos são dispensados na farmácia sob indicação médica, aconselhamento do farmacêutico ou por pedido do doente.

7.3. Acordos/ Comparticipações

Em Portugal, os medicamentos não são pagos na totalidade pelos utentes. Existem diversas entidades que comparticipam os fármacos de acordo com o escalão em que estes se encontram (escalão A, B, C e D), presentes no Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio (Anexo VI).

A entidade que mais utentes abrange é o SNS, sendo que desde abril de 2013 inclui também a ADSE, SAD-GNR, SAD-PSP e ADM. O utente também pode ter complementaridade entre organismos e usufruir de dois organismos comparticipantes.

Existem ainda utentes cuja medicação é abrangida por diplomas (Anexo VII) ou por acordos entre o SNS e o titular de AIM (Anexo VIII).

8. Automedicação

A automedicação é definida como a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde²¹. A automedicação é cada vez mais uma prática frequente na sociedade, isto porque a população está melhor informada acerca de patologias e medicamentos; está sujeita à crescente publicidade dos *média*; tem menos tempo para

despender numa consulta médica ou por dificuldades financeiras. O Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho define uma lista de situações em que é possível a automedicação (Anexo IX).

Quando um utente se apresenta na farmácia com esse intuito o farmacêutico deve recolher uma série de informações, nomeadamente de sintomas, sinais, duração, intensidade, medicação concomitante e existência de alguma patologia ou alergia, de modo a que este possa avaliar a situação e poder selecionar uma terapêutica e/ou medidas não farmacológicas. O farmacêutico deve prestar informações acerca do modo de administração, regime posológico, interações farmacológicas e duração da automedicação, que não deve ser superior a 7 dias. Caso o farmacêutico considere que o problema apresentado pelo utente não é um caso menor e que necessite de diagnóstico médico é seu dever o encaminhamento a este profissional de saúde.

Durante o meu estágio, muitos utentes se dirigiram à FJ com este intuito. Dada a época do ano, muitos utentes dirigiram-se à farmácia com o intuito de comprar um antigripal, ou um antitússico ou expetorante, ou descongestionante nasal, tendo eu tentado sempre prestar a informação devida aos utentes. Também durante o estágio diversos utentes solicitaram laxantes, nomeadamente lactulose, e medicamentos capazes de provocar o sono, tendo eu numa das situações aconselhado uma associação de princípios ativos naturais que incluía valeriana.

9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

9.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

O produto cosmético e de higiene corporal é “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais”²². Estes produtos são regulamentados segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de maio^{23,24}.

A FJ possui várias gamas destes produtos à disposição dos utentes, nomeadamente gamas mais indicadas para peles atópicas e outras situações patológicas (p. ex. Avène®, Aderma®, Uriage®), ou para um cuidado estético e de conforto (p. ex. Vichy®, Galénic®, Boots®), gamas especializadas em cuidados capilares (p. ex. Ducray®, Rene Furterer®), gamas especializadas em cuidados adelgaçantes e corporais (p. ex. Elancyl®). Dentro de cada gama existem diversas linhas que poderão ser de rosto, de corpo, produtos para maquilhagem, protetores solares, linhas para bebés ou para tratamento capilar.

Estes produtos podem ser procurados por indicação do médico ou por iniciativa do utente. É fundamental o farmacêutico estar atento e perceber se a situação é passível de ser resolvida com um produto ou é necessária referência médica. Para um melhor aconselhamento no caso de um produto para cuidado de pele, o farmacêutico deve saber

identificar o tipo de pele do utente (se é pele seca, oleosa, sensível, normal). Esta foi a área em que tive mais dificuldade em prestar conselhos, e em que recorri por diversas vezes aos meus colegas da farmácia.

Devido à vasta gama e linha de produtos também é necessária que toda a equipa da farmácia conheça os produtos para um melhor aconselhamento. Os laboratórios disponibilizam formações com esse objetivo e deste modo, durante o meu estágio tive a oportunidade ter formação acerca da gama Boots®.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

A alimentação especial é regulamentada, a nível europeu, pela Diretiva 2009/39/CE, que concilia as regras relativas a este tipo de alimentos. Com base nessas recomendações, a nível nacional, os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são regulamentados pelo Decreto-lei n.º 74/2010, de 21 de junho, sendo o Gabinete de Planeamento e Políticas (GPP) a assegurar a sua qualidade. Estes géneros alimentícios são “adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo”²⁵.

Os alimentos especiais estão classificados em categorias e são regulados por legislação específica, de acordo com a Tabela 6.

Tabela 6. Categorias de alimentação especial e sua legislação

	Categoria de Alimento Especial	Legislação específica
Satisfação de necessidades nutricionais de pessoas cujo processo de absorção ou metabolismo se encontre perturbado (ex.: doentes celíacos, doentes com fenilcetonúria, entre outros.)	Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos (classificados em 3 categorias)	Decreto-Lei n.º216/2008
Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos (ex.: alimentos com valor energético baixo ou reduzido destinados ao controlo de peso, os alimentos adaptados a esforços musculares intensos, etc.)	Alimentos destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução de peso,	Decreto-Lei n.º81/2010
Lactentes (crianças até aos 12 meses de idade) ou crianças de pouca idade (dos 12 aos 36 meses) em bom estado de saúde	Fórmulas para lactentes e Fórmulas de transição e Alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças de pouca idade	Decreto-Lei n.º217/2008 Decreto-Lei n.º53/2008

De uma maneira geral estes alimentos são formulados para satisfazer as necessidades nutricionais em determinadas patologias específicas como a fenilcetonúria ou doença celíaca; ou em situações como a disfagia, úlceras, diabetes, situações pós-cirúrgicas, fraqueza/geriatria, entre outros.

Estes géneros alimentícios não têm qualquer limitação especial relativamente aos estabelecimentos de comercialização e por isso existem em grandes superfícies comerciais a preços competitivos. As farmácias em geral não têm um vasto *stock* destes produtos devido à concorrência, mas quem procura este género de alimentação na farmácia usufrui de um aconselhamento personalizado e qualificado por parte do farmacêutico.

A FJ possui em *stock* suplementos que pretendem suprimir carências alimentares de proteínas (Fortimel®), fibras (Protifar® e Stimulance®), e glúcidos (Fantomalt®), entre outros.

O Despacho n.º25822/2005, de 15 de dezembro estabeleceu que os produtos dietéticos destinados aos doentes com erros congénitos do metabolismo que constam na lista do *website* da Direção Geral de Saúde são comparticipados a 100% nas farmácias, desde que sejam prescritos no instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento de hospitais protocolados com este²⁶. Durante o meu estágio, dispensei um destes produtos, nomeadamente um suplemento isento de fenilalanina para uma criança com fenilcetonúria.

9.3. Produtos dietéticos infantis

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o leite materno deve ser exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, desde a primeira hora de vida. É importante que o farmacêutico incentive à amamentação, se uma utente se apresentar com vontade de deixar de alimentar a criança desta forma. Deve-se alertar para os benefícios deste alimento para a criança como o fortalecimento da imunidade e o melhor desenvolvimento psicomotor e social da criança²⁸.

Como referido no ponto 9.2 existe “Fórmulas para lactentes”, que visam satisfazer as necessidades nutricionais de lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada (formulas até aos 6 meses de idade) e “Fórmulas de transição”, indicadas também para lactentes, mas quando é introduzida uma alimentação complementar adequada (formulas a partir dos 6 meses de idade), constituindo o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada²⁸. Estas fórmulas destinam-se a substituir o leite humano quando as mães optam por não amamentar ou não o podem fazer²⁹, por exemplo em caso de a mãe estar infetada com o vírus da imunodeficiência humana, estar medicada com medicamentos que passam para o leite e sejam prejudiciais ao bebé, em casos em que o recém-nascido apresenta intolerâncias alimentares, como por exemplo, lactentes com fenilcetonúria ou em mães que apresentam uma mastite e que torne dolorosa a amamentação. Foi um dos casos em que apareceu na farmácia durante o estágio.

No mercado estão disponíveis diversas categorias de leites conforme a idade (leites para lactentes, leites de transição e leites de crescimento) e principais incómodos (p. ex. antidiarreicos, anticólicas, anti regurgitantes).

A alimentação complementar é importante a partir dos 6 meses, de modo a diversificar a alimentação do bebé através da introdução de alimentos com consistência, densidade energética e em nutrientes adequados, que garantam a estimulação do apetite e a

procura de novos paladares e texturas³⁰. Esta pode ser começada com farinhas infantis. De acordo com o que foi dito ponto 9.2, estes são “Alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e crianças de pouca idade”³². As farinhas dividem-se em lácteas ou não lácteas, conforme sejam para preparar com água ou leite e, ainda, com ou sem glúten, na sua composição. A FJ possui alguns destes produtos para alimentação infantil, mas que não tive a oportunidade de dispensar durante o estágio.

9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterapêuticos exploram as propriedades medicinais de certas plantas, constituindo uma alternativa, em algumas situações, aos medicamentos de síntese química. Os suplementos nutricionais visam reforçar ou complementar a dieta alimentar.

O papel do farmacêutico, enquanto profissional de saúde é visar o uso racional destes produtos, que embora não sejam medicamentos, podem originar interações ou efeitos adversos.

A FJ através de uma seleção cuidada destes produtos e entre alguns deles estão o Advancis® Passival, produto aconselhado na ansiedade e insónia, a linha de chás e infusões da PharmaTea®, que visam aliviar sintomas de várias patologias; gama Cerebrum®, vocacionada para a fadiga física e psíquica; linha EasySlim®, suplementos de emagrecimento; linha Absorvit® e gama Centrum®, multivitamínicos.

Durante o estágio, foi-me solicitado por diversas vezes este tipo de produtos. Na maioria das situações os utentes procuram produtos que os ajudem a dormir melhor ou a diminuir a ansiedade, procuram produtos que auxiliem na concentração durante o estudo e mães que procuram suplementos vitamínicos para os filhos. As linhas de emagrecimento que a FJ dispõe são na maioria das vezes indicados por uma nutricionista, existindo por isso um acompanhamento.

9.5. Medicamentos de uso veterinário

O medicamento veterinário é toda “a substancia, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas, ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa vir a ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”^{32,33}.

Na FJ, os medicamentos ou produtos mais solicitados são aqueles com vista à desparasitação interna ou externa, e à contraceção de animais domésticos. No entanto, durante o meu estágio também tive a oportunidade de dispensar, mediante receita médico-veterinária, fenobarbital para um cão epilético, vacinas para coelhos para a mixomatose (Mixohipra® e Pox-Lap®), oxitetraciclina (Terramicina®) para a diarreia neonatal dos leitões, entre outros. O farmacêutico deve, tanto quanto possível, prestar aconselhamentos acerca destes. É da nossa responsabilidade sensibilizar a população para os riscos que as doenças dos animais acarretam quer para os seus donos, quer em termos de Saúde Pública.

9.6. Dispositivos Médicos

Segundo a Diretiva 93/42/CEE, entende-se dispositivo médico, qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para efeitos de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico, e controlo da concepção, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios³⁵.

Estão divididos em quatro classes de risco atendendo a também quatro pontos fundamentais (a duração do contacto com o corpo humano, a invasibilidade do corpo humano, a anatomia afetada pela utilização e os potenciais riscos decorrentes da concepção técnica e do fabrico) relativos aos dispositivos, sendo eles: dispositivos médicos de classe I - baixo risco; dispositivos médicos de classe IIa - médio risco; dispositivos médicos classe IIb - médio risco e dispositivos médicos classe III - alto risco.

Alguns exemplos de dispositivos médicos encontrados na FJ são materiais para uso parentérico (seringas e agulhas); material ortopédico (meias de compressão, pés e pulsos elásticos); material para ostomizados; material de penso e sutura (ligaduras, gaze, adesivos, compressas, algodão hidrofílico); fraldas e pensos para incontinência, preservativos; frascos de colheita e termómetros.

10. Outros cuidados de Saúde prestados na Farmácia

A FJ tem à disposição dos utentes a medição da pressão arterial, a determinação da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos, a determinação da massa corporal, da altura e do Índice de Massa Corporal (IMC). Na FJ também existe consultas de nutrição e, em determinados dias, uma técnica da Ortostar® que auxilia utentes na seleção do melhor dispositivo ortopédico.

10.1. Medição da Pressão Arterial

A monitorização e o controlo da pressão arterial são cruciais na prevenção da hipertensão arterial. Este é um dos serviços mais requisitados na FJ e que é realizado no gabinete de atendimento personalizado.

Aquando da medição da pressão arterial o farmacêutico deve pedir ao utente para se sentar numa cadeira e perguntar se bebeu bebidas cafeinadas ou se fumou na última meia hora, pois podem interferir com os valores. É importante que o utente esteja num ambiente calmo e confortável durante cerca de cinco minutos de forma a repousar. Durante este tempo

o farmacêutico deve aproveitar para conversar com o utente de modo a perceber o motivo da medição, se sofre de hipertensão, caso a resposta seja afirmativa se está controlada, que medicação toma. Esta conversa ajuda o utente a sentir-se mais confortável e ao farmacêutico a enquadrar-se da situação.

Após o repouso, o procedimento a seguir é o seguinte:

- Desimpedir o braço da roupa apertada (ter em conta a seleção o braço de referencia e se for a primeira vez deve-se medir nos dois braços);
- Introduzir a braçadeira no braço, ajustando-a de modo a que fique entre 2 e 3 cm acima da prega do cotovelo e com a setinha inscrita na braçadeira a apontar na direção da artéria braquial;
- Informar o utente que deve estar em silêncio, pois pode interferir nos valores;
- Premir o botão do aparelho de modo a insuflar automaticamente e aguardar pelo resultado.

O farmacêutico deve interpretar os valores, tendo em conta os valores de referência, o estilo de vida do utente, os fatores hereditários, e que a pressão arterial também depende das atividades e emoções a que o utente esteve sujeito. É muito importante prestar sempre um aconselhamento acerca de medidas não farmacológicas, nomeadamente a ingestão reduzida de sal, a redução de peso em caso de obesidade, redução do consumo de café e bebidas alcoólicas e a prática de atividade física com regularidade.

Como em alguns casos que apareceram na FJ, se as medidas não farmacológicas não forem suficientes, deve existir um encaminhamento do utente ao seu médico, de modo a que lhe seja instituída uma terapêutica farmacológica. Por outro lado, se o utente já estiver a ser medicado, e apresentar valores não controlados, apesar da adesão à terapêutica, deve igualmente ser encaminhado ao seu médico para ajuste da dose, ou alteração da terapêutica farmacológica inicialmente instituída.

Por fim, os valores determinados juntamente com a data de medição são registados num cartão oferecido pela FJ, de forma a permitir um seguimento da evolução do doente.

10.2. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

10.2.1. Medição da glicémia capilar

A determinação deste parâmetro é importante para o diagnóstico e controlo da diabetes. Na FJ é possível determinar este parâmetro através do aparelho *One Touch Ultra Easy*® e o procedimento é:

- Calçar luvas;
- Desinfecção do dedo que irá ser picado com álcool;
- Preparação do aparelho com a inserção da respetiva tira;
- Perfuração cutânea através de uma lanceta (descartá-la para o recipiente amarelo), após o dedo ficar seco;

- Depositar uma gota de sangue na tira de teste (descarta-la para o recipiente amarelo);

O aparelho mostra o resultado em segundos e o valor registado no cartão individual do utente oferecido pela FJ. Caso o utente não seja um diabético diagnosticado e apresente um valor elevado de glicémia, este é aconselhado a repetir a determinação num outro dia. Se se mantiverem os mesmos valores deve aconselhar-se a ida ao médico. Este mesmo conselho é dado caso seja um diabético diagnosticado e não controlado.

10.2.2. Determinação do colesterol total e triglicéridos

Na FJ estes parâmetros são determinados no aparelho *Accutrend®*, mas com diferentes tiras reagente. Segue o mesmo procedimento que na determinação da glicémia capilar, com a desvantagem de demorar mais tempo a obter o resultado (180 segundos).

A determinação destes parâmetros deve ser realizada em jejum de pelo menos 12 horas. Quando os valores se encontram ligeiramente elevados, é aconselhada uma alimentação saudável (com uma redução da ingestão de gorduras) e é encorajada a prática de atividade física moderada. Mas, quando os valores se mantêm alterados é recomendada a consulta médica, pois pode ser necessário a adição de uma terapêutica farmacológica.

10.3. Determinação do peso, altura e IMC

A FJ possui na área de atendimento uma balança eletrónica que permite a determinação destes três parâmetros. O doente pode usar este aparelho de forma autónoma ou o farmacêutico ou colaboradores acompanham-no de modo a prestar o devido aconselhamento.

10.4. Consultas de nutrição

A FJ tem à disposição dos utentes, uma nutricionista do laboratório *Farmodiética*. As consultas efetuam-se às terças e quintas-feiras. A nutricionista presta consultas no âmbito do “Programa Peso Saudável” ou consultas de nutrição clínica. Durante o meu estágio consegui ter a perceção que estas consultas são muito procuradas pelos utentes e que estes obtêm bons resultados. Por diversas vezes, após a consulta, determinei, aos utentes que solicitavam, o colesterol total e a tensão arterial e verificou-se que uma alimentação saudável promove também uma vida mais saudável.

11. Preparação de Medicamentos

De acordo com o Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, o medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”³⁶. O desenvolvimento da indústria farmacêutica tem levado à diminuição da procura destas preparações. No entanto, os manipulados continuam a ter interesse em alguns grupos populacionais com características especiais, pois permitem o

ajusto ao perfil do doente fisiopatológico do doente, nomeadamente ao ajuste de doses em populações pediátricas; manipulados para aplicação cutânea ou doentes cujas condições de deglutição estejam alteradas.

Para estas preparações sejam feitas segundo as Boas Práticas é necessário o cumprimento das normas estabelecidas por lei (Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho e Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de Dezembro), no que diz respeito ao Pessoal, Instalações e Equipamento, Documentação, Materiais de Embalagem, Controlo de Qualidade e Rotulagem e Equipamento Mínimo Obrigatório^{37,38}.

O FGP é um das publicações reconhecidas pelo INFARMED para a preparação de manipulados, sendo um suporte muito importante, pois estabelece normas de preparação, embalagem, rotulagem e verificação destas preparações. Esta publicação surge assim de forma a padronizar, uniformizar e garantir a qualidade das preparações nas farmácias portuguesas.

Quanto ao PVP dos medicamentos manipulados, este tem por base o valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. A Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, estabelece os critérios para o cálculo do preço dos medicamentos manipulados³⁹.

O Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro, estabelece as condições de comparticipação de uma lista medicamentos manipulados estipulada cujos são comparticipados em 30% pelo Serviço Nacional de Saúde⁴⁰.

Na FJ não tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados, pois apesar de existir as instalações de laboratório, não existem todas as matérias-primas por vezes necessárias à preparação do manipulado (devido aos poucos pedidos). Quando é pedido a dispensa de um manipulado, este é reencaminhado para um dos fornecedores da FJ, a COFANOR, que posteriormente o reenvia.

De qualquer forma, realizei preparações extemporâneas, nomeadamente, antibióticos orais para uso pediátrico. Geralmente, o fabricante assinala no rótulo do frasco a quantidade de água que é necessária adicionar. É necessário agitar o frasco, pois o pó adere ao fundo do frasco e de seguida adicionar uma parte de água purificada, agitar e adicionar o resto de água até à marca impressa no rótulo e por fim, agitar novamente. Quando se dispensa uma preparação extemporânea já preparada deve-se informar ao utente que deve-se agitar o frasco antes da administração (por se tratar de uma suspensão), que deve-o armazenar no frigorífico e que o prazo de validade é alterado para 14 dias.

12. Contabilidade e Gestão

12.1. Legislação laboral

A atividade laboral do farmacêutico na farmácia comunitária é regulada segundo o Código Coletivo de Trabalho (CCT), acordo entre a ANF e o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (SNF), publicado no Boletim do Trabalho e Emprego (BTE) nº23, de 22 de junho de 2012. O código aplica-se aos farmacêuticos de oficina que trabalhem por conta de outrem e está dividido em vários capítulos, em que são incluídos assuntos como admissão e o período experimental de trabalho, as carreiras profissionais, horário de trabalho, férias e faltas, remunerações, subsídios e cessação do contrato.

12.2. Processamento do receituário e faturação

A farmácia tem que enviar o receituário às entidades participadoras de modo a que seja devolvido o montante relativo às participações.

Para que as receitas possam ser enviadas existem uma serie de passos a efetuar, passos esses que tive a oportunidade de realizar durante o estágio.

Em primeiro lugar é necessário que as receitas sejam conferidas, rubricadas e carimbadas. Na FJ, a maioria das receitas são rubricadas e carimbadas durante a dispensa, salvo exceções. Além da rápida conferência durante a dispensa, estas são conferidas posteriormente por um dos colaboradores da farmácia.

Em segundo lugar é necessário separá-las por organismos, agrupá-las pelos respetivos lotes e organizá-las por n.º de receita. Estes dados encontram-se no verso das receitas, pois no momento da dispensa do MSRM o sistema informático atribui a cada receita um lote e respetivo número de ordem dentro do lote, consoante o organismo a que ela pertence. No verso da receita estão os seguintes dados:

- Identificação da farmácia;
- Data de dispensa;
- Código do operador;
- Código do organismo participante;
- Número de receita, lote e série;
- Designação e códigos dos medicamentos dispensados, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem;
- PVP do medicamento, preço de referência, encargos do utente e da entidade que participa;
- Custo total da receita e respetivos encargos totais para o utente e para a entidade.

As receitas vão sendo organizadas em lotes constituídos por trinta receitas cada. Estes lotes são todos conferidos para detetar possíveis erros.

No final de cada mês é emitido o “Verbete de identificação do lote” específico para cada lote, que é carimbado e anexado a este. Neste documento constam as seguintes informações: nome e código da farmácia (número de código atribuído pelo INFARMED); mês e

ano da respetiva faturação; código e nome do organismo que comparticipa; tipo e número sequencial do lote, no total dos lotes entregues no mês; quantidade de receitas e etiquetas; importância total do lote correspondente ao PVP; importância total do lote paga pelos utentes; e importância total do lote a pagar pela entidade. No fim de cada mês também é necessário proceder ao fecho dos lotes para que se inicie uma nova série no mês seguinte.

É emitido também o documento de “Relação Resumo de lotes”, onde consta: nome e código da farmácia (número de código atribuído pelo INFARMED) mês e ano respeitante à faturação; código, tipo e número sequencial do lote, no total dos lotes entregues no mês; importância total do lote correspondente ao PVP; importância total do lote paga pelos utentes; importância total do lote a pagar pela entidade; e número total de receitas e de etiquetas.

Por fim é emitida a “Fatura Mensal”, que corresponde à fatura total de medicamentos a receber por cada organismo e que possui as seguintes informações: identificação da farmácia; mês e ano a que se referem; denominação da entidade que comparticipa e/ou respetiva sigla; número total de receitas; valor total em PVP, valor pago pelo utente e total referente às comparticipações a pagar pelo organismo; e carimbo da farmácia e rubrica do farmacêutico responsável.

Estes documentos (Fatura Mensal; Relação Resumo de Lotes, Verbetes de identificação de lotes e Receitas Médicas) necessitam de ser enviados até ao dia 5 do mês seguinte. Os documentos “Fatura Mensal” e a “Relação Resumo de lotes” são impressos em quadruplicado, em que a FJ fica com uma cópia em sua posse.

Os documentos relativos ao SNS são enviados, em formato papel, para o Centro de Conferencia de Faturas (CCF), localizado na Maia, enquanto os mesmos documentos relativos aos organismos são enviados para a ANF, em Lisboa, que distribui, por sua vez, aos respetivos organismos. Esta documentação é acompanhada de uma guia de remessa, em que o duplicado fica na posse da FJ, sendo o comprovativo de envio.

A ANF disponibiliza o montante das comparticipações relativo ao mês anterior a dia 20 do mês corrente. O resultado apenas sai no final do mês ou no início do seguinte. Se o CCF rejeitar receitas, por não estar conforme as regras, estas são devolvidas à farmácia com o motivo de devolução para que possam ser corrigidas e entregues com o receituário do mês seguinte. Às receitas devolvidas é emitida uma nota de crédito à ANF.

Se a farmácia não concordar com a correção do CCF, esta envia as receitas devolvidas ao Serviço de Retificação do Receituário da ANF para que esta corrija. Se a farmácia estiver correta, a ANF trata com o CCF; se não, devolve à farmácia as receitas.

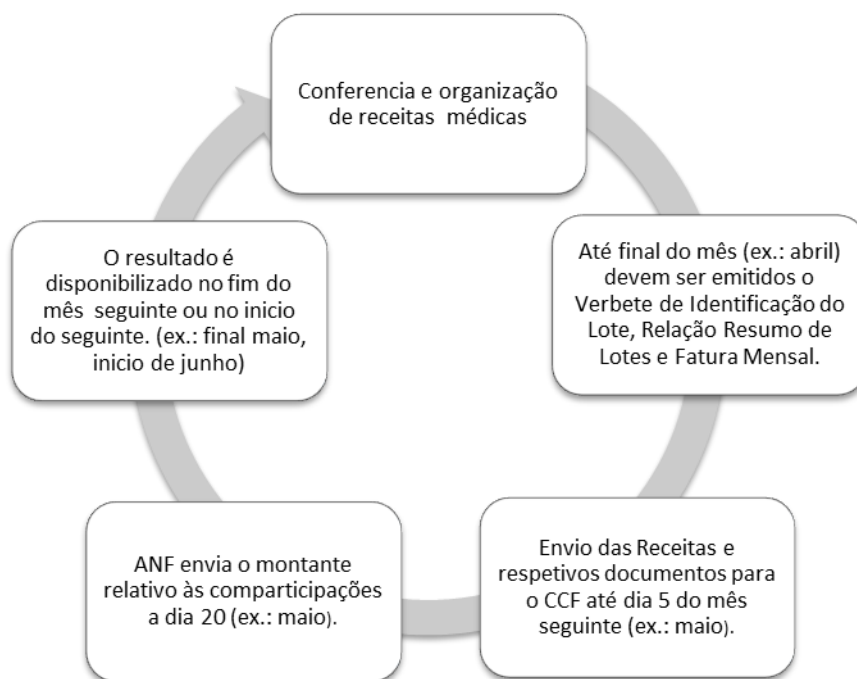


Figura 5. Diagrama esquemático do processamento do receituário e faturação

Durante a atividade do farmacêutico de oficina, este lida com uma série de conceitos e documentos contabilísticos que não são a sua área de estudos, mas que são importantes conhecer, pois é inerente à parte comercial da profissão. Estes encontram-se resumidamente explicados no Anexo X.

13. Conclusão

O estágio em Farmácia Comunitária foi extremamente enriquecedor para a minha formação como futura farmacêutica. Este permitiu-me aplicar e relembrar conhecimentos técnico-científicos adquiridos durante a minha formação académica de cinco anos em Ciências Farmacêuticas, mas também possibilitou-me adquirir aspetos práticos da profissão que só se aprendem com a prática. Aspetos, como a abordagem correta do utente, organização de uma farmácia, a sua gestão, faturação, entre outros. Durante o estágio pude observar na prática que o farmacêutico tem um papel muito importante na sociedade como promotor de saúde e que é nossa função aconselhar do melhor modo possível e que para isso são necessários conhecimentos, conhecimentos esses que devem ser constantemente relembrados e atualizados. Houve situações durante este meu período que não consegui solucionar sem a ajuda dos meus colegas e concluiu, que apesar dos meus conhecimentos, a experiência também conta e que estes são ótimos aliados para um dia, exercer a profissão com o máximo de profissionalismo.

O contato e carinho de alguns utentes foi uma dos aspetos que mais gratificantes no final de cada dia. Sem sombra de dúvida, que a fase como estagiária na Farmácia Janeiro me enriqueceu como futura profissional e como pessoa.

14. Referências Bibliográficas

1. Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3ª ed. 2009.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária. [Internet]. [acedido a 4 de abril de 2013]. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909.
3. Portaria n.º277/2012, de 12 de setembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 177, de 12 de setembro de 2012
4. Portaria n.º 14/2013, de 11 de janeiro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º8, de 11 de janeiro de 2013
5. Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso
6. Decreto-lei n.º171/2012, de 1 de agosto. Primeira alteração ao regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
7. Deliberação n.º2473/2007, de 28 de novembro. Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
8. Deliberação n.º1500/2004, 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
9. Deliberação n.º414/CD/2007, de 29 de outubro de 2007. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
10. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
11. Deliberação n.º728/2002, de 25 de março. Medicamentos Genéricos. Diário da República, 2ª série, nº99, de 29 de abril de 2002.
12. Saiba mais sobre...Psicotrópicos e Estupefacientes. INFARMED. 2010.
13. Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
14. Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro. Ministério da Economia e do Emprego. Diário da República, 1.ª série, N.º 229, em 29 de novembro de 2011
15. Decreto-Lei n.º152/2012, de 12 de junho. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 229, em 12 de julho de 2012
16. Decreto-Lei n.º242/2002, de 5 de novembro. Diário da Republica, 1.ª série, N.º255, em 5 de novembro de 2002
17. Despacho n.º15700/2012. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série, N.º 238, em 10 de dezembro de 2012
18. Portaria n.º137-A/2012, de 11 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 92, em 11 de maio de 2012
19. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2012;1-26.
20. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
21. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 93, em 13 de maio de 201
22. Saiba mais sobre... Automedicação.2010.INFARMED
23. Decreto-Lei n.º296/98, de 25 de setembro. Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso

24. Decreto-Lei n.º189/2008., de 24 de novembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 185, em 24 de novembro de 2008
25. Decreto-Lei n.º115/2009, de 18 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 95, em 18 de maio de 2009
26. Decreto-lei n.º74/2010, de 21 de junho. Ministério da agricultura, do desenvolvimento Rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 118, em 21 de junho de 2010
27. Despacho n.º25822/2005, de 15 de dezembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série, n.º 239, de 15 de dezembro de 2005
28. OMS. Dez factos na amamentação. [Internet]. [acedido a 19 de abril de 2013]. Disponível em: <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/>.
29. Decreto-lei n.º217/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 219, em 11 de Novembro de 2008
30. OMS. Razões médicas aceitáveis para uso de substitutos do leite materno. 2009. [Internet]. [acedido a 19 de abril de 2013]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.01_por.pdf.
31. Comissão de Nutrição da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Alimentação e Nutrição do lactente. Ata pediátrica portuguesa. 2012;43(5).
32. Decreto-lei n.º53/2008, de 25 de março. Ministério da agricultura, do desenvolvimento Rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 59, em 25 de março de 2008
33. Decreto-Lei n.º148/2008, de 29 de julho. Ministério da agricultura, e do desenvolvimento rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 145, em 29 de julho de 2008
35. Diretiva 93/42/CEE. Diretiva relativa aos dispositivos médicos e respetivos acessórios.
36. Decreto-Lei n.º95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
37. Portaria n.º594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
38. Deliberação n.º1500/2004, de 29 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
39. Portaria n.º769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
40. Despacho n.º18694/2010, de 18 de novembro. Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso

Capítulo III - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

“Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) definem-se como, o serviço que assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino”¹. O farmacêutico Hospitalar é o profissional, habilitado com o grau de especialista, responsável por o circuito do medicamento num hospital. Assim sendo, é da sua responsabilidade a seleção, a aquisição, a receção, o armazenamento e a distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos, a farmacotecnia, a farmácia clínica, a farmacovigilância, a farmacocinética clínica, a participação em ensaios clínicos e em Comissões Técnicas, a prestação de informação relativa a medicamentos e também pelo desenvolvimento de ações de formação^{1,2}.

O presente relatório pretende descrever alguns dos conhecimentos adquiridos e atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar, que decorreu nos SFH do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB), EPE., entre 6 de maio e 21 de junho de 2013, com uma carga horária de 280 horas. Sob orientação da Dra. Maria Olimpia Fonseca e da sua equipa tive a oportunidade de contactar com as várias áreas destes SFH adquirindo importantes conhecimentos e competências acerca do papel do farmacêutico no Hospital.

2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

Para o bom funcionamento de um hospital é sempre necessário uma boa gestão de recursos. O setor da logística dos SFH do CHCB está responsável pela gestão dos medicamentos, ou seja pelos procedimentos que garantem a sua dispensa em perfeitas condições aos doentes do hospital¹. Esta gestão começa pela seleção de medicamentos, aquisição, armazenamento até à sua distribuição.

2.1. Seleção de medicamentos

Nos dias de hoje, o mercado farmacêutico possui uma grande diversidade de princípios ativos e de marcas comerciais, pelo que é imprescindível uma seleção cuidada e racional de medicamentos que assegure o bom funcionamento do hospital. A seleção de medicamentos num hospital tem sempre por base o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e as suas necessidades internas, sendo esta seleção responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). O CHCB possui um “Guia Terapêutico” aprovado pela CFT, que consiste na lista de fármacos e outros produtos farmacêuticos que se

encontram disponíveis para prescrição e uso na Instituição. Este encontra-se disponível para consulta na intranet do CHCB.

Quando um médico necessite de prescrever um fármaco que não conste no “Guia Terapêutico”, este pode solicitar o pedido à CFT através do preenchimento de um impresso próprio onde justifica devidamente a escolha de tal medicamento³. Após a avaliação do pedido, a CFT emite um parecer, informando se o fármaco foi aprovado ou não, ou ainda se foi aprovado com critérios de restrição. Desse parecer são tiradas cópias que são enviadas pelo secretariado da CFT ao Clínico proponente e Diretor do Serviço de Aprovisionamento³.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

A aquisição dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos é realizada pelo farmacêutico responsável dos SFH em articulação com o Serviço de Aprovisionamento (SA). No CHCB cada artigo tem um ponto de encomenda predefinido com base no consumo dos últimos meses³. Diariamente é emitida uma lista de artigos abaixo desse ponto de encomenda. Essa lista é analisada, artigo a artigo, tendo em conta o seu *stock* atual, o seu consumo nos últimos 6 meses, o seu consumo no momento (dia anterior) e previsão futura, de modo a prever a quantidade necessária a encomendar. A quantidade a encomendar de cada artigo depende também de vários fatores, nomeadamente do tipo de artigo (A, B ou C); do seu consumo (se é artigo de consumo regular, irregular ou apenas de consumo pontual); do tipo de aquisição (descritos mais à frente); de condicionantes do fornecedor (p. ex. pagamento de portes) e de instruções do Conselho Administrativo (CA) e do SA. Após esta análise, o farmacêutico define o pedido de encomenda, que envia por via eletrónica ao SA. O SA emite uma nota de encomenda e envia-a ao CA para assinar e posteriormente esta é enviada por fax aos fornecedores³. Durante o estágio pude assistir a todo o processo inerente a um pedido de encomenda.

Quando é realizado uma encomenda de medicamentos estupefacientes, psicotrópicos ou benzodiazepinas, a nota de encomenda é acompanhada do Anexo VII devidamente preenchido, como previsto no Artigo 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro⁴.

A aquisição de medicamentos ou produtos farmacêuticos pode ocorrer de várias formas, nomeadamente por concurso público centralizado (com base no catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS)), por concurso público limitado, por negociação direta com laboratórios, por empréstimo de outros hospitais, por consultas diretas ou por compras urgentes a fornecedores locais (ex.: distribuidores por grosso ou farmácias).

Excecionalmente um médico pode fazer o pedido de um medicamento que não possua Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, ou seja solicitar a Autorização de Utilização Especial (AUE) de um medicamento. As AUE são regulamentadas pela Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. O pedido de AUE é realizado num impresso próprio pelo diretor clínico onde o medicamento vai ser administrado, onde consta a respetiva justificação

clínica, que posteriormente é enviado à CFT com vista a obter o seu parecer. Após este passo, é então preenchido o requerimento com o pedido de AUE ao INFARMED⁵.

Esta atividade tem como objetivo a diminuição do número de pedidos urgentes de medicamentos e como indicador de qualidade a monitorização do número de roturas de medicamentos³.

2.3. Receção e conferência dos produtos

Após uma prévia receção pelo SA, os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos são entregues e rececionados pelos SFH em local próprio. Esta receção está a cargo de um Técnico de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) com o auxílio de um Assistente Operacional (AO) em conjunto com um representante do SA¹.

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e colaborar na receção e conferência dos medicamentos ou produtos, onde verifiquei os aspetos a seguir mencionados.

O representante do SA está responsável pela conferência quantitativa da encomenda, ou seja, verifica se foi entregue a quantidade encomendada assim como o seu custo (conferência da fatura ou guia de remessa com a nota de encomenda). Este é também responsável pela elaboração da guia de receção e pelo registo de entrada dos medicamentos ou produtos no sistema informático após a receção. O TDT está responsável pela conferência qualitativa, isto é, verifica as condições em que os artigos chegam aos SFH após o transporte, também efetua a conferência do nome do medicamento ou produto, lotes e prazos de validade com a guia de receção e também com a fatura. A guia de receção é assinada pelo TDT em que o original é entregue no Serviço Administrativo dos SFH e a cópia fica na posse do SA. Os hemoderivados, ainda exigem a conferência dos boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, que ficam arquivados com a respetiva fatura em *dossiers* específicos¹. Também é realizada a conferência, registo e arquivo da documentação técnica (certificados de análise) e o envio do original da guia de remessa ou fatura para o SA. A monitorização do número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos constitui um indicador de qualidade deste procedimento³.

No dia seguinte à receção, a Assistência Técnica dos SFH é responsável pela validação das entradas no sistema informático pelo SA, constituindo um objetivo no âmbito da qualidade, a diminuição do número de não conformidade na entrada de medicamentos.

De seguida, os medicamentos ou produtos são encaminhados para o armazém. É importante referir que os medicamentos termolábeis são imediatamente armazenados aquando a entrada nos SFH.

2.4. Armazenamento

O armazenamento correto dos produtos é muito importante para que se possa garantir a sua qualidade. É necessário, portanto, assegurar as condições necessárias de espaço, temperatura, humidade e segurança.

2.4.1. Organização

Durante a minha passagem por este setor pude tomar conhecimento de como é organizado o armazenamento. No CHCB existe um armazém central (10) onde são armazenados a maioria dos produtos. Existem ainda armazéns periféricos que recebem os artigos por reposição de *stock* ou transferência direta a partir do 10. Os armazéns periféricos são o armazém da farmácia do Fundão (11), o armazém da dose unitária (12), o armazém da farmacotecnia (13), o *Pyxis*TM do bloco operatório (14), da urgência pediátrica (15), da urgência geral - serviço de observação (SO) (16) e da urgência geral (17), o armazém dos artigos que ficam em quarentena (18) e o armazém do ambulatório (20).

No armazém central (10) os medicamentos ou produtos são acondicionados nas respetivas prateleiras, em local identificado pelo código de barras e pela DCI, segundo o princípio *first expire, first out* e por ordem alfabética de DCI. Os produtos estão distribuídos nestas prateleiras por setores (geral, anestésicos, antibióticos, tuberculoestáticos, material de penso, colírios, hemoderivados, estomatologia, leites, contraceptivos, medicamentos de ambulatório). O armazém também possui prateleiras individualizadas para a alimentação entérica e parentérica, para citotóxicos (as prateleiras possuem um rebordo levantado para proteção em caso de derrame acidental e onde é visível um estojo de emergência junto ao local), para medicamentos ou produtos de reserva (quando a quantidade não é possível ser acondicionada na totalidade no espaço próprio) e um cofre para os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP). Todos estes produtos estão armazenados em condições de temperatura inferior a 25°C, humidade inferior a 60% e protegidos da luz solar¹.

Os produtos que exijam outras condições de armazenamento estão armazenados noutros locais afetos ao armazém central, como são os casos dos produtos inflamáveis, que estão num local individualizado devidamente identificado, com porta corta-fogo, a abrir para fora, paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, detetor de fumos, chuveiro de teto acionado por alarme, sistema de ventilação, instalação elétrica antideflagrante e ainda com um rebordo levantado na porta de entrada que impede o extravasamento de líquidos para o exterior em caso de derrame acidental (o local possui um extintor e um chuveiro de emergência no exterior); dos medicamentos termolábeis, que estão armazenados em câmaras ou arcas frigoríficas com um sistema de controlo e registo de temperatura e alerta automático quando são ultrapassados os limites de temperatura; das matérias-primas, que estão armazenadas no laboratório e dos injetáveis de grande volume, que estão armazenados em 2 salas à parte devido às suas dimensões.

Os gases medicinais não são armazenados nos SFH, por questões de espaço e armazenamento, mas estão sob responsabilidade destes. Aquando a sua receção, os gases medicinais devem ser acompanhados da cópia do certificado de análise de gás. No caso de botijas, estas devem apresentar o cilindro e respetiva válvula, corretamente identificado e limpo. O farmacêutico é, também responsável por imputar o seu consumo pelos serviços clínicos e por gerar a sua compra, por informação dos Serviços de Instalações e Equipamentos

(SIE). O controlo da qualidade dos gases medicinais distribuídos também é realizado pelo farmacêutico que realiza auditorias mensais às instalações onde estão armazenados.

Durante o meu estágio pude colaborar no armazenamento e notar a sinalética de segurança de medicamentos existente, que tem o objetivo de minimizar erros aquando a sua distribuição. Por exemplo, quando existem medicamentos com dosagens diferentes armazenados na mesma gaveta, estas são identificadas com cores indicativas da dosagem, em que o vermelho corresponde à dosagem mais alta, o amarelo à dosagem intermédia, o verde à dosagem mais baixa.

2.4.2. Rotulagem

Algumas formas orais sólidas necessitam de ser rotuladas antes de ser armazenadas, pois cada embalagem unitária de medicamento deve estar identificada pelo nome genérico, dosagem, prazo de validade e o lote de fabrico, tal como é referido nas Boas Práticas²⁵⁶. Neste contexto, colaborei no registo dos rótulos de alguns medicamentos num impresso próprio e na sua rotulagem. A sua emissão, impressão e validação está a cargo do TDT e a rotulagem a cargo do AO.

2.4.3. Controlo dos prazos de validade

Todos os meses são realizadas auditorias qualitativas pelos TDT aos *stocks*. Estas auditorias têm como objetivo verificar os produtos cujos prazos de validade expirem dentro de 4 meses. Deste modo, é impressa uma listagem de artigos cujo prazo expire em 4 meses e a partir dessa, verifica-se a existência desses produtos em todos os armazéns. Caso se verifiquem produtos em tal situação, o TDT regista num impresso próprio a lista dos artigos, as respetivas quantidades e o custo médio associado. Este impresso é enviado ao farmacêutico responsável para que este analise se o produto é ainda passível de ser consumido. Caso não seja, o farmacêutico deve contactar os laboratórios com vista a um acordo, ou a sua troca ou crédito. Durante o meu estágio pude colaborar nesta tarefa verificando uma lista de produtos cujos lotes expiravam em setembro e em outubro.

2.4.4. Controlo do *stock*

Diariamente são realizadas auditorias internas quantitativas pelos TDT aos *stocks*, na qual durante o estágio pude cooperar. De terça a quinta são feitas contagens a cerca de 30-40 produtos da classificação ABC (com maior frequência de contagem na classe A, por possuírem maior valor económico). À segunda são realizadas as contagens de produtos de nutrição e medicamentos termolábeis. À sexta são realizadas contagens de grupos particulares como, por exemplo, material de penso, colírios, anestésicos, pomadas. É registada a quantidade contada e esta é comparada com a quantidade existente no sistema informático. Deste modo, num curto espaço é feita uma correta gestão de *stocks* e é evitado um inventário anual.

No âmbito da gestão da qualidade, o armazenamento tem com indicadores da sua qualidade, a diminuição do número de regularizações efetuadas referentes ao armazém 10, monitorizar o número de artigos detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses e monitorizar as não conformidades no armazenamento. Possui o objetivo de diminuir a taxa de abate de medicamentos³.

3. Distribuição

“A Distribuição de Medicamentos é o denominador comum e a face mais visível da atividade farmacêutica em todos os estabelecimentos hospitalares”². A distribuição pretende assegurar a correta dispensa dos medicamentos aos doentes, tanto em regime de internamento como em regime de ambulatório.

No CHCB realiza-se a distribuição individual em dose unitária (que garante uma maior segurança e eficiência), distribuição tradicional ou clássica, distribuição por reposição de *stocks* nivelados, distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM, a distribuição a doentes em ambulatório e a distribuição de medicamentos sujeitos a um controlo especial (medicamentos estupefacientes e psicotrópicos).

3.1. Distribuição tradicional ou clássica

Em cada serviço clínico ou armazéns periféricos dos SFH estão definidos perfis de *stocks*, tanto quantitativos como qualitativos, portanto esta distribuição não é considerada uma distribuição tradicional pura. Os perfis são definidos entre o Diretor de Serviço ou enfermeiro chefe e o farmacêutico e no caso dos armazéns pelo farmacêutico.

Esta distribuição assegura a reposição desses *stocks*, mediante uma requisição eletrónica pelo Enfermeiro Chefe. A requisição que, indica a quantidade que necessita e a que existe no serviço, é impressa e tratada pelo TDT afeto ao armazém. No CHCB, os pedidos realizados até às 14 horas são satisfeitos no próprio dia. No final, o TDT faz a conferência e dá a saída da medicação pelo sistema informático e o AO, afeto aos SFH, efetua a entrega no serviço. É importante referir que existe um impresso onde é registado a data do pedido, a data de entrega, o AO que efetuou a entrega e a quem foi efetuada a entrega no serviço³.

Diariamente, tive a oportunidade de satisfazer vários pedidos de reposição de *stock*, em que por exemplo, tomei conhecimento que os medicamentos termolábeis são devidamente assinalados com o sinalética “guardar no frigorífico” e armazenados na câmara frigorífica em local próprio, até serem enviados para os serviços clínicos.

3.2. Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

Durante o meu estágio participei neste tipo de distribuição que, à semelhança da distribuição tradicional, é realizada com base em perfis de *stocks* predefinidos. A diferença é, que esta é realizada através de troca de carros com níveis máximos definidos até à qual são reabastecidos com a intervenção do TDT. A sua reposição tem periodicidade definida. Esta

distribuição assegura a reposição do *stock* nos serviços de Neonatologia, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Obstetrícia, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cirurgia do Ambulatório e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). O reabastecimento dos carros é realizado com a ajuda de um PDA (Assistente Pessoal Digital) e através deste é possível realizar a saída automática dos artigos do armazém. O carro da UCI e da UAVC é reabastecido com um dia de antecedência de entrega nos serviços. Estes serviços possuem dois carros, que permite o reabastecimento de um, enquanto o outro está nos serviços. Além de ter colaborado na reposição dos todos os carros, também procedi à verificação e recolha dos medicamentos cujos prazos de validade estavam prestes a expirar e o seu registo num impresso próprio. Esta atividade é realizada mensalmente.

Este tipo de distribuição tem os seguintes indicadores de qualidade: diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis e monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos com medicamentos para detetar e corrigir as não conformidades existentes nos *stocks*³.

3.3. Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*TM

O *Pyxis*TM é um sistema semiautomático existente no serviço do Bloco Operatório, da Urgência Geral, da Urgência Geral - SO e da Urgência Pediátrica. Neste sistema são predefinidos perfis de *stock* (mínimo e máximo), tal como noutros sistemas de distribuição, mas este é controlado de forma eletrónica. No momento em que um enfermeiro retira medicação para um doente, automaticamente é gerado um consumo. Também fica registado quem é que retirou a medicação, permitindo uma rastreabilidade que não é possível noutros sistemas.

Quando são atingidos os níveis mínimos, o sistema emite uma requisição automática com os medicamentos e a quantidade a repor. No momento de reabastecimento é inserido no sistema qual a medicação a repor e este automaticamente abre a gaveta correspondente ao medicamento, indicando a divisória na qual se localiza. É pedido para confirmar a quantidade do artigo que o *Pyxis*TM tem no momento (se não se confirmar é necessário analisar a causa e posterior transmissão ao enfermeiro chefe do serviço), a quantidade a repor e qual o prazo de validade mais curto. O registo do prazo de validade é outra vantagem deste sistema, pois permite o seu controlo e uma maior poupança financeira. Mensalmente é emitida uma lista de medicamentos cuja validade está prestes a expirar, pelo que é, deste modo, importante a sua correta introdução.

Durante o estágio, pude participar na preparação da medicação para todos os *Pyxis*TM com base na sua requisição e colaborei no reabastecimento de todos, em que à segunda-feira é realizado o reabastecimento do *Pyxis*TM da Urgência Geral, SO e Bloco Operatório, à quarta-feira da Urgência Geral, SO e Urgência Pediátrica, à quinta-feira novamente do Bloco Operatório e à sexta-feira da Urgência Geral e SO.

3.4. Distribuição individual diária em dose unitária

A distribuição individual de medicamentos em dose unitária assegura que cada doente tenha os seus medicamentos corretos, na quantidade e qualidade certas, para um período de 24 horas. Desta forma é assegurada uma distribuição individualizada. Este sistema de distribuição tornou-se obrigatório legalmente através do despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro da Saúde e da Saúde, de 30 de Dezembro de 1991, publicado no Diário da República n.º23 - 2ª série, de 28 de janeiro de 1992.

Esta distribuição possui bastantes vantagens em relação a outros sistemas de distribuição, pois aumenta a segurança no circuito do medicamento, permite conhecer o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminui o risco de interações, melhora a racionalização da terapêutica, reduz desperdícios, e permite também aos enfermeiros dedicarem mais tempo aos cuidados dos doentes e menos aos aspetos relacionados com os medicamentos¹.

Antes de se iniciar a distribuição é necessário realizar a validação farmacêutica das prescrições médicas, que se realiza em local próprio. No CHCB, a maioria das prescrições são eletrónicas (através do sistema informático implementado - o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento [SGICM]) e assim, chegam por via *online* aos SFH. As prescrições efetuadas nos serviços da UCI e da UAVC são a exceção, que por possuírem um sistema informático incompatível com o SGICM, chegam em suporte de papel, sendo necessário transcrevê-las. Todas as prescrições devem conter o nome do doente, do médico prescritor, a designação do medicamento por DCI, forma farmacêutica, dose unitária, via de administração, frequência e a quantidade¹. Também podem conter informações adicionais relevantes como alergias e o diagnóstico.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico nesta atividade onde se analisa as prescrições de modo a verificar a possibilidade de:

- vias ou frequências inadequadas;
- duplicação de medicamentos;
- interações medicamentosas;
- alergias;
- medicamentos que não estejam presentes no “Guia Terapêutico” do CHCB;

Nesta tarefa, o farmacêutico possui o auxílio do sistema de alertas do SGICM. Este emite alertas, por exemplo quando são detetadas interações medicamentosas, doses prescritas que ultrapassam as doses máximas, quando é ultrapassado o tempo de antibioterapia ou quando são prescritos antibióticos que sejam de utilização justificada. Durante a prescrição, o Médico também recebe estes alertas, pelo que está consciencializado quando prescreve um medicamento nestas condições.

Durante a validação, também:

- decide se determinada medicação é distribuída por dose unitária ou por distribuição tradicional (ex.: soluções de grande volume);

- calcula o número de ampolas que é necessário dispensar, em caso de fármacos administrados por IV em perfusão, para diluir no soro durante 24 horas (através do débito e da dose) e analisa a sua compatibilidade com os fluidos;
- avalia se os antibióticos de uso restrito estão devidamente justificados;
- verifica a medicação que o doente traz de casa (do domicílio).

Aquando deste processo podem surgir dúvidas, sendo necessário recorrer a fontes de informação. O farmacêutico tem acesso direto, através do SGICM, aos RCMs e ao Prontuário Terapêutico e, possui ainda presente no local, literatura de referência. Além deste aspeto, o farmacêutico pode consultar de forma imediata a lista de medicamentos de administração IV direta (sem necessidade de diluição em NaCl) e os custos económicos relativos à transição da administração IV para oral, pois esta informação consta no ambiente de trabalho de todos os computadores do CHCB. Caso o farmacêutico tenha dúvidas relacionadas com as prescrições médicas, este deve contactar o médico prescritor, ou se este não estiver disponível, o enfermeiro de serviço.

Após a validação das prescrições são gerados os perfis farmacoterapêuticos dos doentes. Segue-se a emissão e impressão dos mapas de distribuição para cada serviço de internamento e o seu envio para os sistemas semiautomáticos Kardex e FDS (*Fast Dispensing System*).

A preparação individualizada da medicação é realizada pelos TDT com o auxílio de AOs, numa sala própria para o efeito apoiando-se no armazém 12. Os medicamentos são colocados em gavetas individualizadas que possuem separadores de forma a dividir a medicação para a manhã, o meio-dia/tarde, a noite e SOS. Cada gaveta deve estar identificada com o nome do doente, a sua data de nascimento, o número de cama, o serviço onde o doente se encontra e a data para a qual a medicação está destinada. Se existirem nomes de doentes semelhantes, as gavetas são devidamente assinadas com uma sinalética de alerta, de forma a evitar erros durante a distribuição. Esta identificação é muito importante, porque contribui para a minimização de erros relacionados com trocas de medicação de doentes. A data é necessária, pois o perfil farmacoterapêutico pode sofrer alterações conforme os dias e deste modo está identificado qual o dia destinado àquela medicação. Caso os medicamentos tenham dimensões mais elevadas e não possam ser colocados nas gavetas, são guardados em caixas plásticas e identificados com etiquetas tal como as gavetas. Os eletrólitos são identificados com a sinalética “diluição obrigatória”, de maneira a evitar possíveis erros na administração. No caso de medicação termolábil, esta é conservada no frio até ser enviada para o serviço e é registado na gaveta a necessidade de recolher esta medicação.

O Kardex e o FDS são sistemas semiautomatizados que auxiliam na preparação desta medicação e possuem como principais vantagens a redução de erros, do tempo dedicado a esta tarefa, a melhoria da qualidade do trabalho e a racionalização de stocks nas unidades de distribuição¹. O Kardex, ao receber os mapas de distribuição, efetua a dispensa dos medicamentos por princípio ativo (e não por doente ao contrário do FDS), indicando qual o

tabuleiro onde o TDT deve ir buscar os medicamentos, a quantidade e a gaveta onde os deve inserir. O FDS está colocado na “Sala de reembalamento” e efetua o reembalamento de formas orais sólidas consoante as ordens recebidas pelos mapas de distribuição (por cama/doente). A medicação sai preparada em mangas identificadas com os dados do doente e o serviço a que corresponde. Estes dois sistemas complementam-se entre si aumentando a produtividade do setor de distribuição e a minimização dos erros.

Após a realização das preparações, estas são conferidas pelos farmacêuticos, de forma a detetar possíveis erros. Esta é uma segunda validação e após esta, são registadas as não conformidades no âmbito do sistema de gestão da qualidade.

Cada serviço clínico tem uma hora estipulada para a entrega dos medicamentos da dose unitária. Quando as preparações saem dos SFH em módulos selados, por um AO afeto aos SFH, o farmacêutico procede à imputação dos consumos no sistema informático (em medicamentos biológicos ou outros de grande valor económico ou risco é dada saída do lote). Às sextas-feiras, a preparação por dose unitária é realizada em triplicado (para 72 horas), pois apenas existe dois farmacêuticos ao sábado e um farmacêutico ao domingo, de serviço. As gavetas são devidamente identificadas com o dia para a qual a medicação é indicada e são entregues nos serviços apenas nesse dia.

Todas as alterações relativas às prescrições, altas, mudanças de cama ou de serviço são realizadas pelo farmacêutico até ao envio da medicação para o serviço. Os pedidos urgentes são dispensados mediante uma requisição informática, também pelo farmacêutico.

Durante o meu estágio, além de ter acompanhado diariamente a validação das prescrições médicas, participei na conferência das preparações de todos os serviços clínicos, pude satisfazer vários pedidos urgentes e realizar algumas alterações relativas às prescrições. Foi-me sempre dado incentivo para a pesquisa de fármacos afetos aos perfis farmacoterapêuticos de doentes que suscitasse dúvidas. Um deles foi o medicamento dinoprostona, um sistema de libertação vaginal, que é conservado numa arca frigorífica a uma temperatura de -17°C . Quando é dispensado, é-lhe colocado uma etiqueta com a indicação do farmacêutico que fez a dispensa e a que hora a que foi retirado da arca, pois este apenas se conserva 4 horas a temperaturas de $4-8^{\circ}\text{C}$.

No âmbito do sistema de gestão da qualidade, a distribuição diária em dose unitária possui como indicadores de qualidade a garantia do cumprimento do horário de entrega, a diminuição do número de regularizações efetuadas (armazém 12) e a monitorização do número de não conformidades no armazenamento (armazém 12). Possui como objetivo diminuir o número de erros de medicação distribuída em dose unitária, na qual pude participar durante a conferência das gavetas³.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório

No CHCB, o serviço de ambulatório dos SFH é responsável pela distribuição de medicamentos a doentes neste regime e pelos circuitos especiais de hemoderivados e de estupefacientes e psicotrópicos que são descritos no ponto 3.6.

3.5.1. Caracterização do ambulatório

O serviço de ambulatório dos SFH do CHCB encontra-se localizado em sala própria, separado das restantes áreas dos SFH, com fácil acesso do exterior. A sala é bem iluminada e a temperatura e a humidade são parâmetros controlados de modo a permitir as condições adequadas ao conforto dos utentes e dos farmacêuticos e à conservação dos medicamentos aqui armazenados^{1,2}. Para que a dispensa de medicamentos ocorra com a maior comodidade e confidencialidade, além de um local próprio, o ambulatório possui o seu próprio armazém e sistema informático. O armazém do ambulatório (20) possui um cofre metálico de dupla fechadura para armazenamento exclusivo dos MEP, um dispensador automático de medicamentos (o *Consis*) para armazenamento de medicamentos com maior saída, dois armários refrigerados para armazenamento de medicação que necessite de uma temperatura de conservação entre 2 e 8°C e um armário com prateleiras para os restantes medicamentos. Este é abastecido semanalmente por um pedido de reposição ao armazém central (10). O sistema informático utilizado é extremamente importante para toda a gestão do setor. Através deste, é possível ter acesso imediato às prescrições *online* dos médicos, executar a validação das prescrições, imputar consumos, realizar a conferência de dispensas, consultar stocks e encomendas e verificar o histórico de dispensa. Deste modo, é possível verificar a adesão da terapêutica por parte do doente e ter conhecimento também do custo do tratamento. Caso a prescrição do médico seja feita em suporte de papel, esta é transcrita para o sistema informático.

No que toca a recursos humanos, os SFH do CHCB possuem duas farmacêuticas afetas a este serviço e deste modo, é assegurado sempre a presença de uma, quando outra é destacada para outras atividades relacionadas com o setor (p. ex. visitas aos serviços). Quanto ao horário de funcionamento, o ambulatório funciona de 2ª a 6ª feira, das 9 horas até às 19 horas sem interrupção para almoço, e aos sábados das 9 horas às 16 horas³.

A contagem do *stock* é uma atividade efetuada uma vez por semana, como forma de deteção de discrepâncias entre a quantidade existente no armazém e no sistema informático e na qual tive a possibilidade de participar. Constitui um indicador de qualidade do setor a diminuição o número de regularizações efetuadas.

3.5.2. Dispensa de medicamentos a doentes em ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório é realizada em terapêuticas que exigem um maior controlo e vigilância, por possuírem janelas terapêuticas estreitas, estando associados a efeitos adversos graves e ser necessária a monitorização à adesão terapêuticada doente. Outra razão prende-se por questões económicas, porque a

maioria dos medicamentos tem elevado valor económico e adquiridos no SFH são 100% comparticipados^{1,2}.

A dispensa de medicamentos a doentes em ambulatório é, portanto, realizada de forma gratuita para medicamentos ao abrigo de legislação⁶ (Anexo XI) a doentes em regime de ambulatório provenientes de consulta externa, doentes que requeiram continuidade de um tratamento após alta e ainda doentes atendidos no serviço de urgência, desde que prescritos por um médico do hospital e de especialidade requerida. O CHCB não possui todas as especialidades médicas, pelo que realiza a dispensa de medicamentos ao abrigo da legislação para as seguintes patologias: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas; doentes insuficientes renais crónicos; indivíduos afetados pelo VIH (a maioria da sua distribuição é realizada no Hospital do Fundão); esclerose lateral amiotrófica; doentes com hepatite C; esclerose múltipla; e planeamento familiar. Os medicamentos biológicos abrangidos pelo Despacho n.º 18419/2010 são dispensados pelos SFH, mesmo que não sejam prescritos no CHCB, desde que o centro prescriptor esteja registado no *site* da Direção Geral da Saúde (DGS), que a prescrição seja feita em consultas especializadas, devendo o médico prescriptor fazer na receita menção expressa do presente despacho⁷ e do respetivo número de consulta certificado.

Existem medicamentos mesmo que ao abrigo da legislação, só são dispensados após autorização prévia da CFT, devido ao seu elevado custo ou risco e por serem terapêuticas de última linha. O serviço de ambulatório dos SFH do CHCB também dispensa, de forma gratuita, medicamentos que não fazem parte da lista de medicamentos abrangidos por legislação. Essa dispensa depende da autorização do CA, e é realizada a grupos farmacoterapêuticos comparticipáveis a 100% e prescritos a doentes, em regime de ambulatório, provenientes de consulta externa². Os medicamentos são usados para tratamento de patologias crónicas, nomeadamente de doenças de cariz oncológico, hemofilia, hipertensão pulmonar, hepatite B e certos medicamentos manipulados (p. ex. suspensão oral de propranolol).

Relativamente ao ato de dispensa, esta é realizado mediante a apresentação de uma prescrição médica, eletrónica (*online*) ou em suporte de papel, de um médico do CHCB (com exceção dos medicamentos abrangidos pelo Despacho n.º 18419/2010 como referido anteriormente). A prescrição eletrónica acarreta um maior número de vantagens, uma vez que garante a adesão ao formulário ou a linhas orientadoras de prescrição, minimiza erros relacionados com a prescrição e transcrição (como não é necessário a sua transcrição, existe menos um passo onde poderia haver erros) e diminui o tempo na dispensa (uma vez que não é necessária a sua transcrição ou a procura da receita arquivada nos *dossiers*)¹. No momento da apresentação da prescrição, o farmacêutico verifica a identidade do doente através de um cartão identificativo (a dispensa pode ser realizada ao próprio doente ou a um cuidador, desde que apresente também um documento identificativo seu e do doente) e procede à validação da prescrição²⁶¹. Esta validação pressupõe a sua análise, verificando se está corretamente preenchida com a identificação do doente, do médico e do local de prescrição; a data de emissão; medicamento prescrito por DCI com respetiva dosagem, posologia e forma

farmacêutica. A prescrição normalmente também tem a duração do tratamento e a data da próxima consulta, o que permite ao farmacêutico dispensar a quantidade necessária ao doente. Sempre que haja dúvidas relativamente à prescrição, o farmacêutico deve contactar o médico. A quantidade total a dispensar é definida com base na informação acima mencionada (duração do tratamento ou a data da próxima consulta), no entanto esta é dispensada em parcelas, com a quantidade necessária para um mês, até ao fim da quantidade prescrita na receita ou à data da próxima consulta. A exceção são as pilulas contraceptivas, cuja dispensa é feita para o período de três meses. O facto de apenas ser dispensada a quantidade necessária para um mês possibilita ao farmacêutico avaliar a adesão à terapêutica do doente, uma vez que é esperado que este venha mensalmente levantar a medicação (relação entre o consumo real e o consumo esperado), e também gerir o *stock* do armazém.

Antes da entrega da medicação é confirmado o medicamento a dispensar e respetiva quantidade, embalagem, prazo de validade e regista-se o lote². Por fim, o farmacêutico presta o devido aconselhamento ao doente, informando-o acerca da via e forma de administração, condições de armazenamento, quantidade dispensada, data prevista para a próxima dispensa e o outro tipo de informação técnica pertinente²⁶¹. Esta informação é dada de forma verbal e sob a forma escrita, através de folhetos informativos que o doente pode levar para casa². Os folhetos informativos indicam uma série de informações úteis, como a forma de administração, o que fazer em caso de esquecimento de doses ou em caso de sobredosagem, condições de armazenamento, cuidados e precauções e efeitos adversos mais frequentes, e também informam o horário e contato telefónico dos SFH do CHCB, para que em caso de dúvidas o doente possa contactar o farmacêutico. O aumento do número de folhetos informativos fornecidos ao doente aquando da dispensa constitui um dos indicadores de qualidade deste setor. Quando necessário também são colocados pictogramas (p. ex. “guardar no frigorífico”) que permitem transmitir informações importantes de forma simples. No final, o doente ou quem levanta a medicação assina a receita caso esta esteja em suporte de papel ou é realizado o registo no sistema caso seja uma prescrição *online*. Ainda importante referir que, na primeira dispensa a um doente, este concorda e assina um termo de responsabilidade⁸, comprometendo-se pelo bom uso e correta conservação do medicamento (Anexo XII) de acordo com a Circular Normativa nº01/cd/2012, de 31 de novembro de 2012.

Após realizada a dispensa, a medicação cedida (com a respetiva quantidade e lote) é imputada através do sistema informático, gerando um consumo cujo número de imputação é anotado caso a receita esteja em suporte de papel.

Todas as dispensas são conferidas no dia seguinte de forma a detetar possíveis erros, constituindo um indicador de qualidade da área. As prescrições em suporte de papel são arquivadas em *dossiers* relativos à especialidade médica em questão e quando referentes a medicamentos biológicos ou outros, sujeitos à autorização pela CFT são arquivados num *dossier* específico relativamente ao medicamento e não à especialidade. Os *dossiers* estão divididos em “receitas parcialmente fornecidas”, onde são coladas as receitas cuja

quantidade de medicação prescrita ainda não foi totalmente fornecida e em “receitas totalmente fornecidas”, onde são colocadas todas as receitas totalmente dispensadas e que posteriormente são arquivadas.

Quando um doente em regime de ambulatório tenha a sua residência localizada a mais de 25 km do CHCB e possua dificuldade em se deslocar a este, os SFH podem enviar a medicação por correio, desde que não seja medicação com condições especiais de conservação (p. ex. medicamentos termolábeis) e cujo valor económico seja reduzido. Neste caso, a quantidade dispensada poderá corresponder a um período de 2 meses p. ex. letrozol)

No serviço de ambulatório é realizado também o seguimento farmacoterapêutico de doentes com determinadas patologias crónicas (p. ex. esclerose múltipla e hepatite C), de forma monitorizar a adesão à terapêutica e a gerir os *stocks* de medicamentos em causa, que normalmente tem um elevado valor económico. O seguimento é registado em documentos Excel, organizados por patologia, medicamento e por fim doente. Cada vez que é dispensada medicação a um doente a quem se faz o seguimento farmacoterapêutico, é registada a data de levantamento e a data prevista do próximo levantamento. Desta forma, é possível gerir o *stock* de forma a ter a medicação específica para o doente, naquela data prevista e também avaliar a sua adesão à terapêutica.

Todos os meses é enviado ao INFARMED o registo de todos os medicamentos biológicos dispensados no ambulatório (etanercept, adalimumab, infliximab, ustecinumab e golimumab). Este registo é designado de registo mínimo de medicamentos biológicos, segundo Despacho n.º 18419/2010²⁶⁰. O farmacêutico também é responsável por remeter os encargos da medicação em causa à entidade legalmente responsável (entidade participante). Por exemplo, as receitas com epoietinas são faturadas à Administração Regional de Saúde (ARS). A correta imputação aos centros de custo constitui outro indicador de qualidade da área.

A minha passagem neste setor permitiu-me participar ativamente na dispensa de medicação a doentes neste regime, de cooperar na conferência das dispensas realizadas no dia anterior, no envio do registo mínimo de medicamentos biológicos ao INFARMED, na preparação do correio realizado todas as sextas-feiras, no reabastecimento semanal do armazém (20) e na averiguação da causa para o não abastecimento de determinado medicamento, verificando se existia quantidade suficiente do medicamento nos SFH de modo a suprir as necessidades dos doentes. Também tive a oportunidade de elaborar dois folhetos informativos, um deles, constante no Anexo XIII deste relatório.

3.6. Medicamentos sujeitos a um controlo especial

Os hemoderivados e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estão sujeitos a um circuito especial de distribuição. No CHCB, a distribuição destes medicamentos está a cargo do serviço de ambulatório dos SFH.

3.6.1. Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados seguem um circuito especial de distribuição, pois pela sua natureza, acarretam um elevado risco de contaminação e conseqüentemente a possível transmissão de doenças infetocontagiosas. O Despacho Conjunto nº 1051/2000 (2ª série) de 14 de setembro, publicado no Diário da República nº 251, de 30 de outubro 2000, regula o registo de medicamentos derivados do plasma.

A dispensa destes medicamentos é efetuada mediante um impresso próprio⁹ (Anexo XIV), presente no despacho anteriormente referido. Este impresso é constituída por duas vias, "Via farmácia" (autocopiativa) e "Via serviço" e composta por 4 quadros (A a D). O quadro A corresponde à identificação do médico e do doente a quem o hemoderivado se destina e o quadro B à justificação clínica (nome do hemoderivado prescrito, e respetiva dose, frequência e duração do tratamento e justificação clínica), que são preenchidos pelo médico prescriptor. Aquando a dispensa, o farmacêutico efetua a validação da requisição e caso necessário, calcula a quantidade necessária do medicamento em função do peso corporal do doente. Após a validação, o Quadro C é preenchido pelo farmacêutico com o nome genérico do medicamento, a quantidade, o lote, o laboratório fornecedor e o número de certificação pelo INFARMED que aprova o lote do hemoderivado. Todas as embalagens destes medicamentos são identificados com uma etiqueta com os dados relativos ao doente e se forem termolábeis é também colocado a sinalética "guardar no frigorífico". Esta "Via" é, também assinada por quem recebe a medicação (ou o doente em ambulatório ou um profissional de saúde, afeto ao serviço clínico requisitante). A "Via Farmácia" fica nos SF e a "Via Serviço" é encaminhada para o serviço clínico requisitante (se o hemoderivado for dispensado a um doente em ambulatório, ambas "Vias" são arquivadas nos SFH), onde o Quadro D irá ser preenchido pelo enfermeiro que irá fazer a administração, sendo esta via arquivada no processo do doente. No final da dispensa, o farmacêutico imputa no sistema informático a saída da medicação, gerando um número de consumo que é anotado na requisição e, por fim, esta é arquivada. Caso os hemoderivados requeridos não sejam todos administrados, estes devem ser devolvidos aos SFH num período não superior a 24 horas.

O registo da sua requisição, distribuição e administração, apesar de um processo burocrático, permite a rastreabilidade do lote do medicamento e o doente à qual foi administrado, em caso de problemas futuros, nomeadamente o surgimento de doenças infecciosas transmitidas via sanguínea.

No CHCB, o farmacêutico procede ao encerramento do circuito, quando se desloca ao serviço clínico responsável pela administração e verifica a "Via Serviço" aí arquivada. Esta

verificação pretende avaliar a conformidade do quadro D, isto é, se está registado a data de administração, dose, quantidade administrada, lote, assinatura e número mecanográfico do enfermeiro que administrou, ou ainda, caso, a sua correta devolução, em caso do hemoderivado não ser administrado ao doente. Os SFH do CHCB têm como objetivo aumentar o número destes circuitos encerrados nos serviços Cirurgia 1, Medicina 1, Medicina 2, Especialidades Cirúrgicas, Bloco Operatório, Urgência (não aplicável a doentes em ambulatório), sendo este um dos seus indicadores de qualidade. Os SFH também possuem como indicadores de qualidade o encerramento de 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos restantes serviços (não aplicável a doentes em ambulatório) e monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas³.

Durante o estágio colaborei na dispensa destes medicamentos, tendo a possibilidade de preencher várias vezes o Quadro C da requisição. Também tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico aos serviços clínicos no encerramento de vários circuitos, com vista à verificação da conformidade do Quadro D.

3.6.2. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)

Consideram-se MEP, os medicamentos constantes nas tabelas anexadas ao Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro. Estes medicamentos também são distribuídos por um circuito especial devido ao rigoroso controlo previsto por lei¹⁰.

No CHCB, em cada serviço clínico existe um perfil definido de *stock*, que está adaptado às suas necessidades. Nestes locais, os MEP estão armazenados num cofre metálico com sistema de dupla fechadura. Aquando uma prescrição, o enfermeiro recorre ao *stock* existente no serviço. A reposição desse *stock* é realizada mediante a apresentação de um impresso denominado de Anexo X, da Portaria 981-98, de 8 de Junho, presente num livro de requisições próprio¹¹ (Anexo XV). Estas requisições são preenchidas pelos enfermeiros e assinadas pelo Diretor do Serviço, ou substituto legal, com os dados do medicamento a requisitar (nome genérico, forma farmacêutica e dosagem), os dados do(s) doente(s) a quem foi administrado (os nomes e processos dos doentes) e a quantidade dispensada a estes.

O farmacêutico ao receber uma requisição valida-a e regista na mesma, a quantidade fornecida e os respetivos os lotes. O original fica nos SFH e o duplicado fica no livro de requisições, que é encaminhado para o respetivo serviço clínico. Posteriormente os MEP são imputados no sistema informático e é registado o número do consumo. A sua conferência é realizada no dia seguinte à dispensa e após este processo são entregues à Assistente Técnica. Esta é responsável por enviar, trimestralmente, ao INFARMED uma relação consumo/ doente dos estupefacientes¹⁰.

Caso seja necessário um MEP que não conste no perfil do serviço clínico, este pode ser obtido por uma reposição temporária do *stock*. Caso a quantidade requerida não seja totalmente utilizada esta deve ser devolvida aos SFH.

Existem serviços cuja reposição é realizada de modo diferente, ou seja é uma exceção ao referido anteriormente. O bloco operatório, a urgência geral e a urgência pediátrica

possuem um sistema semiautomático, o *Pyxis*TM com *stock* fixo destes medicamentos e a sua reposição é realizada com base nas suas listagens de consumo. Estas listagens substituem o Anexo X, por autorização do INFARMED. Nestes sistemas semiautomáticos, o farmacêutico confirma o número de unidades do MEP e as suas validades.

Todos os meses, o farmacêutico dirige-se aos serviços clínicos com vista ao controlo deste circuito. Durante o estágio foi-me dada a possibilidade de acompanhar o farmacêutico nesta atividade, na qual são confirmadas as quantidades existentes e a respetiva validade e, também é analisado o livro de requisições com vista à verificação da sua conformidade. Este constitui um indicador de qualidade, ou seja o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos e do encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes (em conjunto com o secretariado).

Todas as semanas efetuam-se contagens ao *stock* destes medicamentos nos SFH, nomeadamente no armazém do ambulatório (20) e no armazém central (10), pela farmacêutica e por uma assistente técnica afeta ao setor. A monitorização do número de não conformidades na contagem de estupefacientes é um indicador de qualidade dos SFH do CHCB³. Durante o estágio tive a oportunidade de contar o *stock* dos mesmos com a Assistente Técnica em ambos os armazéns (20 e 10).

Além de ter participado na contagem semanal do *stock* dos MEP e acompanhar a Farmacêutica aos serviços clínicos com vista ao seu controlo, tive a oportunidade de colaborar na reposição de *stock* de serviços clínicos com base na requisição, e na reposição do *stock* de todos os *Pyxis*TM com consumo de MEP.

4. Farmacotecnia

A Farmacotecnia é uma área da Farmácia Hospitalar responsável pela preparação de formulações de medicamentos necessários ao hospital e que não se encontram disponíveis no mercado¹². Nem sempre a indústria farmacêutica dá resposta às necessidades terapêuticas de determinados doentes, cujas condições requerem uma terapêutica individualizada, como recém-nascidos, doentes pediátricos, doentes idosos ou doentes com patologias especiais¹². Por outro lado existem medicamentos que necessitam de ser reconstituídos, p. ex. os citotóxicos. Atualmente na Farmácia Hospitalar fazem-se preparações farmacêuticas para uso imediato em doentes individuais ou preparações preparadas com antecedência (preparadas para suprimir potenciais necessidades).

No CHCB as principais preparações realizadas englobam a preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis; a preparação de citotóxicos; preparação de fórmulas magistrais não estéreis; acondicionamento de medicamentos em dose unitária (reembalagem); e preparação de água purificada destinada à preparação de manipulados. Por este setor são responsáveis dois farmacêuticos com o auxílio de 1 TDT.

Este setor possui diversas salas: sala onde é preparada a nutrição parentérica e outras preparações estéreis e preparação de citotóxicos; laboratório onde é efetuado a preparação de fórmulas magistrais não estéreis e uma pequena sala onde é realizado o reembalamento. O

setor também possui o seu próprio armazém, denominado armazém 13, onde é armazenado a maioria dos medicamentos e matérias-primas necessárias. Outros artigos encontram-se no armazém central (10) (p. ex. bolsas parentéricas e aditivos, citotóxicos e outros medicamentos que necessitam de refrigeração) por questões de espaço e portanto, quando necessários são transferidos para o armazém 13. Um dos indicadores de qualidade deste setor é diminuir o número de regularizações efetuadas nos armazéns 13 e armazém 10 respeitantes à farmacotecnia³.

Semanalmente são realizadas auditorias quantitativas ao *stock* do armazém 13 de modo a verificar a possibilidade de discrepâncias entre o *stock* contado e o presente no sistema informático. Mensalmente é realizada a contagem do *stock* de matérias-primas. Durante o estágio participei nestas auditorias quantitativas.

4.1. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis

A nutrição parentérica, ou seja o fornecimento de nutrientes por via endovenosa, visa promover o aporte nutricional nos doentes que não se conseguem alimentar por via oral/entérica. Um doente com o estômago ou o intestino que não funciona corretamente ou um doente a quem, por certas circunstâncias, foi removido parte ou a totalidade desses órgãos, não possui um sistema gastrointestinal capaz de digerir e absorver alimentos, pelo que é necessário recorrer a outros meios para obter um estado nutricional adequado¹³. Uma vez que esta nutrição é fornecida por via endovenosa precisa de ser estéril, de modo a não haver contaminação microbiológica ou existência de pirogêneos¹.

Esta nutrição é assegurada por bolsas de nutrição parentérica produzidas pela indústria farmacêutica, constituídas por três compartimentos individualizados com lípidos, hidratos de carbono e aminoácidos (bolsas tricompartimentadas). Estas bolsas necessitam de ser reconstituídas e, quando é o caso, de serem aditivadas (oligoelementos, multivitaminas, alanina-glutamina, eletrólitos) de acordo com as necessidades do doente.

No CHCB a nutrição parentérica e outras preparações estéreis (p. ex. colírios) são preparadas numa sala limpa com superfícies expostas lisas, impermeáveis, sem juntas de modo a minimizar a libertação e acumulação de partículas ou microrganismos¹. Esta está equipada com uma câmara de fluxo laminar horizontal, que é ligada 30 minutos antes da manipulação; uma cadeira; duas *bioboxes* (para cortantes ou perfurantes e para restante material) e um saco preto para resíduos não perigosos. Associada à sala limpa existe uma antecâmara ou pré-sala, equipada com um lavatório e um banco, onde o farmacêutico efetua a higiene das mãos e se equipa com uma touca, luvas, cobre sapatos, bata e máscara descartáveis. Esta pré-sala possui uma pressão positiva (1-2 mmH₂O) em relação ao exterior, de modo a impedir a entrada de partículas para o interior. Por sua vez, a sala limpa possui uma pressão positiva superior à pré-sala (3-4 mmH₂O) em que a admissão do ar é efetuada através de um filtro HEPA, de modo a não entrar partículas desta. A passagem de material entre o exterior e a sala limpa é permitida através do *transfer*, um sistema de dupla porta e duplo encravamento, que possibilita apenas a abertura de uma das portas num dado

momento, impedindo a contaminação com partículas do exterior¹. Todo o material que passa pelo *transfer* é pulverizado com álcool a 70%.

As bolsas parentéricas são preparadas aquando a sua prescrição médica, que é validada pelo farmacêutico. A validação implica uma análise tendo em conta a estabilidade e compatibilidade da preparação. Para consulta rápida existe uma tabela afixada na sala com as informações relativas às adituações máximas fornecidas pelos laboratórios. Antes de se fazer as preparações, os serviços clínicos requerentes são contactados com vista a confirmar a prescrição, evitando desperdícios caso a bolsa já não seja necessária. Confirmada a prescrição, o farmacêutico preenche os campos relativos aos lotes, validades e velocidade de perfusão e por fim, imprime a ficha de preparação e respetivo rótulo. O rótulo é colocado na bolsa parentérica do respetivo doente.

Durante o estágio tive oportunidade de preparar uma série de bolsas de nutrição parentérica, tomando conhecimento de todo o procedimento inerente à sua reconstituição e adituação. Após a preparação das bolsas verifica-se a sua homogeneidade e é então armazenada em câmara frigorífica até ser entregue nos serviços clínicos. As bolsas conservam-se, após a sua preparação, 6 dias em refrigeração e 24 horas sem refrigeração. Deste modo, quando é retirada do frigorífico deve ser imediatamente administrada ao doente, que normalmente é perfundida por 24 horas.

De modo a garantir a qualidade das preparações, diariamente é feito o registo a pressão e temperatura da sala limpa e da pré-sala e periodicamente o controlo microbiológico. Este é realizado com dois controlos microbiológicos (um ao produto e outro ao ar da câmara), que constituem indicadores de qualidade³. O controlo microbiológico do produto é realizado semanalmente através da preparação de uma solução de glucose que é enviada para o laboratório de patologia clínica e o controlo microbiológico do ar da câmara é realizado, trimestralmente, colocando duas placas de meio (gelose-sangue e meio de sabouraud) durante 24 horas abertas na câmara.

4.2. Preparação de citotóxicos e medicamentos biológicos

Tal como nas preparações anteriormente referidas, a preparação de citotóxicos também necessita de ser efetuada em meio asséptico. Mas a toxicidade associada a estes impõe uma manipulação muito cuidadosa pelo que devem ser executadas por pessoal devidamente habilitado e respeitando as normas instituídas¹⁴.

Nos SFH do CHCB, tal como para a preparação de NP, também existe uma sala limpa exclusiva para a preparação de citotóxicos. Esta sala limpa difere da anterior, no que toca à pressão, que neste caso é uma pressão negativa (<0 mmH₂O) de forma a que partículas tóxicas existentes na câmara não saiam aquando a abertura de portas; e no que toca ao tipo de câmara, que neste caso é uma câmara de fluxo laminar vertical classe IIb, que fornece proteção do operador em relação ao preparado (a câmara de fluxo laminar horizontal não oferece esta proteção) e proteção do preparado e do ambiente de possíveis contaminações¹. Associada à sala limpa, também existe uma antecâmara ou pré-sala onde o operador se

equipa. Em relação ao equipamento, a diferença está no facto de este ser mais resistente e impermeável (p. ex. luvas de material resistente e impermeável próprias para a manipulação de citotóxicos, máscaras bico de pato e batas de manga comprida com fecho posterior reforçado)¹. Também aqui existe o *transfer* para permitir passagem de material *de* e *para* a sala limpa. O material é colocado num tabuleiro metálico, de modo a evitar possíveis acidentes e, tal como na preparação de NP, todo o material é pulverizado com álcool a 70%.

A preparação de citotóxicos é sempre realizada mediante uma prescrição médica com base em protocolos internacionalmente aceites e requiere confirmação telefónica por parte do enfermeiro do serviço clínico em como o doente está capaz de realizar o tratamento, de modo a evitar possíveis desperdícios. A confirmação é registada num impresso próprio com a hora, permitindo avaliar o tempo médio de entrega das preparações. Este constitui um indicador de qualidade do serviço, na qual o tempo não deve ser superior a 2 horas³. Após a confirmação, o farmacêutico efetua a validação da prescrição, regista informaticamente os lotes e validades de todos os fármacos e soluções de diluição, a utilizar na preparação. Após a validação é gerado o perfil farmacoterapêutico do doente, onde consta o seu nome, número do processo, idade, peso, superfície corporal, diagnóstico e protocolo prescrito. Este perfil é atualizado ao longo de novos tratamentos, servindo de consulta ao farmacêutico. Seguidamente é emitido o formulário de citotóxicos de cada doente, que contém as informações referidas anteriormente, qual o protocolo e pré-medicação prescrita, com respetivas indicações acerca da administração (vias, ordem e tempo de administração) e volume de solvente utilizado para diluir o citotóxico, assim como as indicações do dia e do ciclo e médico prescriptor. O formulário é impresso em duplicado, em que uma segue com a medicação para os serviços clínicos e a outra é arquivada junto ao perfil farmacoterapêutico do doente nos SFH. Também são impressos os rótulos contendo as informações anteriores, sendo a palavra "citotóxico" destacada com marcador fluorescente.

A câmara de fluxo laminar deve ser ligada 30 minutos antes do início da preparação e aquando a manipulação, as superfícies da câmara são limpas e desinfetadas com álcool a 70%, tal como é procedido aquando a preparação de NP¹. A manipulação destes medicamentos necessita de cuidados especiais de modo a evitar possíveis derrames: não se utilizam agulhas nas seringas, mas sim *spikes* em seringas com conexão *luer-lock*; utilizam-se seringas com capacidade acima do volume necessário; utilizam-se compressas esterilizadas aquando o manuseio de ampolas contendo citotóxicos e os citotóxicos sobrantes são colocados em *bioboxes* para posterior incineração. Caso o citotóxico sobrante possa ser utilizado é feito o seu registo com data, operador que manipulou e respetivo prazo de validade. Outra medida implementada de forma a evitar possíveis acidentes foi o transporte destes medicamentos em recipientes de plástico resistentes devidamente identificados. Em caso de um derrame, os SFH possuem "kits" SOS em várias zonas. Estes "kits" são constituídos por vestuário descartável e impermeável, utensílios para a manipulação dos resíduos existentes e por material de demarcação para sinalizar que a zona se encontra vedada.

Após preparação, todos os citotóxicos são embrulhados em papel de alumínio, de modo a ser identificado rapidamente o tipo de produto aquando a sua presença nos serviços clínicos, e são colocados os rótulos. A medicação preparada e a pré-medicação são colocadas em sacos individualizados por doente, acompanhados da ficha de preparação. Os sacos são dispostos em maletas térmicas devidamente identificadas com a sinalética de cor vermelha com a designação “citotóxico” e são enviadas para os serviços clínicos. No final de cada dia é registado num mapa para cada doente, os fármacos administrados e respetiva dose, assim como as quantidades de solventes utilizadas, sendo verificado os respetivos lotes e validades e imputado o seu consumo. Desta forma é verificado se está tudo em conformidade.

O controlo da qualidade das preparações é efetuado de forma igual ao controlo da NP, através do registo diário da temperatura e da pressão da câmara e o controlo microbiológico mensal e trimestral, sendo estes últimos indicadores de qualidade desta área³.

Todos os operadores de citotóxicos possuem uma vigilância médica regular e periódica, de forma a detetar possíveis patologias relacionadas com a manipulação de citotóxicos¹. Durante o estágio tive a oportunidade de colaborar na reconstituição de irinotecano e cetuximab para um doente com neoplasia do cólon metastizada.

4.3. Preparação de manipulados não estéreis

Na Farmácia Hospitalar também são preparadas algumas fórmulas magistrais de forma a adaptar o medicamento ao perfil fisiopatológico do doente, nomeadamente à dosagem, à forma farmacêutica (p. ex. xaropes para população pediátrica), a componentes não tolerados pelo doente (p. ex. alergia a parabenos), à adequação do excipiente ao tipo de pele e/ou natureza da dermatose e associações de substâncias ativas não disponíveis nos medicamentos industrializados¹⁵.

O CHCB possui um laboratório unicamente para este efeito, separado de zonas movimentadas de forma a não perturbar o operador¹. De forma a evitar contaminações entre produtos, o laboratório possui uma área destinada à preparação de fórmulas para “Uso Externo” e outra para “Uso Interno”¹. Cada área possui o seu próprio material laboratorial separado em diferentes armários.

A preparação destas fórmulas é realizada mediante uma prescrição médica ou um pedido de reposição do *stock* por parte do serviço de ambulatório e devida validação pelo farmacêutico. O sistema informático possui, para cada manipulado, uma ficha de preparação pré-estabelecida, que indica as matérias-primas necessárias, a quantidade a preparar, o procedimento a seguir, os ensaios de verificação do produto, a data de preparação e a validade. Mesmo estando todos os procedimentos e respetivos cálculos estabelecidos, são sempre confirmadas as quantidades de matérias-primas necessárias à sua produção. Por fim, o operador regista no sistema informático os lotes das matérias-primas a serem utilizados e a sua validade. Apesar de estar pré-determinada a validade do manipulado, consoante a sua estabilidade, por vezes as matérias-primas utilizadas na sua produção podem ter validade menor, pelo que neste caso a validade do manipulado deve corresponder à validade da

matéria-prima que apresenta menor prazo de validade. Por fim, é impressa a ficha do manipulado e os rótulos.

Estando tudo conforme é preparado o manipulado conforme as Boas Práticas aprovadas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho¹⁶. Antes de ser proceder à preparação deve-se verificar se se encontram reunidas todas as condições para a manipulação, nomeadamente as condições de limpeza do laboratório, a preparação de todo o material laboratorial e matérias-primas necessárias e a presença da ficha do manipulado e respetivos rótulos¹. O rótulo serve de identificação do manipulado e é colado na embalagem do respetivo e contém as seguintes informações: identificação dos SFH do CHCB e respetiva Diretora-Técnica; composição qualitativa e quantitativa do princípio ativo, forma farmacêutica, quantidade dispensada, data de preparação, validade, nome do doente (quando aplicável), condições de conservação, via de administração e posologia. No caso de ser uma preparação de uso externo é colocado a sinalética “Uso externo” com fundo vermelho. Além do rótulo, os manipulados são devidamente identificados com pictogramas que alertam para a sua toxicidade consoante a cor e letras.

Após a preparação é necessário efetuar a sua validação, realizando os ensaios de verificação recomendados, nomeadamente das características organoléticas e de pH. A ficha do manipulado é assinada pelo operador e pelo farmacêutico que validou, sendo esta arquivada. Um objetivo desta área é o controlo da qualidade dos manipulados³. Para isso é necessário garantir a garantia de qualidade das matérias-primas (utilizando os seus boletins analíticos), e realizar a manutenção dos equipamentos utilizados (p. ex. das balanças). Durante o estágio pude colaborar em todo o procedimento inerente à preparação de uma solução oral de prednisolona e de uma solução oral de nistatina.

4.4. Reembalagem

Nem todas as formas orais sólidas são fornecidas pela indústria farmacêutica acondicionadas em doses unitárias ou nem sempre cada dose unitária é fornecida com todos os elementos necessários para a sua completa identificação (validade, lote,..), pelo que a reembalagem surge com o objetivo de colmatar estas falhas¹⁷.

Nos SFH do CHCB a reembalagem é realizada em sala própria, denominada de “Sala de Reembalagem” que possui um sistema de embalamento automático (FDS) e um sistema de embalamento semiautomático (Máquina Semiautomática de Reembalagem - MSAR). Estes sistemas acondicionam formas orais sólidas destinados ao sistema de distribuição em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Quanto a recursos humanos, o reembalamento é efetuado por um TDT sob supervisão e validação de um farmacêutico.

O FDS destina-se ao reembalamento de formas orais sólidas inteiras (cápsulas, comprimidos), não termolábeis, nem fotossensíveis, nem citotóxicos. Este sistema está equipado com várias cassetes calibradas para determinado medicamento, dosagem e laboratório. O enchimento das cassetes deve ser efetuado em condições de segurança e higiene, pelo que o operador usa bata, máscara, touca e luvas. O operador retira as formas

sólidas dos blisters, limpa a cassete com uma compressa embebida em álcool a 70% e enche-a com o respetivo medicamento³. Aquando do enchimento, é inserido no sistema informático acoplado ao FDS, os dados referentes à quantidade a reembalar, lote e validade. O FDS atribui um prazo de validade de 6 meses automaticamente aos medicamentos reembalados, uma vez que a sua embalagem original foi violada e portanto as suas condições de conservação alteraram-se. No entanto, se a validade do medicamento acondicionado na embalagem original for menor que os 6 meses, é necessário registar esse prazo de validade no sistema informático. O processo de reembalamento do FDS produz uma manga de compartimentos individuais em que cada medicamento reembalado está identificado com o nome genérico, nome comercial, dosagem, prazo de validade, lote e código de barras. O reembalamento além de identificar corretamente e individualmente cada forma oral sólida, também protege o medicamento das condições ambientais (à exceção da radiação luminosa).

A MSAR destina-se ao reembalamento de comprimidos inteiros ou fracionados. A manga produzida pelo processo de reembalamento é foto-resistente, pelo que possibilita, desta forma, o reembalamento de medicamentos fotossensíveis. Da mesma forma que o FDS, este sistema identifica corretamente o medicamento (nome genérico do medicamento, nome comercial, dosagem, prazo de validade, lote).

No fim do reembalamento o farmacêutico procede à validação das mangas produzidas pelo sistema, verificando se está tudo em conformidade. Também são conferidos os dados relativos ao nome genérico do medicamento, marca comercial, dosagem, número de formas orais sólidas reembaladas, lote, validade e laboratório através das informações das embalagens originais dos medicamentos (que são guardadas aquando o reembalamento) e os dados existentes no mapa gerado no final da reembalagem, na qual é anexada a cartonagem com a informação e na qual tive a oportunidade de participar.

Constituem indicadores de qualidade deste processo, a monitorização das não conformidades na inserção de dados para carregamento, das não conformidades na manga, do número de discrepâncias de *stock* na FDS, no carregamento e das não conformidades na reembalagem³.

4.5. Preparação de água purificada

Nos SFH do CHCB, a maioria da água purificada utilizada na produção de manipulados é obtida pela sua compra à indústria. No entanto, possuem dois purificadores de água nas suas instalações. Apenas se utiliza um deles, sendo o outro de reserva aquando o outro não se encontra operacional.

Quando é produzida água purificada por estes aparelhos é registada a hora e a quantidade produzida, devendo esta ser imediatamente utilizada, garantindo assim a sua qualidade³. De forma a controlar a qualidade da água produzida são sempre realizados testes conforme os parâmetros de qualidade disponíveis para consulta nos próprios purificadores e semestralmente é enviado a uma empresa externa especializada uma amostra da água produzida para análise físico-química e microbiológica.

5. Atividades de Farmácia Clínica

A Farmácia clínica é uma área de ciências da saúde em que os farmacêuticos providenciam cuidados aos doentes de modo a otimizar a terapia medicamentosa e promover a saúde, bem-estar e prevenção da doença¹⁸. Deste modo o farmacêutico está voltado para o doente e para a terapêutica que irá produzir um melhor resultado, com o mínimo de riscos. Para isto, é importante que o farmacêutico seja enquadrado na equipa que acompanha o doente de modo a poder prestar apoio na área que mais lhe compete.

Neste âmbito, o farmacêutico do CHCB participa em visitas/reuniões clínicas, controla o tempo de antibioterapia e a utilização de antibióticos de uso restrito, fomenta a utilização do “Guia Terapêutico”, monitoriza a utilização de medicamentos, acompanha a nutrição artificial, monitoriza níveis séricos de fármacos, colabora na elaboração de *guidelines* e protocolos e presta informação de medicamentos tanto aos profissionais de saúde, como aos utentes³.

5.1. Acompanhamento da Visita Médica

No CHCB, o farmacêutico acompanha as visitas médicas que se realizam semanalmente a determinados serviços. Estas visitas são realizadas por equipas multidisciplinares constituídas por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas e claro está, por farmacêuticos. Nestas visitas, o médico responsável efetua um resumo do histórico clínico do doente. Mediante este histórico clínico, o farmacêutico deve assegurar que a medicação realizada pelo doente é correta e eficaz. Este também pode prestar esclarecimentos acerca da terapêutica ao médico ou a outro profissional de saúde, quando necessário.

Durante o meu estágio pode acompanhar o farmacêutico às visitas médicas realizadas aos serviços de Gastrenterologia e Cirurgia. Após estas visitas foi-me proposta a realização de uma pequena pesquisa acerca de fármacos relacionados com os casos clínicos apresentados nestas visitas (p. ex. melperona) Também me foram mostradas as instalações das enfermarias onde são guardados os medicamentos do *stock* de apoio e toda a sua organização e foi-me explicado como é feita toda a manutenção do carro de urgência.

No âmbito do sistema de gestão da qualidade, as atividades de Farmácia Clínica possuem como Indicadores de qualidade a monitorização do número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada e como objetivo o aumento do acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços³.

5.2 Monitorização sérica de fármacos: farmacocinética clínica

Um ramo fundamental na Farmácia Hospitalar é a farmacocinética clínica. Este ramo, através da monitorização sérica de determinado fármaco, permite determinar a dose ótima que possua a máxima eficácia com o mínimo de toxicidade¹⁹. Fármacos, esses, que se justifica

monitorizar devido à sua margem terapêutica estreita, ou cuja eficácia ou toxicidade sejam difíceis de valorizar clinicamente, ou cujo comportamento cinético seja variável.

No CHCB, a monitorização sérica de fármacos pode ser efetuada a pedido do médico ou proposta pelo farmacêutico, sendo preenchido um impresso próprio para tal. Este setor tem o objetivo de aumentar a percentagem de propostas de monitorização de fármacos aceites³. A determinação das concentrações séricas dos fármacos está a cargo do laboratório de patologia clínica, sendo o farmacêutico responsável pela sua interpretação. Esta interpretação dos resultados é realizada tendo em conta critérios farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos do doente e com a ajuda de um programa informático (*Abbottbase PK System*). Este programa, depois de introduzidos os dados e escolhido um modelo de ajuste de dados, efetua o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos do doente e através destes é possível estabelecer um esquema posológico. Todos os dados são registados no impresso que é enviado para o médico, ficando uma cópia arquivada nos SF³. Durante o meu estágio pude assistir à monitorização sérica de gentamicina e vancomicina, relativa a doentes internados.

5.3 Atividades de informação do medicamento

Nos dias de hoje, as imensas publicações acerca de medicamentos, o número cada vez crescente de fármacos no mercado, levam a que o farmacêutico tenha de selecionar as fontes de informação mais credíveis e objetivas². Assim o farmacêutico conduz esta atividade, de forma a fornecer informação fidedigna e atual tanto aos doentes como a outros profissionais de saúde. Esta informação pode ser ativa, isto é, pode ser dada por iniciativa própria dos serviços farmacêuticos ou passiva, através de respostas a questões colocadas pelos profissionais de saúde.

Durante o meu estágio foi-me explicado como esta informação é fornecida. Relativamente à informação ativa, em que o farmacêutico pode dar informações que maximizem o resultado da terapêutica ou que minimizem os seus efeitos adversos ao médico responsável, esta pode ser ou não aceite. Se for aceite, resulta numa intervenção farmacêutica e é registada informaticamente indicando o farmacêutico responsável, qual a intervenção que realizou e se esta resultou num impacto financeiro ou de qualidade. Os SFH do CHCB têm também na intranet ao dispor de todos os profissionais de saúde uma base de dados com informações acerca de medicamentos (p. ex. medidas a efetuar em caso de extravasão de citotóxicos, informação acerca de interações medicamento-alimento, informação relativa à possibilidade ou não de trituração de formas orais sólidas para administração por sonda nasogástrica). Toda esta informação foi pesquisada, analisada e interpretada pela equipa dos SFH do CHCB de forma a dar respostas concisas e precisas.

Relativamente à informação passiva, em que outros profissionais de saúde solicitam informação, a questão e os objetivos devem ser claramente definidos através do diálogo com o consultante (médico, enfermeiro,...) e é importante determinar se a pergunta é ou não urgente para definir prioridades. Após pesquisa e seleção das fontes de informação é

comunicada a resposta, idealmente de forma escrita e com apoio bibliográfico². Toda esta cedência de informação é registada informaticamente e colocada disponível na intranet para que possa ser consultada por outros profissionais de saúde assim como todos os membros dos SFH. Os SFH têm como objetivo, no âmbito da qualidade, aumentar o registo das informações cedidas e como indicadores, a monitorização do número de publicações da Newsletter dos SFH e a contabilização do tempo de resposta às questões, que não deve ser superior a 30 minutos³.

6. Farmacovigilância

A farmacovigilância tem por objetivo a deteção, registo e avaliação de reações adversas medicamentosas (RAM). O farmacêutico hospitalar como profissional de saúde tem obrigação de enviar informação sobre RAMs que ocorram com o uso do medicamento ao INFARMED, entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

No CHCB os farmacêuticos são responsáveis pela notificação espontânea e pela farmacovigilância ativa de um grupo de fármacos selecionados. Devem ser notificadas todas as RAMs graves, mesmo já descritas; todas as suspeitas de RAM não descritas, mesmo que não graves e todas as suspeitas de aumento de frequência de RAM (graves e não graves). Quando existe uma suspeita de RAM deve ser preenchido o impresso de notificação de RAM, do Sistema Nacional de Farmacovigilância do INFARMED. O impresso original é enviado ao INFARMED e uma cópia é enviada para a CFT. A CFT é responsável pela análise das RAMs notificadas³. A monitorização do número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa é um indicador de qualidade desta área³.

7. Participação do farmacêutico nos ensaios clínicos

A Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto regulamenta os ensaios clínicos, que se definem como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”²⁰.

Antes de um ensaio clínico (EC) se iniciar é necessário que haja uma reunião com o promotor que já tem previamente a autorização pelo INFARMED para realizar o EC²⁷². Os farmacêuticos responsáveis pelos EC do CHCB tem a responsabilidade de rececionar e armazenar a medicação do EC, de realizar a dispensa ao participante e de os devolver ao promotor (blisters vazios e medicamentos não administrados pelo participante ou medicamentos cujo prazo de validade expirou) e de avaliar a *compliance* do participante³.

Para a realização deste trabalho existe uma sala própria, onde são arquivados todos

os registos relativos aos EC, desde do registo da temperatura de armazenamento da medicação ao registo da devolução. Os SFH do CHCB também possuem um ficheiro informático onde fazem todo este registo, de modo a melhorar a gestão desta área. Por sua vez, a medicação encontra-se armazenada no armazém central (10) num armário próprio, com controlo de temperatura. Caso sejam medicamentos que necessitem de ser conservados a temperaturas inferiores (2-8°C) são armazenados em câmara frigorífica, que possui uma área reservada a EC. Nesta sala também se realiza a dispensa da medicação aos participantes, tendo o farmacêutico um papel importante na transmissão de informação acerca da posologia, do modo de conservação do medicamento e também por informar que o participante deve devolver os *blisters* vazios e os medicamentos não tomados. Com base nessa devolução o farmacêutico avalia a adesão à terapêutica, sendo este um dos indicadores de qualidade. Outro indicador de qualidade é a monitorização do controlo de *stock*.

8. Comissões técnicas

O farmacêutico Hospitalar faz parte da constituição de Comissões de Apoio Técnico de um hospital, nomeadamente da CFT, da Comissão de Controlo de Infecção (CCI) e da Comissão de Ética para a Saúde (CES). Ao longo deste relatório já foram referidas algumas competências da CFT, constituída por 3 médicos e 3 farmacêuticos, nomeadamente do seu papel na seleção de medicamentos para uso no CHCB, elaborando e atualizando o “Guia Terapêutico” do CHCB, e do papel na apreciação de pedidos de introdução de medicamentos não incluídos neste “Guia”. Esta Comissão é regulamentada pelo Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003 e possui outras competências que estão descritas no Anexo XVI. A CCI possui um farmacêutico na sua constituição e tem como objetivo prevenir ou diminuir o número e gravidade das infeções, minimizando os seus custos humanos, sociais, ambientais e económico²¹. No Anexo XVII constam as suas competências. A CES, constituída por 7 elementos, entre eles, um farmacêutico, tem como objetivo zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas de modo a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas²². Esta comissão é regulamentada pelo Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de Maio e a sua constituição e competências estão descritas no Anexo XVIII.

9. Qualidade, Certificação e Acreditação

“A qualidade em saúde é o conjunto de propriedades e qualidades de um serviço de saúde, que confere a aptidão para satisfazer adequadamente as necessidades implícitas e explícitas dos doentes”¹.

Os serviços prestados pelo CHCB são certificados pela ISO 9001:2008 e acreditados internacionalmente pela *Joint Commission International* (JCI). A certificação não é mais do que o reconhecimento formal por um Organismo de Certificação - entidade externa independente de que essa organização dispõe de um sistema de gestão implementado que cumpre as Normas aplicáveis²³. A implementação de um sistema de gestão e a sua posterior

certificação, é o, reconhecimento da qualidade dos serviços prestados pelos SFH do CHCB, motivando os seus funcionários, orientando para uma melhoria contínua e para a satisfação dos doentes²⁷⁵. A acreditação, por outro lado, significa que foi reconhecida a competência técnica na execução de várias tarefas, propiciando um compromisso visível, por parte da instituição, de melhorar a segurança e a qualidade do cuidado ao paciente, garantir um ambiente seguro, e trabalhar constantemente para reduzir os riscos ao doente e aos profissionais²⁴.

De modo a propiciar uma melhoria contínua, os SFH do CHCB possuem determinados objetivos e indicadores de qualidade relativos a cada atividade, que foram relatados ao longo deste relatório. Segue no Anexo XX uma tabela-resumo dos mesmos. Os indicadores representam, de forma quantitativa, a evolução e o desempenho de cada setor dos SFH. Estes estão relacionados com os objetivos da qualidade, que acarretam metas, normalmente percentuais.

10. Conclusão

As sete semanas de estágio nos SFH do CHCB permitiram-me aplicar conhecimentos teóricos previamente obtidos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e adquirir novos conhecimentos técnico-científicos que contribuíram em muito no enriquecimento da minha formação académica. O estágio permitiu-me ter uma visão ampla de cada área de uma Farmácia Hospitalar, tomando conhecimento de como é organizado e gerido os SFH (seleção, aquisição, receção e armazenamento dos medicamentos), de como é efetuada a distribuição de medicamentos (desde a distribuição tradicional, passando pela distribuição em dose unitária aos doentes internados, até à distribuição a doentes em regime de ambulatório) e de como é organizado a produção e controlo das preparações farmacêuticas. O estágio tornou-se ainda mais enriquecedor uma vez que sob a orientação da equipa dos SFH foi-me possibilitada a participação ativa em várias tarefas.

Concluindo o farmacêutico é um elemento extremamente importante em todo o circuito do medicamento, garantindo a sua gestão e uso racional, assim como uma terapêutica com segurança e qualidade a todos os doentes a quem prestam cuidados.

11. Referencias Bibliográficas

1. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005.
2. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos. Manual das Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. 1999.
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB EPE. Procedimentos operativos e procedimentos internos.
4. Decreto Regulamentar n.º61/94, de 12 de Outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
5. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março. Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excepcional de Medicamentos. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso

6. Dispensa em Farmácia Hospitalar. INFARMED [Internet]. [acedido a 9 de junho de 2013]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar
7. Despacho no 18419/2010, 13 de dezembro. Diário da República, 2a Série, N° 239, 13 de dezembro de 2010
8. Circular Normativa nº01/cd/2012, 31 de novembro de 2012. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED.
9. Despacho n.º 1051/2000 de 30 de Outubro. Registo de Medicamentos derivados do plasma. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
10. Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
11. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998
12. Administração Central do Sistema de Saúde. Boas Práticas na Área do Medicamento Hospitalar [Internet]. [acedido a 13 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.acss.min-saude.pt/Projetos/ProgdoMedicamentoHospitalar/Projecto1/tabid/172/language/pt-PT/Default.aspx?PageContentID=26>
13. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. What is Parenteral Nutrition? [Internet]. 2011 [acedido a 13 de junho de 2013c]. Disponível em: <http://www.nutritioncare.org/wcontent.aspx?id=270>
14. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores [Internet]. [acedido a 15 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=266>
15. Barbosa CM. Importância da preparação de medicamentos em Farmácia Hospitalar [Internet]. 2009 [acedido a 15 de junho de 2013]. Disponível em: http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/AB9A11FD-103F-4FCA-86C5-F321A49DCC6B/0/M_BarbosaProgMedHosp.pdf
16. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
17. Morgado M, Rolo S, Cerezo A. Reembalagem de medicamentos sólidos orais. Revista de la OFL. 2005;15(4):27-32.
18. American College of Clinical Pharmacists. The Definition of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2008;28(6):816-7.
19. Calvo M, Garcia M, Martínez J, Fernández M. Farmacocinética clínica. Farmacia Hospitalaria. 626-65.
20. Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto. Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
21. Instituto Português de Oncologia de Lisboa. Órgãos de Apoio Técnico [Internet]. [acedido a 15 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.ipolisboa.min-saude.pt/Default.aspx?Tag=CONTENT&ContentId=889>
22. Decreto-lei n.º97/95, de 10 de maio. Regulamenta as comissões de ética para a saúde. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
23. Instituto Português da Qualidade. Certificação de Sistemas de Gestão [Internet]. [acedido a 15 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.ipq.pt/custompage.aspx?modid=1576>
24. Padrões de Acreditação da *Joint Comission International* para Hospitais. 4a edição. Janeiro 2011.

ANEXOS

Anexo I. *Abstract* submetido e *Poster* apresentado no Congresso Nacional dos Farmacêuticos'12

CONGRESSO NACIONAL
DOS FARMACÊUTICOS 2012

2 a 4 de Novembro
Centro de Congressos
de Lisboa

CNF/2012/A09/P005

Tyrosine kinase inhibitors in the pharmacological therapeutic

Sara Saraiva¹⁾, Sandra Morgado²⁾, Manuel Morgado³⁾

¹⁾Faculdade de Ciências da Saúde Universidade da Beira Interior, ²⁾Centro Hospitalar da Cova da Beira, ³⁾ Faculdade de Ciências da Saúde Universidade da Beira Interior

Objective: Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized the treatment of cancer. Tyrosine kinases (TKs) are enzymes that catalyze the phosphorylation of tyrosine residues in proteins whose major function is to modulate growth factors. Deregulation of this modulation is strongly linked to carcinogenesis. The aim of this study was to review all TKIs approved by FDA, EMA and INFARMED, their therapeutic indications and potential indications in research.

Methods: Literature review based upon 134 literature sources from the PubMed, published from 31 July 2011 to the present time, found by the keyword 'tyrosine kinase inhibitors'. Drug databases of the FDA, EMA and INFARMED were also consulted to search TKIs authorized in clinical practice.

Results: Currently, FDA has approved 14 TKIs for use in clinical practice. Bosutinib (Bosulif®) was the last to be authorized, on 4 September 2012, for the treatment of chronic myeloid leukemia. The EMA and INFARMED approved 10 TKIs. There are TKIs in pharmaceutical market approved for use on renal cell carcinoma (axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib), non-small cell lung cancer (crizotinib, erlotinib, gefitinib), chronic myeloid leukemia (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib), breast cancer (lapatinib), myelofibrosis (ruxolitinib), hepatocellular carcinoma (sorafenib), thyroid neoplasms (vandetanib), gastrointestinal stromal tumors (imatinib, sunitinib), neuroendocrine tumors (sunitinib). Pazopanib was recently approved for the treatment of soft tissue sarcoma by the FDA. There are many ongoing studies on other potential indications (e.g., imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension) as well as studies of new TKIs molecules.

Discussion/Conclusions: The TKIs currently available in the national and international pharmaceutical market have a major role in cancer treatment. TKs hold great promise as drug targets and recent advances make this an exciting time for the field of TKIs research. Pharmacists must be aware of all drugs included in this relatively new and promising pharmacological group so that appropriate counseling can be given to patients regarding the correct use of these medicines.



Tyrosine kinase inhibitors in the pharmacological therapeutic



S. Saraiva¹, S. Morgado², M. Morgado^{1,2}

¹University of Beira Interior, Health Sciences Faculty, Covilhã, Portugal

²Hospital Centre of Cova da Beira, Pharmaceutical Services, Covilhã, Portugal

Introduction

Tyrosine kinases (TKs) are enzymes that catalyze the phosphorylation of tyrosine residues in proteins whose major function is to modulate growth factors. These growth factors and their receptors are very important in growth of cell and its replication. Epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF), ephrin A (EphA2), all of these factors are strongly linked to carcinogenesis because of their deregulation. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been investigated and have revolutionized the treatment of cancer.

Objective

The aim of this study was to review all TKIs approved by FDA, EMA and INFARMED, their therapeutic indications and potential indications in research.

Methods

Literature review based upon 134 literature sources from the PUBMED, published from 31 July 2011 to the present time, found by the keyword "tyrosine kinase inhibitors".

Drug databases of the INFARMED, EMA and FDA were also consulted to search TKIs authorized in clinical practice.

Results

Currently, FDA has approved 14 TKIs for use in clinical practice. Bosutinib (Bosulif[®]) was the last to be authorized, on 4 September 2012, for the treatment of chronic myeloid leukemia.

The EMA and INFARMED approved 10 TKIs.

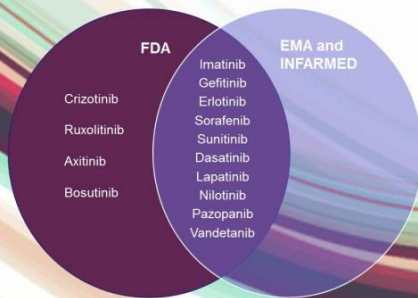


Figure 1. Diagram of drugs approved by FDA, EMA and INFARMED in clinical practice. The drugs are presented for order of entry into the pharmaceutical market.

Table 1. Targets, approved therapeutic indications and some potentials indications in research of TKIs approved in clinical practice.

Drug	Target	Approved Therapeutic Indications	Some Potential Indications in research
AXITINIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR, c-KIT	Renal cell carcinoma (RCC)	Metastatic melanoma
BOSUTINIB	BCR-ABL, SRC family	Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myeloid leukemia (CML)	Breast cancer
CRIZOTINIB	ALK, c-MET, RON	Non-small cell lung cancer (NSCLC), lymphoma kinase (ALK)-positive	Gastroesophageal cancer (GEC) (with MET amplification)
DASATINIB	BCR-ABL, SRC family, c-KIT, PDGFR-β, EPHA2	Ph+ chronic myeloid leukemia (CML); Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Sclerotic chronic graft-versus-host disease (scGVHD)
ERLOTINIB	EGFR	Non-small cell lung cancer (NSCLC); Pancreatic neoplasms (in combination with gemcitabine)	Myeloproliferative disorders
GEFITINIB	EGFR	Non-small cell lung cancer (NSCLC)	Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)
IMATINIB	BCR-ABL, PDGFR, c-KIT	Ph+ chronic myeloid leukemia (CML); Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Myelodysplastic-Myeloproliferative Diseases; Gastrointestinal stromal tumors (GIST); Dermatofibrosarcoma; Hypereosinophilic Syndrome	Pulmonary arterial hypertension Metastatic melanoma
LAPATINIB	EGFR; HER2	Breast neoplasms (with capecitabine or letrozole)	Gastric cancer (with Her2 overexpression)
NILOTINIB	BCR-ABL, PDGFR, c-KIT, CSF-1R, DDR1	Ph+ chronic myeloid leukemia (CML)	GIST (with exon 17 mutations) Metastatic melanoma (with KIT mutation)
PAZOPANIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR, (FGFR)-1,3, c-KIT, c-FMS	Renal cell carcinoma (RCC); Soft tissue sarcoma (STS) (April 2012 FDA)	Breast cancer NSCLC
RUXOLITINIB	JAK 1-2	Myelofibrosis (MF)	Refractory leukemias
SORAFENIB	(VEGFR)-1-3, (PDGFR)-β, FLT-3, c-KIT, RET	Hepatocellular carcinoma (HCC); Renal cell carcinoma (RCC)	Thyroid cancer
SUNITINIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1R, RET	Renal cell carcinoma (RCC); Gastrointestinal stromal tumor (GIST); Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET)	Thyroid cancer
VANDETANIB	VEGFR-2, EGFR, RET	Thyroid Neoplasms	Metastatic colo rectal (in combination)

Conclusion

The TKIs currently available in the national and international pharmaceutical market have a major role in cancer treatment. TKs hold great promise as drug targets and recent advances make this an exciting time for the field of TKIs research. Pharmacists must be aware of all drugs included in this relatively new and promising pharmacological group so that appropriate counseling can be given to patients regarding the correct use of these medicines.

References

- Choura, M., Rebai, A., (2011) "Receptor tyrosine kinases: from biology to pathology"; *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 31(6):387-394
- Cardama, A., Cortes, J., Kantarjian, H., (2012). "Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase"; *Drugs of today*, 48(3):??-??
- Freyhaus, H., Dumitrescu D., et al; (2012). "Imatinib mesylate for the treatment of pulmonary arterial hypertension"; *Expert Opin. Investig. Drugs*, 21(1):119-134

Anexo II. Artigo submetido à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

INIBIDORES DAS TIROSINACINASES NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A descoberta de mutações em tirosinacinasas (TKs) envolvidas na patogénese de diversas patologias, nomeadamente oncológicas, levou à investigação de inibidores das tirosinacinasas (ITKs) como estratégias terapêuticas. O objetivo deste estudo foi efetuar uma revisão dos diferentes ITKs disponíveis no mercado nacional e internacional, as suas indicações terapêuticas, assim como as potenciais indicações em investigação. Foi, ainda, efetuada uma revisão dos principais ITKs que se encontram em diversas fases de ensaios clínicos.

Efetuuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrónica da PubMed utilizando o termo “tyrosine kinase inhibitors”, tendo sido incluídos 219 artigos científicos na revisão efetuada, publicados desde Agosto de 2011 até Julho de 2012. Foram ainda consultadas as bases de dados de medicamentos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), da European Medicines Agency (EMA) e da United States Food and Drug Administration (FDA).

Presentemente encontram-se autorizados pela FDA 14 ITKs. Em Portugal existem 13 ITKs com autorização de introdução no mercado (AIM), encontrando-se, adicionalmente, o bosutinib em fase de autorização. Existem ITKs aprovados para o tratamento na leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, carcinoma pulmonar das células não-pequenas, carcinoma das células renais, carcinoma hepatocelular, carcinoma da mama, tumor do estroma gastrointestinal, carcinoma neuroendócrino pancreático, carcinoma da tiroide, mielofibrose e sarcomas dos tecidos moles. Encontram-se em investigação ITKs para outras patologias, de que são exemplo doenças autoimunes como a artrite reumatoide e a psoríase.

É necessária mais investigação científica nesta área, pois existe uma grande variedade de TKs e nem todas se encontram estudadas, pelo que outros potenciais alvos terapêuticos poderão vir a ser descobertos no futuro. As TKs são, assim, um promissor alvo terapêutico, o que torna os ITKs uma classe farmacológica com grande potencial clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Antineoplásicos, ensaios clínicos, imunomoduladores, inibidores das tirosinacinasas, tirosinacinasas.

ABSTRACT

The discovery of mutations in tyrosine kinases (TKs) involved in the pathogenesis of many diseases, particularly oncological, encouraged the investigation of inhibitors of tyrosine kinases (ITKs) as therapeutic strategies.

The aim of this study was to perform a review of the different ITKs available in the national and international markets, their therapeutic indications, and their potential directions in research. It was also a revision of the main ITKs which are currently being evaluated in various stages of clinical trials.

We conducted a literature search in the PubMed electronic database using the term "tyrosine kinase inhibitors" and 219 publications were included in the present review, published from August 2011 to July 2012. We also consulted the databases of the Portuguese National Authority of Medicines and Health Products, IP (INFARMED), the European Medicines Agency (EMA) and the United States Food and Drug Administration (FDA).

Presently there are 14 ITKs approved by FDA. In Portugal there are 13 ITKs with marketing authorization (MA), and bosutinib currently in the authorization phase. There are ITKs approved for the treatment of chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, carcinoma of non-small-cell lung cancer, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, breast cancer, gastrointestinal stromal tumor, pancreatic neuroendocrine carcinoma, thyroid carcinoma, myelofibrosis and soft tissue sarcomas. ITKs are under investigation for other potential indications such as autoimmune diseases, namely rheumatoid arthritis and psoriasis, among others.

Because there is a wide variety of TKs and not all of them are yet studied, more research is needed so that other potential therapeutic targets can be discovered in the future. The TKs are therefore a promising therapeutic target, which makes the ITKs a pharmacological class with great clinical potential.

KEYWORDS: Antineoplastic, clinical trials, immunomodulators, inhibitors of tyrosine kinases, tyrosine kinases.

Introdução

As tirosinacinasas (TKs) são, tal como o nome indica, um grupo de enzimas que transferem um grupo fosfato de uma molécula detentora de grande potencial energético, como a adenosina trifosfato (ATP) para proteínas com resíduos de tirosina^{1,2}. Estas enzimas são atualmente um alvo molecular com muito interesse em diversas patologias oncológicas, por terem um papel crítico na modulação de fatores de crescimento³.

No genoma humano foram identificadas 90 TKs, podendo estas ser classificadas em tirosinacinasas recetores (RTKs) e tirosinacinasas não-recetores (NRTKs)³. As RTKs desempenham funções a nível da sinalização intercelular e as NRTKs funções intracelulares³.

As RTKs são proteínas membranares que possuem um domínio extracelular N-terminal, na qual se liga um ligando e um domínio intracelular C-terminal com atividade tirosinacinasase. Quando um ligando é reconhecido pelo domínio extracelular ocorre uma mudança conformacional resultando na dimerização dos recetores e ativação do domínio cinase. Ocorre a auto-fosforilação dos seus domínios intracelulares ativando cascatas de sinalização, que conduzem a uma resposta fisiológica.^{1,2,4} Existem 20 famílias de RTKs (Fig. 1) e um total 58 RTKs³.

As NRTKs estão presentes no citoplasma de células e incluem 10 famílias (Fig. 1), num total de 32 NRTKs³.

Quando ocorre uma alteração na expressão neste tipo de proteínas, geralmente surge uma desregulação em mecanismos celulares, nomeadamente no ciclo celular, com interferência na migração, no metabolismo, na sobrevivência e na diferenciação das células.^{2,4} Esta desregulação poderá contribuir para uma sobreexpressão de fatores de crescimento e induzir uma proliferação celular descontrolada. A desregulação destes mecanismos contribui, desta forma, para a carcinogénese³.

São reconhecidos três mecanismos que podem resultar em mutações das TKs, sendo eles a geração de proteínas de fusão oncogénicas (por translocação cromossomal), a ativação enzimática exagerada através de mutações ou deleções e a sobreexpressão como resultado da amplificação de genes⁴. Um exemplo deste tipo de mutações é a proteína BCR-ABL implicada como agente etiológico da leucemia mieloide crónica (LMC) em mais de 90% dos doentes. Esta proteína resultou da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl – gene TK) e 22 (Bcr)⁵.

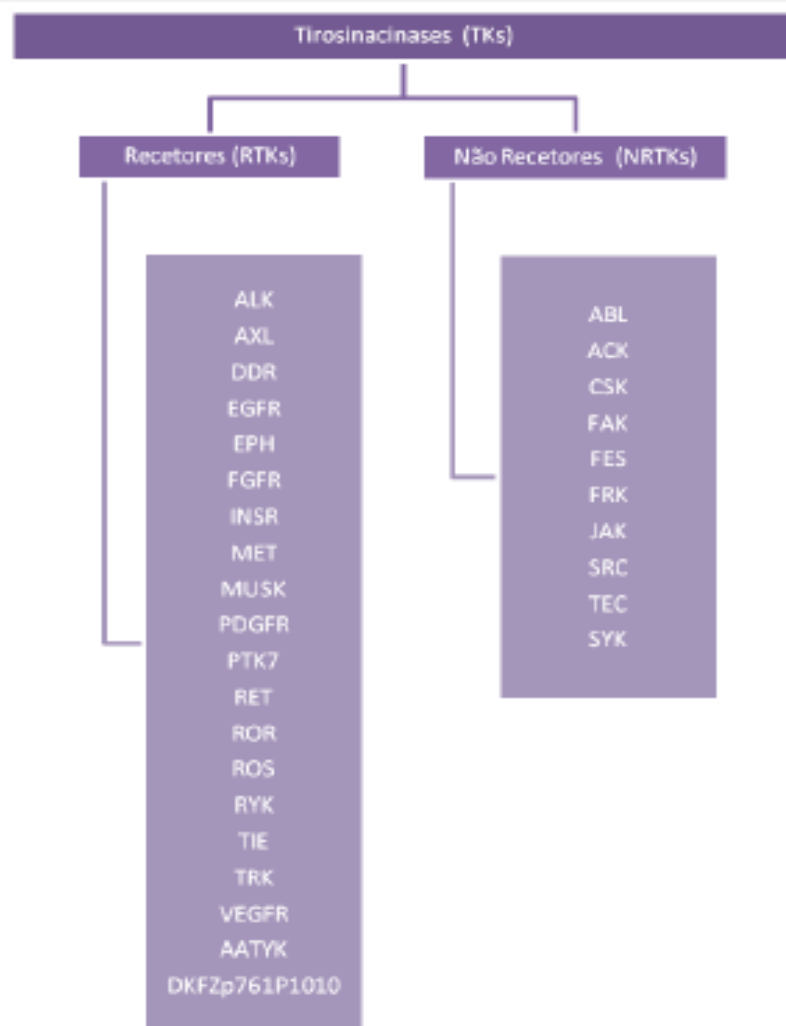


Figura 1 – Famílias das RTKs e das NRTKs. RTKs: **ALK**, cinase do linfoma anaplásico; **AXL**, anexeletto (palavra grega para “descontrolado”); **DDR**, recetor do domínio discoidina; **EGFR**, recetor do fator de crescimento epidérmico; **EPH**, recetor efrina; **FGFR**, recetor do fator de crescimento fibroblástico; **INSR**, recetor da insulina; **MET**, recetor do fator de crescimento hepatocitário; **MUSK**, recetor tirosinacina muscular-específico; **PDGFR**, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; **PTK7**, proteína tirosina cinase 7; **RET**, proteína *rearranged during transformation*; **ROR**, recetores órfãos (*ROR-related orphan receptors*); **ROS**, oncogene c-ros recetor tirosinacina; **RYK**, recetor *like*-tirosinacina; **TIE**, tirosinacinasas com domínios homólogos Ig e EGF; **TRK**, recetor tirosinacina neutrófico; **VEGFR**, recetor do fator de crescimento endotelial vascular; **AATYK**, tirosinacina associada à apoptose; **DKFZp761P1010** (incarceterizado). NRTKs: **ABL**, tirosinacina Abelson; **ACK**, *Cdc42-associated tyrosine kinase*; **CSK**, *C-terminal Src kinase*; **FAK**, cinase de adesão focal; **FES**, oncogene do sarcoma felino; **FRK**, *Fyn-related kinase*; **JAK**, janus cinase; **SRC**, *sarcoma*; **TEC** (tirosinacina expressa no carcinoma hepatocelular); **SYK**, tirosinacina do baço.

O reconhecimento dos mecanismos envolvidos nas mutações das TKs conduziu a que a terapêutica de várias patologias em que se identificam este tipo mutações se tenha focado na terapêutica-direcionada com inibidores das tirosinacinasas (ITKs). Este tipo de terapêutica farmacológica, em virtude da sua especificidade para o alvo, contribui para uma diminuição da toxicidade em relação à quimioterapia¹. Além disso a inibição da atividade de TKs em células

normais é muitas vezes bem tolerada e por isso o doente apresenta uma reduzida probabilidade de apresentar efeitos adversos graves².

O Imatinib (Glivec®) foi o primeiro ITK aprovado pela FDA, em 2001, tendo apresentado um grande impacto no tratamento da LMC e tumor do estroma gastrointestinal (TEGI)⁶. Este fármaco inibe competitivamente a ação do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR), do recetor do domínio discoidina (DDR) e do recetor do fator das células estaminais (KIT), membro da família PDGFR.

Desde então e passada mais de uma década, esta classe farmacológica expandiu-se e novos fármacos ITKs foram aprovados com sucesso em patologias como o carcinoma da mama (CM)⁷, o carcinoma pulmonar das células não-pequenas (CPNPC)⁸ e o carcinoma das células renais (CCR)⁹. Abriram-se portas a novas possibilidades terapêuticas e, ao contrário dos anticorpos monoclonais que também constituem uma terapêutica-direcionada, os ITKs são capazes de atravessar a membrana celular e, conseqüentemente, são capazes de bloquear diversos mecanismos intracelulares². Além disto, possuem a vantagem de poderem ser administrados oralmente e, deste modo, aumentar a adesão à terapêutica². Também são úteis para a terapêutica farmacológica em combinação com a quimioterapia convencional¹.

No entanto, atualmente já se registaram resistências a estes fármacos (p. ex., imatinib¹⁰, erlotinib¹¹), as quais são adquiridas através de mutações nas TKs². De forma a combater estas resistências existem diversas moléculas em investigação.

O objetivo deste estudo foi efetuar uma revisão dos diferentes ITKs disponíveis no mercado nacional e internacional, as suas indicações terapêuticas, bem como as novas potenciais indicações em investigação destes ITKs já introduzidos no mercado farmacêutico. Foi, ainda, efetuada uma revisão das novas moléculas de ITKs que se encontram em diversas fases de ensaios clínicos.

Métodos

Para a realização desta revisão efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados da PubMed utilizando o termo “tyrosine kinase inhibitors”. A pesquisa foi restringida aos tipos de artigos “review”, “clinical trial”, “randomized controlled trial”, escritos em língua inglesa e publicados desde Agosto de 2011 até Julho de 2012. Esta pesquisa foi realizada de Agosto a Dezembro de 2012.

Nesta revisão incluíram-se todas as publicações que remetesse para uma indicação terapêutica ou potencial indicação terapêutica dos ITKs disponíveis no mercado nacional e/ou internacional ou de novas moléculas em fase de investigação. Excluíram-se todos os artigos abrangidos pelos critérios de exclusão inicialmente definidos (Tabela 1). Além disto, também se incluíram algumas referências bibliográficas, obtidas manualmente, de artigos obtidos pela pesquisa anterior, tendo em vista a obtenção de informação adicional relevante ao estudo.

Tabela 1 - Critérios de exclusão dos artigos.

Critérios de Exclusão	
1.	Estudos que não abordem inibidores das tirosinacinasas.
2.	Estudos que abordam fundamentalmente alvos moleculares, sem referência a indicações ou potenciais indicações terapêuticas.
3.	Estudos de farmacocinética ou de desenvolvimento galénico.
4.	Estudos sobre efeitos adversos.
5.	Estudos de interação medicamento-medicamento.
6.	Estudos sobre resistência a ITKs.
7.	Estudos sobre a adesão à terapêutica com ITKs.
8.	Estudos sobre biomarcadores.
9.	Estudos farmacoeconómicos.
10.	Estudos pré-clínicos.
11.	Estudos que abordam <i>guidelines</i> .
12.	Artigos cuja obtenção não foi possível, mesmo após contato, via correio eletrónico, com o autor correspondente.

Para a pesquisa de ITKs aprovados para utilização na prática clínica foram ainda consultadas as bases de dados de medicamentos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), da European Medicines Agency (EMA) e da U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Resultados

Foram obtidos um total de 929 artigos. Atendendo aos critérios de exclusão inicialmente definidos, foram excluídos 697 artigos. Deste modo, foram analisados 232 artigos, dos quais ainda se excluíram 30 artigos por apresentarem resultados negativos e 65 artigos de revisão que não continham qualquer informação original adicional. Contudo, estes artigos de revisão, serviram para obter manualmente referências bibliográficas originais adicionais (n=82). Desta forma, foram incluídos 219 artigos nesta revisão bibliográfica (Fig. 2).

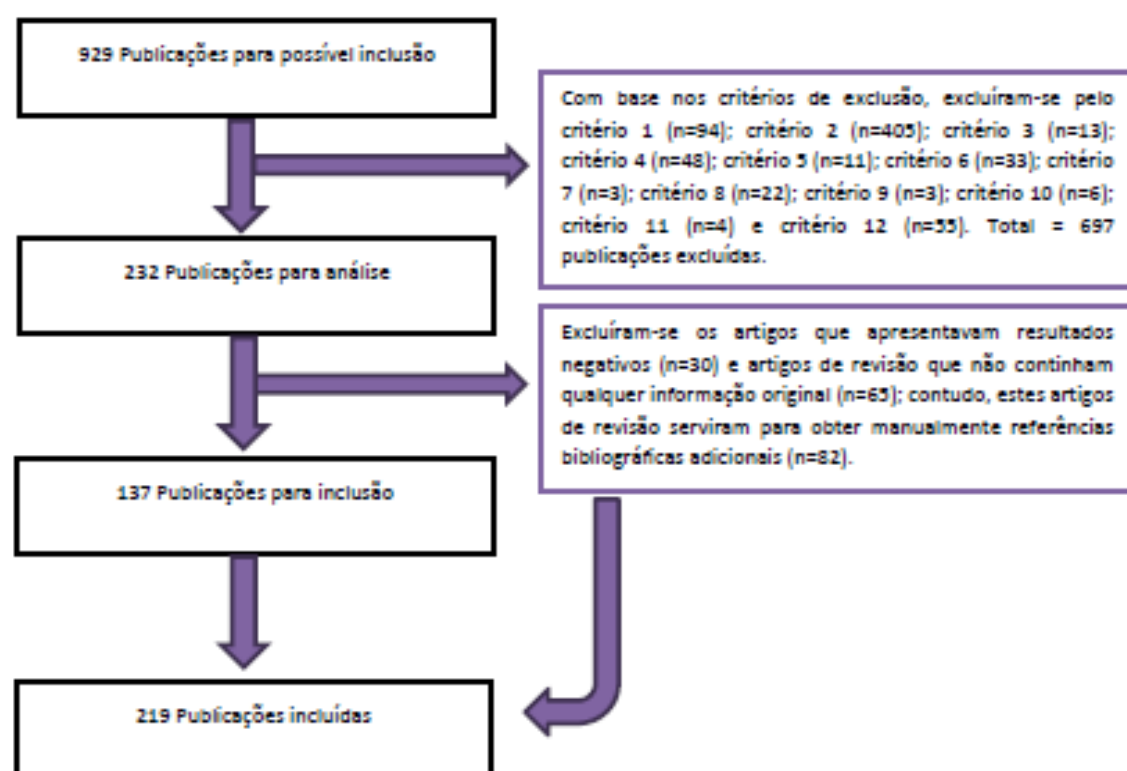


Figura 2 – Diagrama de fluxo para o processo de seleção das publicações.

Presentemente encontram-se autorizados pela FDA 14 ITKs. Em Portugal estão disponíveis 13 ITKs com autorização de introdução no mercado (AIM), encontrando-se, atualmente, o bosutinib em fase de autorização (Tabela 2). A State Food and Drug Administration of China (SFDA) autorizou um ITK ainda não aprovado pela FDA, o icotinib, tendo como indicação terapêutica o tratamento do CPCNP avançado.

Tabela 2 - Inibidores das tirosinacinasas autorizados pelo INFARMED, EMA e FDA.

Inibidor das tirosinacinasas	Autorização pelo INFARMED ¹²	Autorização pela EMA ¹³	Autorização pela FDA ¹⁴
Axitinib	Sim (Set-12)	Sim (Set-12)	Sim (Jan-12)
Bosutinib	Não	Não	Sim (Set-12)
Crizotinib	Sim (Out-12)	Sim (Out-12)	Sim (Ago-11)
Dasatinib	Sim (Nov-06)	Sim (Nov-06)	Sim (Jun-06)
Erlotinib	Sim (Set-05)	Sim (Set-05)	Sim (Nov-04)
Gefitinib	Sim (Jun-09)	Sim (Jun-09)	Sim (Mai-03)
Imatinib	Sim (Nov-01)	Sim (Nov-01)	Sim (Mai-01)
Lapatinib	Sim (Jun-08)	Sim (Jun-08)	Sim (Mar-07)
Nilotinib	Sim (Nov-07)	Sim (Nov-07)	Sim (Out-07)
Pazopanib	Sim (Jun-10)	Sim (Jun-10)	Sim (Out-09)
Ruxolitinib	Sim (Ago-12)	Sim (Ago-12)	Sim (Nov-11)
Sorafenib	Sim (Jul-06)	Sim (Jul-06)	Sim (Dez-05)
Sunitinib	Sim (Jul-06)	Sim (Jul-06)	Sim (Jan-06)
Vandetanib	Sim (Fev-12)	Sim (Fev-12)	Sim (Abr-11)

Na Tabela 3 podem ser consultados os ITKs que se encontram no mercado nacional e/ou internacional, os seus alvos moleculares e as indicações terapêuticas aprovadas. Os ITKs possuem variadas indicações terapêuticas, nomeadamente a nível do tratamento do cancro.

Patologias oncológicas para as quais os ITKs têm indicação terapêutica

Leucemia mieloide crónica (LMC). Esta forma de leucemia crónica tem como principal agente etiológico a proteína BCR-ABL^{6,10}. Atualmente, em Portugal, existem 3 ITKs (imatinib¹⁵, dasatinib¹⁶ e nilotinib^{17,18,19,20}) que têm ação inibitória sobre esta proteína. O bosutinib^{21,22} encontra-se em fase de autorização, mas a FDA já o autorizou para uso em terceira linha de tratamento. O ponatinib (AP24534) é um dos fármacos em investigação para esta patologia e que exibiu resultados positivos por apresentar ação inibitória sobre uma das mutações que têm feito parte das resistências a estes fármacos, a mutação T3151^{23,24}.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA). Este tipo de leucemia é caracterizada pela produção de linfócitos malignos e, tal como a LMC, também tem como principal agente etiológico a proteína BCR-ABL²⁵. Os ITKs imatinib e dasatinib²⁶ estão autorizados no tratamento desta patologia, aumentando a sobrevivência dos doentes em relação ao transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

Carcinoma pulmonar das células não-pequenas (CPCNP). Mutações a nível dos EGFR e dos VEGFR contribuem para a angiogénese descontrolada e têm sido implicadas no CPCNP²⁷. O erlotinib²⁸⁻³² e o gefitinib³³⁻³⁵ atuam na inibição seletiva do EGFR. O crizotinib possui ação sobre outra mutação que tem sido responsável por esta doença em alguns doentes, a mutação no ALK, descoberta em 2007³⁶. De acordo com um estudo de Matsuura *et al.*, o erlotinib tem também potencial indicação em monoterapia em terceira linha no CPCNP sem mutações no EGFR³⁷. Outras moléculas de ITKs têm sido investigadas tendo em vista esta potencial indicação terapêutica (Tabelas 4 e 5).

Tumor do estroma gastrointestinal (TEGI). Esta é uma doença rara que é provocada, na maioria das vezes, por uma mutação no KIT (sendo o epitopo CD117 um biomarcador de diagnóstico da doença) e no PDGFR, levando à ativação dos RTKs³⁸. O imatinib³⁹ e o sunitinib são os ITKs aprovados para o tratamento desta patologia. Encontram-se em fase de investigação outras moléculas de ITKs (Tabelas 4 e 5).

Carcinoma da mama (CM). A amplificação do recetor do fator de crescimento epidérmico 2 (HER2), um dos elementos da família EGFR tem sido implicada no carcinoma mamário. É responsável pelo aumento da proliferação celular e da motilidade, pelo aumento da capacidade de invasão e metástase de tumores, pela angiogénese acelerada e pela apoptose reduzida⁴⁰. O lapatinib⁴¹⁻⁴³ é o único ITK aprovado neste tipo de carcinoma em combinação com quimioterapia, embora se encontrem outras moléculas em investigação (Tabela 4 e 5).

Carcinoma das células renais (CCR). O tratamento de 1ª linha tem sido a terapêutica com citocinas, no entanto, estas têm limitado benefício clínico⁴⁴. Os compostos que inibem o VEGFR, responsável pelo recrutamento, migração e crescimento das células endoteliais têm sido fundamentais no tratamento de CCR metastático⁴⁵. Existem no mercado nacional 4 ITKs com ação sobre esta forma de cancro em estado avançado ou metastático, sendo eles o axitinib⁴⁶, o pazopanib⁴⁷, o sorafenib⁴⁸ e o sunitinib⁴⁹. Dois exemplos de ITKs que têm gerado resultados promissores em ensaios clínicos são o dovitinib^{50,51} e o tivozanib^{52,53}. Outros ITKs em investigação nesta patologia estão representados nas Tabelas 4 e 5.

Carcinoma hepatocelular (CHC) Este é o tipo mais comum de cancro do fígado. O transplante de fígado, a sua ressecção e a terapia alvo-regional são os tratamentos de 1ª linha, mas quando existe um envolvimento extra-hepático é necessário uma terapêutica sistémica⁵⁴. O sorafenib é o único fármaco aprovado com indicação terapêutica para este tipo de cancro⁵⁵. Têm sido realizados ensaios com diversas moléculas que têm apresentado resultados

positivos, como o brivanib⁵⁶⁻⁵⁸ e regorafenib⁵⁹. O MET tem sido um alvo chave na pesquisa de ITKs para tratamento desta patologia, pois diversos estudos implicam a sobreexpressão desta TK na progressão do CHC⁶⁰. O tivantinib (ARQ-197) inibe a ação desta TK e tem originado respostas positivas^{61,62}.

Mielofibrose primária (MF), Policitemia Vera (PV) e Trombocitopenia essencial (TE). Estas doenças são classificadas como neoplasmas mieloproliferativos e são provocadas por um distúrbio ao nível das células precursoras de sangue⁶³. Existe um ITK aprovado neste tipo de doenças, o ruxolitinib, que tem como alvo as tirosinacinasas JAK⁶⁴⁻⁶⁷. Foram descobertas mutações (p. ex., V617F) que originam uma sobreativação das JAK2, sugerindo que este é um alvo ideal⁶⁸.

Carcinoma da tiróide (CT). Este carcinoma é classificado em carcinoma diferenciado (engloba o carcinoma papilar (CPT) e o carcinoma folicular (CFT)), em carcinoma medular (CMT) e em carcinoma indiferenciado/anaplásico (CIT), sendo este último o mais mortal⁶⁹. Foi verificado que mutações no recetor tirosinacina-se RET são responsáveis por muitos casos de CMT e, deste modo, este tem sido um alvo para o tratamento desta forma de cancro. Ao nível do CPT ocorre um rearranjo cromossomal denominado de rearranjo *RET/PTC* que produz uma proteína de fusão oncogénica, a qual apresenta 12 variantes⁶⁹. O vandetanib é o único ITK aprovado para o CT, nomeadamente, para o CMT⁷⁰. Atualmente existem outras moléculas em investigação, p. ex. o sorafenib^{71,72}, como potencial indicação para a terapêutica do CMT e do CPT.

Sarcoma dos tecidos moles (STM). Os sarcomas são um grupo heterogéneo de tumores sólidos. Formam-se a partir de tecidos conjuntivos ou conetivos (músculo, vasos sanguíneos, ossos, articulações, nervos) e é o seu tecido de origem que lhe dá o nome⁷³. O pazopanib foi aprovado para este tipo de tumores (excluindo o tumor do estroma gastrointestinal e o sarcoma de tecido mole dos adipócitos)⁷⁴. O sunitinib tem apresentado resultados clínicos favoráveis nos lipossarcomas e leiomiossarcomas⁷⁵.

Síndrome hipereosinofílica. Esta é uma desordem rara caracterizada pelo aumento acentuado de eosinófilos no sangue periférico ($> 1500/\text{mm}^3$) que se infiltram nos tecidos, provocando o seu dano. Tem duas variantes, uma linfocítica e uma mieloproliferativa, em que esta última inclui o rearranjo *FIP1LI-PDGFR* (gene de fusão F/P). O imatinib é o único ITK autorizado no tratamento desta doença, uma vez que apresenta ação inibitória sobre a fusão F/P. Os doentes com esta patologia respondem a uma menor dosagem de imatinib, o que sugere uma maior

sensibilidade da fusão F/P da síndrome hipereosinofílica, quando comparada com a fusão BCR-ABL da LMC⁷⁶.

Cancro pancreático. Apenas o erlotinib está autorizado neste tipo de cancro em estado avançado, sendo associado à gemcitabina⁷⁷. Tal como em muitos tipos de cancro, a descoberta da sobreexpressão de EGFR no cancro pancreático levou à investigação destes inibidores das TKs, embora em alguns estudos não tenha havido correlação entre a sobreexpressão deste recetor e o estado do tumor.

Tumor neuroendócrino do pâncreas (ETNEp). Este tipo de tumor tem origem nas células endócrinas (produtoras de hormonas) do pâncreas. Pode ocorrer produção exagerada de hormonas ou pelo contrário, não existir a sua produção. Este tumor difere do cancro pancreático que tem origem nas células exócrinas do pâncreas e é mais frequente que este. O sunitinib é o único ITK autorizado nesta patologia oncológica⁷⁸.

Novas possíveis indicações terapêuticas

Estão em investigação novas possibilidades terapêuticas para doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (AR) e psoríase. O facto de se ter descoberto que a inibição da família JAK resultaria no bloqueio da sinalização de inúmeras citocinas (IL-2, -4, -7, -9, -15, -21) que são responsáveis pela ativação, proliferação e função de linfócitos, sendo assim possível a modulação da resposta imune, levou à investigação de inibidores com especificidade para esta família de TKs. O tofacitinib é um dos ITKs em investigação para a AR⁷⁹⁻⁸¹, para o tratamento tópico da psoríase⁸² e da síndrome do olho seco^{83,84}, graças ao seu efeito imunomodulador. Também se têm realizado estudos com o roxutinib, com resultados positivos no tratamento da psoríase⁸⁵. O fostamatinib (R788) também apresentou alguns benefícios em doentes com AR⁸⁶.

A mastocitose sistémica que se caracteriza por acumulo de mastócitos em vários órgãos também foi alvo de investigação envolvendo ITKs, tendo o midostaurin apresentado eficácia clínica⁸⁷. A hipertensão pulmonar em doentes com grave comprometimento hemodinâmico também é uma possível indicação terapêutica dos ITKs, nomeadamente do imatinib, o qual originou uma melhoria clínica significativa dos doentes em dois ensaios clínicos^{88,89}.

Ao nível da terapêutica oncológica, encontram-se, ainda, em investigação ITKs que apresentam resultados positivos ao nível do cancro do colo-retal⁹⁰⁻⁹⁵ no melanoma metastático⁹⁶⁻¹⁰⁰, no neuroblastoma refratário¹⁰¹, no carcinoma da próstata metastático¹⁰²⁻¹⁰⁵, na leucemia mielóide aguda¹⁰⁶⁻¹¹² leucemia linfocítica crónica¹¹⁴⁻¹²⁰, carcinoma gástrico¹²¹⁻¹²⁶, cancro do trato

biliar^{127,128} mesotelioma pleural maligno¹²⁹, glioblastoma¹³⁰, carcinoma adenóide cístico¹³¹, cancro do ovário recorrente^{132,133} e em vários tipos de sarcomas dos tecidos moles¹³⁴⁻¹³⁶.

Tabela 3 - Inibidores das tirosinacinasas utilizados na terapêutica farmacológica, seus alvos moleculares e indicações terapêuticas autorizadas¹²⁻¹⁴. (A informação contida nesta tabela foi retirada da base de dados do INFARMED, EMA e FDA, à exceção dos fármacos especificamente referenciados.)

Fármaco ITK	Alvo molecular	Indicações terapêuticas
AXITINIB	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento do CCR avançado em doentes adultos, após falha do tratamento prévio com sunitinib ou uma citocina.
BOSUTINIB	BCR-ABL, SRC	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de LMC positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph) em fase crónica, acelerada ou blástica em doentes adultos após resistência ou intolerância ao tratamento anterior.
CRIZOTINIB	ALK, MET, RON	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de CPCNP avançado, cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo.
DASATINIB	BCR-ABL, SRC, KIT, PDGFR-β, EPHA2	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de CML, Ph+ em fase crónica, acelerada ou blástica em novos adultos diagnosticados e em adultos com resistência ou intolerância ao tratamento anterior (incluindo imatinib); Tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ em adultos com resistência ou intolerância ao tratamento anterior.
ERLOTINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de 1ª linha do CPCNP localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), na manutenção da doença que não progrida após 4 ciclos de quimioterapia de 1ª linha baseada em platina ou após falha de pelo menos um regime de quimioterapia; Tratamento de cancro pancreático metastático com gencitabina.
GEFITINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento do CPCNP localmente avançado ou metastático.
ICOTINIB ¹³⁷	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> Autorizado pela State Food and Drug Administration of China (SFDA) no tratamento do CPCNP avançado.
IMATINIB	BCR-ABL, PDGFR-α, PDGFR-β, KIT, DDR1 e DDR2, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de adultos com dermatofibrossarcoma protuberans não resecionáveis (DFSP) e doentes adultos com DFSP recorrente e/ou metastáticos que não são elegíveis para cirurgia; Tratamento do TEG1, KIT-positivo metastáticos e/ou irrisecáveis; Tratamento de adultos com síndrome hipereosinofílica avançada e/ou leucemia eosinofílica crónica com rearranjo FIP1L1-PDGFR; Tratamento de LMC, Ph+ em adultos e pediátricos, para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de 1ª linha ou após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica; Tratamento de adultos com síndrome mielodisplásica/doenças

		mieloproliferativas (SMD/DMP) associadas com rearranjos do gene do PDGFR;
		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da LLA, Ph+ integrado com quimioterapia ou em doentes recorrentes ou refratários à quimioterapia.
LAPATINIB	EGFR, HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com capecitabina de CM avançado ou metastático com sobreexpressão de HER2 e que tenham recebido terapia prévia com antraciclina, taxanos e trastuzumab; • Tratamento com um inibidor da aromatase no CM metastático com sobreexpressão de HER2 em mulheres pós-menopáusicas.
NILOTINIB	BCR-ABL, PDGFR, KIT, CSF-1R, DDR1	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de LMC, Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada.
PAZOPANIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- α , PDGFR- β , (FGFR)-1,3, KIT, LCK, ITK, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de 1ª linha CCR avançado e em doentes previamente tratados com citocinas em doença avançada; • Tratamento do STM, cujos doentes tenham recebido anteriormente quimioterapia ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo)adjuvante.
RUXOLITINIB	JAK 1-2	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com MF, PV ou TE.
SORAFENIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- β , FLT3, KIT, RET, c-RAF	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CHC; • Tratamento do CCR avançado após falha prévia do tratamento com interferão-alfa ou interleucina-2 ou que não são considerados elegíveis para esses tratamentos.
SUNITINIB	(VEGFR)-1-3, PDGFR- α , PDGFR- β , KIT, FLT3, CSF-1R, RET	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CCR avançado ou metastático; • Tratamento do TEGI após progressão da doença ou intolerância ao imatinib; • Tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEp) bem diferenciados, irressuscitáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença.
VANDETANIB	VEGFR-2, EGFR, RET	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do CMT progressiva ou sintomática localmente avançada ou metastática.

Abreviaturas:

Alvo molecular - ALK, cinase do linfoma anaplásico; BCR-ABL, proteína resultante da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl) e 22 (BCR); CSF-1R, recetor do fator estimulador de colónias 1, membro da família PDGFR; DDR1, recetor do domínio discoidina 1; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; EPHA2, recetor efrina tipo A2; FLT3, membro da família PDGFR; FGFR, recetor do fator de crescimento fibroblástico; HER2, recetor do fator de crescimento epidermal humano 2, membro da família EGFR; ITK, membro da família TEC; KIT, recetor do fator das células estaminais, membro da família PDGFR; JAK, janus cinase; LCK, membro da família SCR; MET, recetor do fator de crescimento hepatocitário; PDGFR, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; c-RAF, serina-treonina cinase; RET, proteína *rearranged during transformation*; RON, membro da família MET; SRC - NRTK; VEGFR, recetor do fator de crescimento endotelial vascular.

Indicações terapêuticas - CCR, carcinoma das células renais; CHC, carcinoma hepatocelular; CM, carcinoma mamário; CMT, carcinoma medular da tiroide; CPCNP, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; ME, mielofibrose primária; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia essencial; TEGI, tumor do estroma gastrointestinal.

Tabela 3 - Potenciais indicações terapêuticas em investigação de inibidores das tirosinacinasas já autorizados no mercado.

Fármaco ITK	Potenciais indicações terapêuticas
AXITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP em combinação com paclitaxel/carboplatina¹³⁸; • CT avançado¹³⁹; • Melanoma metastático⁹⁶.
BOSUTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CM avançado ou metastático em doentes pré-tratados com quimioterapia¹⁴⁰.
CRIZOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Subgrupo do adenocarcinoma esôfago-gástrico¹⁴¹.
DASATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma da próstata metastático resistente à castração (CPRC) em monoterapia¹⁰⁰ ou em combinação com docetaxel¹⁰¹; • Doença do enxerto contra hospedeiro, crônica esclerótica, resistente ou intolerante ao imatinib¹⁴²; • Leucemia linfocítica crônica (LLC)¹³⁴; • Melanoma metastático em combinação com dacarbazina⁹⁷; • TEGI avançado¹⁴³.
ERLOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Cancro do colo-retal avançado em combinação com cetuximab⁹⁰; • CPCNP em combinação intercalada com docetaxel¹⁴⁴ ou com enzastaurin¹⁴⁵; • Cancro do trato biliar metastático, irresssecável em combinação com gencitabina/oxiplatina¹²⁷; • Ambos EGFR ITKs (erlotinib e gefitinib) apresentam vantagem clínica no tratamento de metástases do sistema nervoso central (SNC) provenientes do avanço do CPCNP em presença de mutações no EGFR ou em casos de desconhecimento de mutações neste recetor em relação à quimioterapia^{146,147}, mas o erlotinib é mais eficaz que o gefitinib, principalmente nas metástases leptomeningeas¹⁴⁸.
GEFITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento neoadjuvante no carcinoma agressivo das células escamosas da cabeça e do pescoço¹⁴⁹; • CM avançado ou metastático em combinação com trastuzumab e docetaxel.¹⁵⁰
IMATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma adenóide cístico localmente avançado e metastático das glândulas salivares em combinação com cisplatina¹³¹; • Carcinomas ABL/BCR+ em combinação com flavopirinol¹⁵¹; • Doença do enxerto contra o hospedeiro, crônica esclerótica¹⁵²; • Doença intersticial pulmonar associada a esclerose sistémica (em baixa dosagem)¹⁵³; • Fibromatose (tumor desmóide) refratário ou em terapia neoadjuvante em tumores irresssecáveis^{154,155}; • Hipertensão pulmonar apenas em doentes em estadio avançado e com comprometimento hemodinâmico muito grave^{88,89}; • LLC em combinação com clorambucil¹³⁵; • Melanoma metastático em doentes com mutações em c-KIT⁹⁸.

LAPATINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma gástrico localmente avançado ou metastático em combinação com capecitabina¹²¹; • CM em doentes pré-tratados com metástases viscerais e cerebrais e também em doentes idosos¹⁵⁶; em combinação com quimioterapia e trastuzumab¹⁵⁷; em combinação com trastuzumab no CM detetado precocemente¹⁵⁸; em combinação com vacina do cancro baseado no HER2 no CM com sobreexpressão de HER2 quando refratária ao trastuzumab¹⁵⁹.
NILOTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • TEGI avançado¹⁶⁰. Estudos mais recentes referem maior benefício no TEGI com mutações no exão 17¹⁶¹.
PAZOPANIB	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP^{162,163}; • CT metastático¹⁶⁴.
RUXOLUTINIB	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento tópico da psoríase⁸⁵.
SORAFENIB	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado em combinação com everolimus¹⁶⁵ ou com bevacizumab¹⁶⁶; • Cancro gástrico avançado em combinação com capecitabina/cisplatina¹²² ou docetaxel/cisplatina¹²³, embora sejam necessários mais estudos; • CM mamário avançado ou metastático em combinação com capecitabina¹⁶⁷; • CPCNP em combinação com erlotinib^{168,169}; • CPT^{71,72} e CMT¹⁷⁰; • Carcinoma do trato biliar avançado em combinação com gencitabina¹²⁸; • Leucemia mieloide aguda (LMA), no entanto com respostas transitórias¹⁰⁶ e LMA FLT3+, antes e após transplante alogénico de células estaminais¹⁰⁷; • TEGI avançado^{171,172}.
SUNITINIB	<ul style="list-style-type: none"> • CCR em combinação com everolimus¹⁷³; • Cancro do ovário resistente à platina¹³²; • CMT metastática e CT diferenciado¹⁷⁴; • CPCNP refratário em monoterapia¹⁷⁵ e em combinação com erlotinib¹⁷⁶; • Liposarcomas e leiomiiossarcomas⁷⁵; • Em combinação com pemetrexedo¹⁷⁷ ou com enzastaurin¹⁴⁵ em tumores sólidos.
VANDETANIB	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira linha do carcinoma colo-retal em combinação com capecitabina e oxaliplatina⁹¹; • Glioblastoma em novos doentes diagnosticados em combinação com radioterapia e temozolomida¹³⁰.

Abreviaturas: CCR, carcinoma das células renais; CHC, carcinoma hepatocelular; CM, carcinoma mamário; CMT, carcinoma medular da tiroide; CPCNP, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; CPRC, carcinoma da próstata resistente à castração; CPT, carcinoma papilar da tiroide; CT, carcinoma da tiroide; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; MF, mielofibrose primária; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia essencial; TEGI, tumor do estroma gastrointestinal.

Tabela 4 - Inibidores das tirosinacinasas que se encontram atualmente em fase de investigação.

ITK em investigação	Alvo molecular	Potenciais indicações terapêuticas
AC220	FLT3, KIT	<ul style="list-style-type: none"> LMA¹⁰⁸. CM metastático HER2+¹⁷⁰ após tratamento com trastuzumab¹⁷⁰;
AFATINIB (BIBW 2992)	Família EGFR	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP metastático, especialmente em mutações nos EGFR (especialmente deleção 19 ou L858R)¹⁸⁰ ou quando o tratamento com outros EGFR-TKIs tenha falhado nas 12 últimas semanas^{181,182}.
APATINIB (YN968D1)	VEGFR-2	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma gástrico¹²⁴.
BAFETINIB (INNO-406)	BCR-ABL, LYN	<ul style="list-style-type: none"> LLC refratária/recidivante¹¹⁶.
BMS-599626 (AC480)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)¹⁸³. CHC em estadió avançado, irressecável^{56,58};
BRIVANIB	FGFR, (VEGFR)-1-2	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma colo-retal avançado em combinação com irinotecano e cetuximab⁹² ou apenas cetuximab⁹³; STM¹⁸⁴. CMT^{185,186};
CABOZANTINIB (XL184)	MET, VEGFR-2, RET	<ul style="list-style-type: none"> CPRC, particularmente em doentes com metástases ósseas^{104,105}. CCR avançado¹⁸⁷; CPCNP em combinação com pemetrexedo¹⁸⁸;
CEDIRANIB (AZD2171)	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> Cancro gástrico avançado em combinação com cisplatina e capecitabina¹²⁵; LMA¹⁸⁹; Mesotelioma pleural maligno¹²⁹; Sarcoma alveolar de partes moles^{134,135}.
DACOMITINIB (PF-299804)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP^{190,191}. CCR avançado^{50,51};
DOVITINIB (TKI258)	(FGFR)-1-3, (VEGFR)-1-3, PDGFR-β	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma avançado, contudo os estudos realizados revelaram um benefício limitado⁹⁹.
FOSTAMATINIB (R788) - prófarmaco	SYK	<ul style="list-style-type: none"> Alguma evidência benéfica em doentes com artrite reumatoide refratária com níveis de proteína C-reativa elevados⁹⁵; Linfoma não-Hodgkin e LLC¹¹⁷.
IBRUTINIB (PCI-32765)	BTK	<ul style="list-style-type: none"> Malignidades das células B refratárias¹⁹⁰, nomeadamente na LLC e linfoma linfocítico pequeno^{119,120}.
ICOTINIB	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP¹⁹³.

LENVATINIB (E7080)	(VEGFR)-1-2, FGFR-1, PDGFR- β , KIT	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado¹⁰⁰; • Melanoma avançado¹⁰⁰.
LESTAURTINIB (CEP-701)	(JAK)-2-3, TRK, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • LMA^{101,109}; • Neuroblastoma refratário em doentes pediátricos¹⁰¹.
LINIFANIB (ABT-869)	(VEGFR)-1-2, PDGFR- β , CSF-1R, KIT, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • CCR, após falha da terapêutica com sunitinib¹⁰⁴; • CPCNP como 2ª e 3ª linha^{105,106}; • LMA refratária em combinação com citarabina¹¹⁰.
MASITINIB (AB1010)	KIT, PDGFR- α , PDGFR- β , LYN, FGFR-3	<ul style="list-style-type: none"> • TEGI avançado¹⁰⁷; • Autorizado pela EMA (2008) para tratamento de grau 2 e 3 de mastocitose em caninos¹⁰⁸.
MIDOSTAURIN (PKC412)	FLT3, KIT, PDGFR, VEGFR-2	<ul style="list-style-type: none"> • LMA em monoterapia^{111,112} e em combinação com quimioterapia de 1ª linha (daunorubicina e citarabina) em novos doentes diagnosticados¹¹³; • Mastocitose sistémica⁸⁷.
MOTESANIB (AMG 706)	(VEGFR)-1-3, PDGFR, KIT, RET	<ul style="list-style-type: none"> • CT diferenciado¹⁰⁹ e CMT²⁰⁰; • TEGI avançado resistente ao imatinib e ao sunitinib^{201,202}.
NERATINIB (HKI-272)	EGFR, HER2, HER4	<ul style="list-style-type: none"> • CM metastático HER2+ em monoterapia²⁰³ e em combinação com paclitaxel²⁰⁴, vinorelbina²⁰⁵ ou trastuzumab²⁰⁶.
NINTEDANIB (BIBF 1120)	PDGFR- α , PDGFR- β , (VEGFR)-1-3, (FGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP em monoterapia e em combinação com o perimetrexado²⁰⁷; • Cancro do ovário recorrente¹¹³; • Fibrose pulmonar idiopática²⁰⁸.
OSI-930	KIT, (VEGFR)-1-2, CSF-1R, LCK	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²⁰⁹.
PACRITINIB (SB1518)	(JAK)-1-3, FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma recidivante²¹⁰; • Mielofibrose^{211,212}.
PF-00562271	FAK	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²¹³.
PONATINIB (AP24534)	BCR-ABL (incluindo mutações T315I), FLT3	<ul style="list-style-type: none"> • LMC em doentes com mutações T315I e resistentes aos TKI de segunda-geração^{23, 24}.
REGORAFENIB (BAY 73-4506)	(VEGFR)-1-3, TIE-2, PDGFR- β , FGFR, KIT, RET, c-RAF, BRAF	<ul style="list-style-type: none"> • CCR avançado²¹⁴; • Carcinoma colo-rectal avançado^{94,95}; • CHC avançado⁹⁸; • TEGI avançado²¹⁵.
SARACATINIB (AZD0520)	SRC, BCR-ABL, LCK, YES1	<ul style="list-style-type: none"> • Doença óssea metastática²¹⁶.

SAR302503 (TG101348)	JAK 2	<ul style="list-style-type: none"> Mielofibrose²¹⁷.
TANDUTINIB	FLT-3, PDGFR, KIT, CSF-1R	<ul style="list-style-type: none"> CPRC com metástases ósseas²¹⁸.
TAK-285	EGFR; HER2	<ul style="list-style-type: none"> Tumores sólidos (ensaio clínico de fase I)²¹⁹.
TELATINIB (Bay-579352)	(VEGFR)-2-3, PDGFR, KIT	<ul style="list-style-type: none"> Cancro gástrico avançado em combinação com capecitabina e cisplatina²¹⁶.
TIVANTINIB (ARQ 197)	MET	<ul style="list-style-type: none"> CHC avançado^{62,68}; CPCNP em combinação com erlotinib^{220,221}; Sarcoma das células claras e sarcoma alveolar de partes moles¹³⁶.
TIVOZANIB (AV-951)	(VEGFR)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> CCR avançado^{52,53}.
TOFACITINIB (CP-690,550)	(JAK)-1-3	<ul style="list-style-type: none"> AR em monoterapia^{79,80,81} e em combinação com metotrexato²²²; Síndrome do olho seco – tratamento tópico^{83,84}.
TSU-68	VEGFR-2, PDGFR-β, FGFR	<ul style="list-style-type: none"> CHC avançado em doentes pré-tratados²²³.
VATALANIB (PTK787/ZK 222584)	(VEGFR)-1-3, PDGFR-α, KIT	<ul style="list-style-type: none"> TEGI resistente ao imatinib e ao sunitinib^{224,225}.
XL647	EGFR, HER2, VEGFR-2, EPHB4	<ul style="list-style-type: none"> CPCNP com mutações no EGFR²²⁶.

Abreviaturas:

Alvo molecular – **ABL**; **ALK**, cinase do linfoma anaplásico; **BCR-ABL**, proteína resultante da translocação recíproca dos cromossomas 9 (Abl) e 22 (BCR); **BBAE**, gene codificador da proteína c-RAF; **CSF-1R**, recetor do fator estimulador de colónias 1, membro da família PDGFR; **DDR1**, recetor do domínio discoidina 1; **EGFR**, recetor do fator de crescimento epidérmico; **EPHA2**, recetor efrina tipo A2; **EPHR4**, recetor efrina tipo B4; **FAK**, cinase de adesão focal; **FLT3**, membro da família PDGFR; **FGFR**, recetor do fator de crescimento fibroblástico; **HER2**, **HER4**, recetores do fator de crescimento epidermal humano 2 e 4 respetivamente, membros da família EGFR; **ITK**, membro da família TEC; **JAK**, Janus cinase; **KIT**, membro da família PDGFR; **LYN**, membro da família SRC; **LCK**, membro da família SRC; **MET**, recetor do fator de crescimento hepatocitário; **PDGFR**, recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas; **c-RAF**, serina-treonina cinase; **RET**, proteína *rearranged during transformation*; **RON**, membro da família MET; **SRC** – NRTK; **SYK**, tirosinacina do baço; **TIE**, tirosinacinas com domínios homólogos Ig e EGF; **VEGFR**, recetor do fator de crescimento endotelial vascular; **YES1**, membro da família SRC.

Indicações terapêuticas – **AR**, artrite reumatoide; **CCR**, carcinoma das células renais; **CHC**, carcinoma hepatocelular; **CM**, carcinoma mamário; **CMT**, carcinoma medular da tireoide; **CPCNP**, carcinoma pulmonar das células não-pequenas; **CPRC**, carcinoma da próstata resistente à castração; **CPT**, carcinoma papilar da tireoide; **CT**, carcinoma da tireoide; **LLA**, leucemia linfoblástica aguda; **LLC**, leucemia linfocítica crónica; **LMA**, leucemia mieloide aguda; **LMC**, leucemia mieloide crónica; **ME**, mielofibrose primária; **PV**, policitemia vera; **STM**, sarcoma dos tecidos moles; **TE**, trombocitopenia essencial; **TEGI**, tumor do estroma gastrointestinal.

Conclusões

As TKs constituem um importante alvo terapêutico devido ao facto de inúmeras patologias estarem associadas a mutações ao nível destas enzimas. Existem atualmente no mercado farmacêutico nacional e/ou internacional ITKs com ação em diversas patologias do foro oncológico: LMC, LLA, CPCNP, TEGI, CM, CCR, CHC, MF, PV, TE, CT, STM, TNEp, cancro pancreático e síndrome hipereosinofílica. Existem muitos princípios ativos em investigação neste tipo de patologias, tanto para combater as resistências que se têm vindo a verificar a estes fármacos, como também para doentes que apresentem outro tipo de mutações das TKs.

O cancro do colo-retal, o melanoma, o cancro da próstata, a leucemia mielóide aguda, a leucemia linfocítica crónica, o cancro do trato biliar, o cancro gástrico, o neuroblastoma, o glioblastoma e vários tipos de sarcomas de tecidos moles são as principais patologias em investigação para potenciais indicações terapêuticas dos ITKs. Outras patologias não-oncológicas, como as doenças autoimunes também têm sido alvo de investigação de tratamento com ITKs e prevê-se a futura indicação terapêutica desta recente classe farmacológica para o tratamento da artrite reumatóide e psoríase.

Ainda é necessário um maior conhecimento nesta área, pois existe uma grande variedade de TKs e nem todas se encontram estudadas, pelo que outros potenciais alvos terapêuticos poderão vir a ser descobertos no futuro. As TKs constituem, deste modo, um promissor alvo terapêutico, o que torna os ITKs uma classe farmacológica com grande potencial clínico.

Referências Bibliográficas

- Arora A, Scholar EM. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):971–9.
- Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1–14.
- Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*. 2000;19(49):5548–57.
- Choura M, Rebaï A. Receptor tyrosine kinases: from biology to pathology. *J Recept Signal Transduct Res*. 2011;31(6):387–94.
- Musumeci F, Schenone S, Brullo C, Botta M. An update on dual Src/Abi inhibitors. *Future Med Chem*. 2012;4(6):799–822.
- Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. *Arch Toxicol*. 2012;86(1):1–12.
- Opdam FL, Guchelaar H-J, Beijten JH, Schellens JHM. Lapatinib for Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2012;17:536–42.
- Socinski M. Multitargeted receptor tyrosine kinase inhibition: an antiangiogenic strategy in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd; 2011;37(8):611–7.
- Vázquez S, León L, Fernández O, Lázaro M, Grande E, Aparicio L. Sunitinib: the first to arrive at first-line metastatic renal cell carcinoma. *Adv Ther*. 2012;29(3):202–17.
- Eiring AM, Khorashad JS, Morley K, Deininger MW. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. *BMC medicine*. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):99.
- Giaccone G, Wang Y. Strategies for Overcoming Resistance to EGFR Family Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Tre*. 2011;37(6):456–64.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED. INFOMED [Internet]. Available from: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
- European Medicines Agency [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Food and Drug Administration - Drug Information [Internet]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Breccia M, Alimena G. The significance of early, major and stable molecular responses in chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):135–43.
- Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, et al. Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Sci*. 2011;102(11):2058–64.
- Nicolini FE, Turkina A, Shen Z-X, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*. 2012;118(1):118–26.
- Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012(26):6.
- Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *Int J Hematol*. 2012;95(4):409–19.
- Nicolini FE, Maszi T, Shen Z, Gallagher NJ, Jootar S, Powell BL et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):907–14.
- Abbas R, Hug BA, Leister C, Gaaloul M E, Chalou S, Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(3):221–7.
- Daud AI, Krishnamurthi SS, Saleh MM, Ghitiz BJ, Borad MJ, Gold PJ, et al. Phase I study of bosutinib, a src/abi tyrosine kinase inhibitor, administered to patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1092–100.
- Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J et al. Initial findings from the PACE trial: a pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph + ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *ASH Annu Meet Abstr*. 2011;118:109.
- Cortes J, Talpaz M, Bixby D, Deininger M, Shah N, Flinn IW, et al. A Phase I Trial of Oral Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and

- Clinical Response Findings. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116:Abstract 210.
25. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. Role of tyrosine kinase inhibitors in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(3):187–94.
 26. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propris MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521–8.
 27. Sgambato A, Casaluce F, Maione P, Rossi A, Rossi E, Napolitano A et al. The role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the first-line treatment of advanced non small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. *Curr Med Chem*. 2012;19(20):3337–52.
 28. Heigener DF, Wu Y-L, Van Zandwijk N, Mali P, Horwood K, Reck M. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2011;74(2):274–9.
 29. Pallis AG, Voutsina A, Kentezopoulou N, Giassas S, Papakotoulas P, Agelaki S, et al. A phase II trial of erlotinib as front-line treatment in clinically selected patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. Elsevier; 2012;13(2):129–35.
 30. Wu Y-L, Kim J-H, Park K, Zaatar A, Klingelschmitt G, Ng C. Efficacy and safety of maintenance erlotinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer: a subanalysis of the phase III, randomized SATURN study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(2):339–45.
 31. Kobayashi T, Koizumi T, Agatsuma T, Yasuo M, Tsushima K, Kubo K, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(5):1241–6.
 32. Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H et al. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(9):842–52.
 33. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti G V, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2011;47(15):2331–40.
 34. Deng J, Fang WJ, Zhang XC, Wu DP, Fang HM, Chen J, Qian J, Mou HB, Chu BB, Xu N TL. Phase II trial of gefitinib in pretreated Chinese women with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2012;29(2):595–9.
 35. Oh I-J, Ban H-J, Kim K-S, Kim Y-C. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(1):121–7.
 36. Curran M. Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2012;72(1):99–107.
 37. Matsuura S, Inui N, Ozawa Y, Nakamura Y, Toyoshima M, Yasuda K, et al. Phase II study of erlotinib as third-line monotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(8):959–63.
 38. Blay J-Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd; 2011;37(5):373–84.
 39. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1074–80.
 40. Sachdev JC, Jahanzeb M. Blockade of the HER family of receptors in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. Elsevier; 2012;12(1):19–29.
 41. Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Miltello L, Torrissi E, Russo AE et al. Lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: a single institution experience. *Tumori*. 2012;98(1):33–8.
 42. Gajria D, Gonzalez J, Feigin K, Patil S, Chen C, Theodoulou M, Drullinsky P, D'Andrea G, Lake D, Norton L, Hudis CA TT. Phase II trial of a novel capecitabine dosing schedule in combination with lapatinib for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(1):111–6.
 43. Galsky MD, Von Hoff DD, Neubauer M, Anderson T, Fleming M, Nagarwala Y, et al. Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with HER2-amplified solid tumors. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):695–701.
 44. Figlin R, Sternberg C, Wood CG. Novel agents and approaches for advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. Elsevier Inc.; 2012;188(3):707–15.
 45. Albiges L, Saleem M, Rini B EB. Vascular endothelial growth factor-targeted therapies in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(4):813–33.

46. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4462–8.
47. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2010;28(3):475–80.
48. Mancuso A, Di Paola ED, Leone A, Catalano A, Calabrò F, Carbone L, et al. Phase II escalation study of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who have been previously treated with anti-angiogenic treatment. *BJU Int.* 2012;109(2):200–6.
49. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–90.
50. Angevin E, Grunwald V RA et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 4551.
51. Angevin E, Lopez J, Pande A et al. TKI258 (dovitinib lactate) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients refractory to approved targeted therapies: A phase I/II dose finding and biomarker study. *J Clin Oncol.* 2009;27:Abstract 3563.
52. Eskens F a LM, De Jonge MJ a, Bhargava P, Isee T, Cotreau MM, Esteves B, et al. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7156–63.
53. Nosov D, Bhargava P EW et al. Final analysis of the phase II randomized discontinuation trial (RDT) of tivozanib (AV-951) versus placebo in patients with renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 4550.
54. Chan SL, Yeo W. Targeted therapy of hepatocellular carcinoma: present and future. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(5):862–72.
55. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2012;57(5):1122–9.
56. Park J-W, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1973–83.
57. J. L. Raoul, R. S. Finn, Y. K. Kang, J. W. Park, R. Harris, V. Coric, M. Donica IW. An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2009;25(15s):Abstract 4577.
58. Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters J, Baudalet C, Manekas D PJ. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2090–8.
59. Bolondi L, Tak WY, Gasbarrini A et al. Phase II Safety Study of the Oral Multikinase Inhibitor Regorafenib (BAY 73-4506) as Second-line Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47:3464.
60. Gao J, Inagaki Y, Song P, Qu X, Kokudo N, Tang W. Targeting c-Met as a promising strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res.* Elsevier Ltd; 2012;65(1):23–30.
61. Adjei A a, Schwartz B, Garmey E. Early clinical development of ARQ 197, a selective, non-ATP-competitive inhibitor targeting MET tyrosine kinase for the treatment of advanced cancers. *Oncologist.* 2011;16(6):788–99.
62. P. Zucali, A. Santoro, C. Rodriguez-Lope, M. Simonelli, L. H. Camacho, N. N. Senzer, L. Bolondi, M. Lamar, G. Abbadesse BES. Final results from ARQ 197-114: A phase Ib safety trial evaluating ARQ 197 in cirrhotic patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2010;28:Abstract 4137.
63. Tefferi A, Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood rev.* Elsevier Ltd; 2011;25(5):229–37.
64. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Ai. E. A Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:799–807.
65. Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1455–7.
66. Shi JG, Chen X, McGee RF, Landman RR, Emm T, Lo Y, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphates in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(12):1644–54.
67. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, Cortes JE, Thomas D a, Kadia T, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood.* 2012;120(6):1202–9.
68. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JWR, Smit JWA. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):10–8.

69. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Colaci M, Santarpia L, et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(2):97–104.
70. Langmuir PB, Yver A. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Clin Pharmacol Ther*. Nature Publishing Group; 2012;91(1):71–80.
71. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714–9.
72. Kloos RT, Ringel MD, Knopp M V, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1675–84.
73. Riedel RF. Systemic therapy for advanced soft tissue sarcomas: highlighting novel therapies and treatment approaches. *Cancer*. 2012;118(6):1474–85.
74. Schöffski P. Pazopanib in the treatment of soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(6):711–23.
75. Tariq Mahmood S, Agresta S, Vigil CE, Zhao X, Han G, D'Amato G, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer*. 2011;129(8):1963–9.
76. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(3):275–89; quiz 290.
77. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1960–6.
78. Raymond E, Hammel P, Dreyer C, Maatescu C, Hentch O, Ruzsniwski P, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Targeted oncol*. 2012;7(2):117–25.
79. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C a, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507.
80. Fleischmann R, CurtoloMaurizio Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadi S, Connell CA, et al. Phase 2B dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to DMARDs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617–29.
81. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, Burgos-Vargas R, Wilkinson B, Zerbini CA ZS. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413–6.
82. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, Chow VF-S, Ciucas AT, Krueger JG, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(9):2299–302.
83. Liew SHM, Nichols KK, Klammerus KJ, Li JZ, Zhang M, Fouls GN. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1328–35.
84. Huang J-F, Yafawi R, Zhang M, McDowell M, Rittenhouse KD, Sace F, et al. Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2012;119(7):e43–50.
85. Punwami N, Scherie P, Flores R, Shi J, Liang J. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):658–64.
86. Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, Peterfy C, DiCarlo J, White ML, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):337–45.
87. Jason R Gotlib, Daniel J. DeAngelo, Tracy I. George, Christopher L. Corless, Andrea Linder, Cheryl Langford, Catherine Dutreix, Stefan H Gross ZN and TG. KIT inhibitor midostaurin exhibits a high rate of clinically meaningful and durable responses in advanced systemic mastocytosis: report of a fully accrued phase II trial. *Blood*. 2010;116:Abstract 316.
88. Hoepfer M, Barst RJ GN. Imatinib in pulmonary arterial hypertension, a randomized efficacy study (IMPRES). *Eur Respir J*. 2011;38.
89. Ghofrani H, Morrell NW, Hoepfer MM, Olschewski H, Peacock AJ, Barst RJ, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1171–7.
90. Weickhardt AJ, Price TJ, Chong G, GebSKI V, Pavliakis N, Johns TG, et al. Dual targeting of the epidermal growth factor receptor using the combination of cetuximab and erlotinib: preclinical evaluation and results of the phase II DUX study in chemotherapy-refractory, advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1505–12.

91. Cabebe EC, Fisher GA SB. A phase I trial of vandetanib combined with capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1082-7.
92. Park YS, El-Khoueiry A, Cubillo A et al. A blinded placebo (P) controlled phase 1/2 dose escalation study (DES) of brigatinib (B), an oral selective dual inhibitor of FGF and VEGF signaling, in combination with cetuximab (C) and irinotecan (I). *J Clin Oncol*. 2010;(suppl):Abstract e13552.
93. Garrett CR, Siu LL, El-Khoueiry A, Buter J, Rocha-Lima CM, Marshall J, et al. Phase I dose-escalation study to determine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of brigatinib alinate in combination with full-dose cetuximab in patients with advanced gastrointestinal malignancies who have failed prior therapy. *British journal of cancer*. Nature Publishing Group; 2011;105(1):44-52.
94. Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Büchert M, Fasol U, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2658-67.
95. Strumberg D, Scheulen ME, Schuitheis B, Richly H, Frost A, Büchert M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506) in advanced colorectal cancer: a phase I study. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1722-7.
96. Fruehauf J, Lutzky J, McDermott D, Brown CK, Meric J-B, Rosbrook B, et al. Multicenter, phase II study of axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3, in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7462-9.
97. Algazi A, Weber J, Andrews S, Urbas P, Munster P, DeConti R, et al. Phase I clinical trial of the Src inhibitor dasatinib with dacarbazine in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(1):85-91.
98. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, Corless CL, Li L, Li H, Sheng X, Cui C, Chi Z, Li S et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2904-9.
99. Kim KB, Chesney J, Robinson D, Gardner H, Shi MM, Kirkwood JM. Phase I/II and pharmacodynamic study of dovitinib (TKI258), an inhibitor of fibroblast growth factor receptors and VEGF receptors, in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7451-61.
100. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, Keesen M, Morrison R, Tait B, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1598-604.
101. Mintum JE, Evans AE, Villablanca JG, Yanik G a, Park JR, Shusterman S, et al. Phase I trial of lestaurtinib for children with refractory neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(4):1057-65.
102. Yu EY, Wilding G, Posadas E, Gross M, Culline S, Massard C, et al. Phase II Study of Dasatinib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7421-8.
103. Araujo JC, Mathew P, Armstrong AJ et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: a phase I/II study (CA180086). *Cancer*. 2011;Abstract 177.
104. Hussain M., Smith M. R., Sweeney C., Corn P. G., Elfiky A., Gordon M. S., Haas N. B., Harzstark A. L. KR et al. Cabozantinib (XL184) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):Abstract 4516.
105. Hussain M, Smith A, Sweeney C et al. Phase II study of XL184 in a cohort of patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and measurable soft tissue disease. *J Clin Oncol*. 2011;29(supl 7):Abstract 127.
106. A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, M. Andreef, S. Faderl, J. Wright, W. Zhang, M. Konopleva, S. Verstovsek, G. Borthakur J.C. Phase I trial of intermittent administration of sorafenib (BAY 43-9006) for patients (pts) with refractory/relapsed acute myelogenous leukemia (AML). *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):Abstract 7018.
107. Metzelder S, Wang Y, Wolmer E, Wanzel M, Teichler S, Chaturvedi A, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(26):6567-71.
108. Cortes J, Foran J, Ghirdaladze D et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)*. 2009;114:Abstract 636.
109. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, Keil WJ, Agrawal S, Chopra R, et al. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;108(10):3262-70.
110. Wang E, Yee K, Koh L, Hogge D. Phase 1 trial of linifanib (ABT-869) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1543-51.
111. Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, Galinsky I, Estey E, Nimer SD, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a

- small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*. 2005;105(1):54–60.
112. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, Fox E, Ehninger G, Feldman EJ, Schiller GJ, Klimek VM, Nimer SD, Gilliland DG, Duttreix C, Huntsman-Labed A, Vrkus J GF. Phase I/II trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4339–45.
 113. Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, Cortes J, Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Huntsman-Labed A, Duttreix C, del Corral A GF. Phase I/II study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;26(9):2061–8.
 114. Amrein PC, Attar EC, Takvorian T, Hochberg E, Al E. Phase II Study of Dasatinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2977–86.
 115. Hebb J, Assouline S, Rousseau C, Desjardins P, Caplan S, Egorin MJ, et al. A phase I study of imatinib mesylate in combination with chlorambucil in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(3):643–51.
 116. Kadia T DM, Kantarjian HM et al. A pilot phase II study of the Lyn kinase inhibitor bafetinib in patients with relapsed or refractory B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118:Abstract 2858.
 117. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, Johnston PB, Vose JM, Lacasce A, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(13):2578–85.
 118. Isfort S, Cramer P HM. Novel and emerging drugs for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(5):471–83.
 119. O'Brien S, Burger JA, BlumKA et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 induces durable responses in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*. 2011;118:449-Abstract 983.
 120. Burger JA, O'Brien S, Fowler N et al. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor, PCI-32765, is well tolerated and demonstrates promising clinical activity in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): an update on ongoing Phase 1 studies. *Blood*. 2010;116:32a.
 121. Lenz H, Zhang W KA. Lapatinib + capecitabine in advanced gastric cancer: An open-label phase II study of non ERBB2-targeted disease. *Ann Oncol*. 2010;21:317.
 122. Chul Kim, Jae-Lyun Lee, Yoon Hee Choi, Byung Woog Kang, Min-Hee Ryu, Heung Moon Chang, Tae Won Kim Y-KK. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Invest New Drugs*. 2010;30(1):306–15.
 123. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2947–51.
 124. Li J, Qin S, Xu J, Guo WJ, Xiong JP, Bai Y, Sun G, Yang Y, Wang L, Xu N et al. A randomized, double-blind, multicenter, phase, three-arm, placebocontrol study of apatinib as third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29-Abstract 4019.
 125. Satoh T, Yamada Y, Muro K, Hayashi H, Shimada Y, Takahari D, Taku K, Nakajima TE, Shi X, Brown KH BN. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(2):439–46.
 126. Aisina M, Ajani JA, Ko AH et al. Phase 2 Study of Telatinib in Combination with Capecitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced Cancer of the Stomach or Gastro-Esophageal Junction (Gej). *Ann Oncol*. 2010;21:229.
 127. Lim HY Lee J, Chang H, Kim JS, Choi HJ, Lee MA et al. Phase III study of gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) with or without erlotinib in unresectable metastatic biliary tract carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29-Abstract LBA4032.
 128. Moehler MH, Schimanski CC, Kanzler S, Woerns S DU, Kolligs FT et al. A randomized, double-blind, multicenter phase II AIO trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemotherapy-naive advanced or metastatic biliary tract cancer: *J Clin Oncol*. 2011;29-Abstract 4077.
 129. Garland LL, Kari C, Wozniak A, Tsao AS, Al E. Phase II study of AZD2171 in patients with Malignant Pleural Mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol*. 2012;6(11):1938–45.
 130. Drappatz J, Norden A, Wong E, Doherty L, Lafrankie D, Ciampa A, et al. Phase I study of vandetanib with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):85–90.

131. Ghosal N, Mais K, Shenjere P, Julian P, Hastings D, Ward T, et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49(7):510–5.
132. Baumann KH, Bois A, Meier W, Rau J, Wimberger P, Sehouli J, et al. A phase II trial (AGO 2.11) in platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter trial with sunitinib (SU11248) to evaluate dosage, schedule, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor monother. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2265–71.
133. Ledermann J a, Hackshaw A, Kaye S, Jayson G, Gabra H, McNeish J, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3798–804.
134. Gardner K, Judson I, Leahy M et al. Activity of cediranib, a highly potent and selective VEGF signaling inhibitor, in alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(suppl 15):Abstract 10523.
135. Kummer S, Strassberger A, Monks A et al. An evaluation of cediranib as a new agent for alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol.* 2011;29-Abstract 10001.
136. Goldberg J, Demetri GD, Choy E et al. Preliminary results from a phase II study of ARQ 197 in patients with microphthalmia transcription factor family (MIT)-associated tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27(suppl 15):Abstract 10502.
137. Ou S-HI. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(3):407–21.
138. L. P. Martin, M. F. Kozloff, M. Krzakowski, T. A. Samuel, T. A. Rado, J. Tarazi, B. Rosbrook, M. Tortorici, A. J. Olaszanski RBC. Axitinib (AG-013736; AG) combined with chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):Abstract 3559.
139. Cohen EE, Rosen LS VE et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008. *J Clin Oncol.* 2008;26:4708–13.
140. Campone M, Bondarenko I, Brincaat S, Hotko Y, Munster PN, Chmielowska E, Fumoleau P, Ward R, Bardy-Bouxin M, Leip E, Turbuli K, Zacharchuk C ER. Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abi tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(3):510–7.
141. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, Michael M, Fox SB, Bergethon K, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4803–10.
142. Sánchez-Ortega I, Servitje O, Aman M, Orti G, Peralta T, Manresa F, et al. Dasatinib as salvage therapy for steroid refractory and imatinib resistant or intolerant sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(2):318–23.
143. Trent JC, Wathen K, Mehren M von, Samuels BL, Staddon AP, Choy E, et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2011;29-Abstract 10006.
144. Sangha R, Angela M, Davies, Jr. PNL, Mack PC, Beckett, Laurel A., Hesketh PJ, et al. Intercalated Erlotinib-Docetaxel Dosing Schedules Designed to Achieve Pharmacodynamic Separation: Results of a Phase I/II Trial. *J Thorac Oncol.* 2011;6(12):2112–9.
145. Padda SK, Krupitskaya Y, Chhatwani L, Fisher G a, Colevas AD, San Pedro-Salcedo M, et al. A phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of enzastaurin and erlotinib in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):1013–20.
146. Ceresoli G. Role of EGFR inhibitors in the treatment of central nervous system metastases from non-small cell lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012;12(3):237–46.
147. Park SJ, Kim HT, Lee DH, Kim KP, Kim S-W, Suh C, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung cancer.* Elsevier Ireland Ltd; 2012;77(3):556–60.
148. Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(3):399–405.
149. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba II, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1435–46.
150. Somlo G, Martel CL, Lau SK, Frankel P, Ruel C, Gu L, Hurria A, Chung C, Luu T, Morgan R Jr, Leong L, Koczywas M, McNamara M, Russell CA KS. A phase I/II prospective, single arm trial of gefitinib, trastuzumab, and docetaxel in patients with stage IV HER-2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Tr.* 2012;131(3):899–906.
151. Bose P, Perkins EB, Honeycut C, Wellons MD, Stefan T, Jacobberger JW, et al. Phase I trial of the combination of flavopiridol and imatinib mesylate in patients

- with Bcr-Abl+ hematological malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1657–67.
152. Magro L, Mohy M, Cotteau B, Coiteux V, Chevallerier P, Terriou L, et al. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;114(3):719–22.
 153. Khanna D, Sagar R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, et al. Open-Label Pilot Trial of Imatinib Mesylate (Gleevec) in the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Active Interstitial Lung Disease (SSc-ILD). *Arthritis Rheum*. 2012;63(11):3540–6.
 154. Penel N, Cesne A Le, Bui BN, Perol D, Brain EG, Guillemet C, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2010;2010:16(19):4884–91.
 155. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers P a, Schuetz SM, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884–91.
 156. Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Militello L, Torrini E, Russo AE, Sorio R, Talamini R, Miolo G, Carli P VA. Lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: a single institution experience. *Tumori*. 2012;98(8):33–8.
 157. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, Ravaioli A, Cavanna L, Giardina G, Musolino A, Untch M, Orlando L, Arioli F, Boni C et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II HER-LOB study. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1989–95.
 158. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1633–40.
 159. Hamilton E, Blackwell K, Hobeika AC, Clay TM, Broadwater G, Ren X-R, et al. Phase I clinical trial of HER2-specific immunotherapy with concomitant HER2 kinase inhibition. *J translational medicine*. *BioMed Central Ltd*; 2012;10(1):28.
 160. Demetri GD, Cassali PG, Blay J, Mehren M Von, Jeffrey A, Bertulli R, et al. A phase I study of single-agent nilotinib (AMN107) or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;15(18):5910–6.
 161. Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, Litwin S, Lopez M, Lee J, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):977–82.
 162. Altorki N, Heymach J, Guarino M et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) given preoperatively in stage II non-small cell lung cancer (NSCLC): a proof-of-concept study. *Ann Oncol*. 2008;19(suppl 8):viii89–viii124.
 163. Altorki N, Lane ME, Bauer T, Lee PC, Guarino MJ, Pass H, Felip E, Peylan-Ramu N, Gursipati A, Grannis FW, Mitchell JD, Tachjian S, Swann RS, Huff A, Roychowdhury DF, Reeves A, Ottesen LH YD. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naïve patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3131–7.
 164. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge R, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2011;11(10):962–72.
 165. Harzstark AL, Small EJ, Weinberg VK, Sun J, Ryan CJ, Lin AM, et al. A phase I study of everolimus and sorafenib for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117(18):4194–200.
 166. D. E. Castellano, J. Capdevila, R. Salazar, J. Sastre, V. Alonso, M. Llanos RG-C. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: A phase II study of the Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE0801). *J Clin Oncol*. 2011;29:Abstract 4143.
 167. Baselga J, Segalla JG, Roché H, Del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, Filho SC, Gómez P, Van Eyll B, Bermejo B, Llombart A, Garicochea B, Durán MÁ et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1484–91.
 168. Spigel DR, Burris HA 3rd, Greco FA, Shipley DL, Friedman EK, Waterhouse DM, Whorf RC, Mitchell RB, Daniel DB, Zangmeister J, Bass JD HJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2582–9.
 169. Aggarwal C, Somaiah N, Simon GR. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer. Where do we stand now and where are we headed? *Cancer Biol Ther*. 2012;13(5):247–63.
 170. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp M V, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2323–30.

171. Ryu M, Park SH, Ryoo B et al. A phase II study of sorafenib in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors with failure of both imatinib and sunitinib: A KGSJ study. *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 10010.
172. Kindler HL, Wroblewski K et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): final results of a University of Chicago phase II Consortium trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(10009).
173. Kroog GS, Feldman DR, Ginsberg MS, Fischer PM, Trinos MJ et al. Phase I trial of RAD001 (everolimus) plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:15S:Abstract 5037A.
174. Carr LL, Mankoff DA, Gouliart BH, Eaton KD, Peter T, Kell EM, et al. Phase II Study of Sunitinib in FDG-PET Positive, Differentiated Thyroid Cancer and Metastatic Medullary Carcinoma of Thyroid with Functional Imaging Correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260–8.
175. Novello S, Scagliotti G V, Rosell R, Socinski M a, Brahmer J, Atkins J, et al. Phase II study of continuous daily sunitinib dosing in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* Nature Publishing Group; 2009;101(9):1543–8.
176. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A et al. Sunitinib (SU) in combination with erlotinib (E) for the treatment of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study. *Ann Oncol.* 2010;21:8S:Abstract LBA6.
177. Okamoto J, Shimizu T, Miyazaki M, Tsurutani J, Ichikawa Y, Terashima M, et al. Feasibility study of two schedules of sunitinib in combination with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):539–46.
178. Schuler M, Awada A, Harter P, Canon JL, Possinger K, Schmidt M, et al. A phase II trial to assess efficacy and safety of afatinib in extensively pretreated patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Tr.* 2012;13(4(3)):1149–59.
179. Lin NU, Winer EP, Wheatley D, Carey L a, Houston S, Mendelson D, et al. A phase II study of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing after trastuzumab. *Breast Cancer Res Tr.* 2012;133(3):1057–65.
180. Yang JC-H, Shin J-Y, Su W-C, Hsia T-C, Tsai C-M, Ou S-H, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2012;13(5):539–48.
181. Miller V, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2012;13(5):528–38.
182. Murakami H, Tamura T, Takahashi T, Nokihara H, Naito T, Nakamura Y, et al. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):891–9.
183. Soria J, Cortes J, Massard C, Armand J. Phase I safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of BMS-599626 (AC480), an oral pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2012;23(2):463–71.
184. Schwartz GK, Maki RG, Ratain MJ et al. Brivanib (BMS-582664) in advanced soft-tissue sarcoma (STS): biomarker and subset results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:Abstract 10000.
185. Kurzrock R, Cohen EE SS et al. Long-term results in a cohort of medullary thyroid cancer (MTC) patients (pts) in a phase I study of XL-184 (BMS 907351), an oral inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. *J Clin Oncol.* 2010;28(supl):Abstract 5502.
186. Kurzrock R, Sherman SJ, Ball DW, Forastiere A a, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2660–6.
187. Sridhar SS, Mackenzie MJ HS et al. Activity of cediranib (AZD2171) in patients (pts) with previously untreated metastatic renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol.* 2008;26:Abstract 5047.
188. Gadgeel SM, Wozniak A, Edelman MJ et al. Cediranib, a VEGF receptor 1, 2, and 3 inhibitor, and pemetrexed in patients (pts) with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2009;29(15S):Abstract e19007.
189. Fiedler W, Mesters R, Heuser M, Ehninger G, Berdal WE, Zirngiebel U, Robertson JD, Puchalski TA, Collins B, Jürgensmeier JM SH. An open-label, Phase I study of cediranib (RECENTIN) in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(2):196–202.
190. Ramalingam S, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios C. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3337–44.
191. Mok T, Spigel DR PK et al. Efficacy and safety of PF-00299804 (PF299), an oral, irreversible, pan-human epidermal growth factor receptor (pan-HER) tyrosine kinase inhibitor (TKI), as first-line treatment (tx) of selected patients (pts) with

- advanced (adv) non-small cell lung cancer. *J Clin Invest.* 2010;28(15 suppl):Abstract 7537.
192. Fowler N, Sharman JP, Smith SM et al. The Btk inhibitor, PCI-32765, induces durable responses with minimal toxicity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: results from a phase I study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010 November 19. 2010;116(21):964.
193. Zhao Q, Shentu J, Xu N, Zhou J, Yang G, Yao Y, et al. Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors. *Lung Cancer.* Elsevier Ireland Ltd; 2011;73(2):195–202.
194. Tannir N, Wong Y, Kollmannsberger C et al. Phase 2 results of ABT-869 treatment in patients with advanced renal cell cancer (RCC) after sunitinib failure. *Ejc Supplements.* 2009;7:425.
195. Tan E-H, Goss GD, Salgia R, Besse B. Phase 2 Trial of Linifanib (ABT-869) in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):5–7.
196. E. Tan, R. Salgia, B. Besse, G. Goss, D. R. Gandara, N. Hanna, J. Steinberg, J. Steinberg, J. Qian DMC. ABT-869 in non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):Abstract 8074.
197. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, Bouché O, Adenis A, Domont J, Cioffi A, Ray-Coquard J, Lassaou N, Bonvalot S, Moussy A, Kinet JP HO. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1344–51.
198. Ustun C, DeReimer DL, Akin C. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res.* Elsevier Ltd; 2011;35(9):1143–52.
199. Sherman SJ, Wirth LJ, Droz JP et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(25):31–42.
200. Schlumberger M, Elisei R BL et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib (AMG 706) in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3794–801.
201. Sawaki A, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, Doi T, Koseki M, et al. Phase II study of motesanib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors with prior exposure to imatinib mesylate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(5):961–7.
202. Benjamin RS, Schöffski P, Hartmann JT, Van Oosterom A, Bui BN, Duyster J, et al. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(1):69–77.
203. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, Jiang Z, Paridaens R, Tan AR, Awada A, Ranade A, Jiao S, Schwartz G, Abbas R, Powell C, Turnbull K, Vermette J, Zacharchuk C BR. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1301–7.
204. Chow L, Gupta S, Herishman DL et al. Efficacy and safety of neratinib (HKI-272) in combination with paclitaxel in Her2+ metastatic breast cancer. *Poster apresentado no 33º Simposium Anual do Cancro da Mama de San Antonio, San Antonio, Texas.* 2010;Abstract P3–14–04.
205. Staroslawska E, Dirix L, Luu T et al. Safety and efficacy of neratinib (HKI-272) plus vinorelbine in the treatment of patients with ErbB2+ metastatic breast cancer with anti-Her2 therapy. *Cancer res.* 2010;70(24):Supp 2.
206. Swaby R, Blackwell K, Jiang Z, Sun Y, Dieras V, Al. E. Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: A phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):Abstract 1004.
207. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, Stopfer P, Gyorkffy S, Hanna N. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2010;16(10):2881–9.
208. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim D, Hansell D, Nicholson AG, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J.* 2011;365(12):1079–87.
209. George S, Lal R, Camidge DR et al. Final results of a dose escalation (DE), pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) study of two schedules of OSI-930 in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2009;27.
210. Younes A, Fanale M, McLaughlin P, Copeland A, Zhu J de CFS. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4161–7.
211. Verstovsek S, Deeg HJ, Odenike O et al. Phase 1/2 Study of SB1518, a Novel JAK2/FLT3 Inhibitor, in the Treatment of Primary Myelofibrosis. 116. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2010;p. 3082.
212. Verstovsek S, Odenike O, Scott B et al. Phase I Dose-Escalation Trial of SB1518, a Novel JAK2/FLT3 Inhibitor, in Acute and Chronic Myeloid Diseases, Including Primary or Post-Essential Thrombocythemia/ Polycythemia Vera Myelofibrosis. 114. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2009;p. 3905.

213. Infante JR, Camidge DR, Mileskin LR, Chen EX, Hicks RJ, Rischin D et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic phase I dose-escalation trial of PF-00562271, an inhibitor of focal adhesion kinase, in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1527–33.
214. Eisen T, Joensuu H, Nathan P et al. Phase II Trial of the Oral Multikinase Inhibitor Regorafenib (BAY 73-4506) as First-line Therapy in Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Carcinoma (RCC). *Eur J Cancer.* 2011;47:5517.
215. George S von MM, Heinrich MC et al. A multicenter phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST), after therapy with imatinib (IM) and sunitinib (SU). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):Abstract 10007.
216. Hannon R a, Finkelstein RD, Clack G, Iacona RB, Rimmer M, Gossiel F, et al. Effects of Src kinase inhibition by saracatinib (AZD0530) on bone turnover in advanced malignancy in a Phase I study. *Bone. Elsevier Inc.;* 2012;50(4):885–92.
217. Pardamani A, Gotlib JR, Jamieson C et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2011;29(786-796).
218. Mathew P, Tannir N, Tu S-M, Wen S, Guo CC, Marcott V, et al. Accelerated disease progression in prostate cancer and bone metastases with platelet-derived growth factor receptor inhibition: observations with tandutinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(4):889–96.
219. Doi T, Takiuchi H, Ohtsu A, Fuse N, Goto M, Yoshida M, et al. Phase I first-in-human study of TAK-285, a novel investigational dual HER2/EGFR inhibitor, in cancer patients. *Br J Cancer. Nature Publishing Group;* 2012;106(4):666–72.
220. Schiller JH, Akerley WL, Brugger W et al. Results from ARQ 197–209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung ca. *J Clin Oncol.* 2010;28(18S):Abstract LBA 7502.
221. Sequist L V, Von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3307–15.
222. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Res Ther.* 2011;63(8):1150–8.
223. Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Sato S, Kawabe T, Obi S, Kondo Y, Taniguchi M, Tagawa K, Ikeda M, Morizane C, Okusaka T, Arioka H, Shiina S OIM. A phase I/II trial of the oral antiangiogenic agent TSU-68 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(2):315–24.
224. Joensuu H, De Braud F, Grignani G, De Pas T, Spitalieri G, Coco P, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer.* 2011;104(11):1686–90.
225. Joensuu H, De Braud F, Coco P, De Pas T, Putzu C, Spreafico C, et al. Phase II, open-label study of PTK787/ZK222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2008;19(1):173–7.
226. Pietanza MC, Lynch TJ, Cho J, Chowhan MM, Pennell NA, Funke R, et al. XL647 — A Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor. 2012;7(1):219–26.

(Disponível em: Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro, alterado pela primeira vez pelo Decreto-Lei n.º 152/2012, de 12 de julho. Diário da República, 1.ª série, N.º 134, de 12 de julho de 2012)

As margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados são as seguintes:

PVA até...	Grossistas (margem calculada sobre o PVA)	Farmácias (margem calculada sobre o PVA)
€ 5	1,2 %	27,9 %
Entre € 5,01 e € 7	10,85 %	25,7 %, calculada sobre o PVA acrescido de € 0,11
Entre € 7,01 e € 10	10,6 %	24,4 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,20
Entre € 10,01 e € 20	10 %	21,9 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,45
Entre € 20,01 e € 50	9,2 %	18,4 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,15
Acima de € 50	€ 4,60	€ 10,35


Anexo IV. Novos modelos de Receita Médica

(Disponível em: Ofício Circular n.º1208/2013)

As principais alterações introduzidas no novo modelo de receita médica informatizada ou manual, introduzidas a 1 de abril de 2013, são:

- A prescrição obrigatória por DCI, salvo nas exceções previstas por lei (prescrição individualizada de medicamento de marca para o qual não exista genérico e prescrição individualizada com justificação técnica);
- Cada prescrição por DCI é representada por um novo código criado pelo INFARMED - CNPEM - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos. Este código abrange todos os medicamentos com AIM; agrupa, pelo, menos, o princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e n.º de unidades e, é representado em dígitos (total de 8, iniciado em 5) e código de barras;
- A receita passa a ser identificada com uma das seguintes siglas:
 - ✓ RN - receita de medicamentos;
 - ✓ RE - receita especial (psicotrópicos e estupefacientes);
 - ✓ MM - receita de medicamentos manipulados;
 - ✓ MD - receita de produtos dietéticos;
 - ✓ MDB - receita de produtos para autocontrolo da diabetes *mellitus*;
 - ✓ OUT - receita de outros produtos.
- O n.º de receita é constituído por 19 dígitos, passando as receitas renováveis a ter numeração única;
- A identificação do local de prescrição figura no lado oposto ao da vinheta médica;
- Existência de um local na frente da receita para o utente exercer o direito de opção (embora a opção do utente que prevalece é a efetuada no ato de dispensa do medicamento na farmácia);
- A receita manual apresenta um espaço pré-impresso relativo ao regime excecional de prescrição manual, para preenchimento do prescriptor.

EXEMPLO DE RECEITA INFORMATIZADA

Receita Médica N°	
 (representação em código de barras e caracteres)	
Utente (N.º do utente em código de barras e caracteres)	
Telefone R. C.	
Entidade Responsável	
N.º de Beneficiário (representação em código de barras e caracteres)	
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescrição)	(Nome profissional)
Especialidade	(Local de Prescrição)
Telefone	(representação em código de barras e caracteres)
R _x DCI (nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia)	N.º Estenoc
Identificação Ótica	Identificação Ótica
1. <i>Meloxicam, 15 mg, comprimido, blister – 60 unidade(s)</i>	
2. Prescrição por DCI	
3. CNPEM	
4.	
Validade: 30 dias	Pretendo exercer o direito de opção
Data: aa-aa-mm-dd	<input type="checkbox"/> Sim
	<input type="checkbox"/> Não
	(assinatura do Utente)

Nº de Receita

- Constituído por 19 dígitos
- Cada via da receita renovável tem numeração única

Identificação do local de prescrição

Prescrição por DCI e respectivo CNPEM

Código Nacional para a Prescrição Electrónica de Medicamentos

Agrupa, pelo menos, as seguintes características do medicamento: princípio activo, dosagem, forma farmacéutica e nº de unidades

Direito de opção do utente

Pode ser revogado se no acto da dispensa o utente tomar decisão contrária

EXEMPLO DE RECEITA MANUAL

Receita Médica N.º	
  <p>*9999999999999999999*</p>	
Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:	RECEITA MANUAIS, facção legal: <input type="checkbox"/> a) Fátima IRRMÁTICA <input type="checkbox"/> b) Fátima IRRMÁTICA <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) APL - 40 FACULDADE
Vinheta do Prescritor Capacidade: Telefone:	Vinheta do Local de Prescrição
R ₁ DCU/Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem N.º Extensão	
1	
Prescrição	
2	
Prescrição	
3	
Prescrição	
4	
Prescrição	
Validade: 30 dias Data: ____/____/____	Assinatura do Prescritor <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Pretendo exercer o direito de opção (Assinatura do Utente)

N.º de Receita
 - Constituído por 19 dígitos

Menção ao regime excepcional para prescrição manual

Identificação do local de prescrição

Direito de opção do utente
 Pode ser revogado se no acto da dispensa o utente tomar decisão contrária

Anexo V. Novo *layout* do verso da receita


(Disponível em: Ofício Circular n.º1208/2013)

As alterações introduzidas no novo *layout* do verso da receita, a 1 de abril de 2013, foram:


- Introdução de apenas uma única assinatura do utente (assina uma vez independente de ter exercido ou não o direito de opção, confirmando simultaneamente os medicamentos dispensados);
- Se um ou mais medicamentos dispensados tiver um PVP maior que o PVP5 (do 5º medicamento mais barato) o SIPHARMA imprimirá *Exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5º mais barato*;
- Se todos os medicamentos dispensados tiverem um PVP menor ou igual ao PVP5, o SIPHARMA imprimirá a frase: *Não exerci direito de opção*;
- Se uma receita conter apenas um medicamento prescrito e apresentar a justificação *exceção c) continuidade do tratamento superior a 28 dias*, e a farmácia dispensar um medicamento com preço inferior ao prescrito, farmácia tem que marcar a opção no SIPHARMA, para que este imprima a frase *Exerci o direito de opção por medicamento mais barato que o prescrito para a continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias*;
- Se todos os medicamentos dispensados não possuírem grupo homogéneo e consequentemente PVP5, o SIPHARMA não imprimirá qualquer frase.





Exemplo de um *layout* em que é dispensado um medicamento com preço superior ao 5º mais barato

FORMACIA CLINEX - LISBOA
 Dir. Ter.: DB
 Reg. C.R.C. 123456789



CAPITAL SOCIAL: 23.000 Euros
 NR de Contribuinte: 123456789
 DOCUMENTO PARA FACTURACAO
 01 - R/L/S: +26/3/25
 Rec.:
 Gen.:

VENDA - 0121 (2) 06/02/13


Prod PVP	PRef	Qt	Cosp	Utente	
 1) *2014797* - Haldol, 1 mg	2,25	0,00	1	2,02	0,23
 2) *2014801* - Haldol, 10 mg	9,98	0,00	1	8,98	1,60
 3) *2014806* - Haldol, 2 mg	3,81	0,00	1	3,43	0,38
 4) *2014803* - Haldol, 2 mg/ml	1,33	0,00	1	1,20	0,13
T: 17,37			4	15,63	1,74

Declaro que:
 as formas dispensadas as 4 embalagens
 de medicamentos constantes na receita e
 arastados as conselhos sobre a sua utilizacao.

Direito de opção:
 2.4 Exerço o direito de opção para o medicamento
 com preço superior ou 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente

Medicamentos dispensados com um PVP > PVP5

Código de venda para apoio na conferência e refacturação.

Funcionalidade a implementar no futuro.

Frase impressa quando um ou mais medicamentos dispensados tem um PVP > PVP5

Apenas uma assinatura do utente

Anexo VI. Lista de Escalões de comparticipação de medicamentos
(Disponível em Decreto-lei n.º48-A/2010, de 13 de maio)

Escalão A	90% do PVP
Escalão B	69% do PVP
Escalão C	37% do PVP
Escalão D	15% do PVP

Anexo VII. Mapa resumo de diplomas que regem participações especiais
(disponível no website da ANF, acessido a 16 de abril de 2013)

Diploma - Circulares		Indicações terapêuticas		Especialidades farmacêuticas		Participações especiais nas Farmácias	
Ano 2011	Despacho n.º 13020/2011, de 20 Setembro, publicado no Diário da República (II série) Circular n.º 12428/2011	Doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave e de moderadamente grave a grave	<u>Donepezilo</u> <u>Galantamina</u> <u>Memantina</u> <u>Rivastigmina</u>	Compaticipados pelo Escalão C (37% Reg. Geral/52% Reg. Especial), quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 13020/2011. Revoga o Despacho n.º 12459/2010, de 22 de Julho, publicado no Diário da República (II série) de 2 de Agosto. (Circular n.º 17217/2010)			
Ano 2010	Lei n.º 6/2010, de 7 de Maio, publicado no Diário da República (I série), de 7 de Maio. Circular n.º 44/2010	Psoríase	<u>Tacaclitol (Bonalfa)</u> <u>Betametazona + Calcipotriol (Daivobet)</u> <u>Calcipotriol (Daivonex)</u> <u>Triancinolona + Ácido salicílico (Localone)</u> <u>Acitretina (Neotigason)</u> <u>Calaquala (Regender)</u> <u>Calcitriol (Silkis)</u> <u>Betametazona + Calcipotriol (Xamiol)</u>	Compaticipados pelo Escalão A (90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para Psoríase, devendo o médico fazer na receita referência expressa à Lei n.º 6/2010.			
Ano 2009	Despacho n.º 14123/2009, de 12 de Junho, publicado no Diário da República (II série), de 23 de Junho. Circular n.º 62/2009 Alterado pelo Despacho n.º 12650/2012 de 27 de Setembro.	Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante	<u>Metotrexato</u> <u>Ledertrexato</u> <u>Metolict</u> <u>Metex</u>	Compaticipados pelo Escalão B (69% Reg. Geral/84% Reg. Especial), quando prescritos para o tratamento da Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante quando prescrito por médicos especialistas em reumatologia e medicina interna devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 14123/2009.			
Ano 2006	Despacho n.º 21249/2006, de 27 de Setembro, publicado no Diário da República (II série), de 18 de Outubro.	Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante	<u>Metotrexato</u> <u>Ledertrexato</u>	Compaticipado pelo Escalão B (69% Reg. Geral/84% Reg. Especial), quando prescritos para o tratamento da Artrite Reumatóide ou Espondilite Anquilosante quando prescrito por médicos especialistas em reumatologia e medicina interna, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 21249/2006. Compaticipado pelo Escalão B			

Diploma - Circulares		Especialidades farmacéuticas		Comparticipações especiais nas Farmácias	
Indicações terapêuticas					
<p>Ano 2009 Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril, publicado no Diário da República (II série), de 29 de Abril. Circular n.º 29/2010</p> <p>Alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009 de 30 de Abril; Despacho n.º 15443/2009, de 1 de Julho; Despacho n.º 35443/2010, de 23 de Março; Despacho n.º 8935/2010, de 16 de Maio e Despacho 12796/2012, de 12 de Outubro</p>	<p>Tratamento da Infertilidade</p>	<p>Antagonistas hipofisários Cetrotrelix (Cetroside) Ganirelix (Orgalutran)</p> <p>Estimulantes da ovulação e gonadotropinas Follitropina alfa (Gonal F) Follitropina beta (Puregon) Follitropina alfa + Lutropina alfa (Pergoveris) Gonadotropina coriônica (Pregnyl) Lutropina alfa (Luveris) Menotropina (Menopur) Uroliotropina (Bravelle)</p> <p>Análogos da hormona Libertadora de gonadotropinas. Gosereleina (Zoladex) Triptorrelina (Decapeptyl)</p>	<p>Comparticipados pelo Escalão B (69% Reg. Geral/ 84% Reg. Especial) quando prescrito para o tratamento da infertilidade, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10910/2009.</p>		
<p>Ano 2008 Despacho n.º 10.280/2008, de 11 de Março, publicado no Diário da República (II série) de 8 de Abril, sucessivamente Circular n.º 25/2008</p> <p>Alterado pelo Despacho n.º 1073/2008, de 19 de Agosto (Circular n.º 65/2008); Despacho n.º 29 986/2008, de 21 de Setembro (Circular n.º 85/2008); Despacho n.º 3302/2009, de 17 de Fevereiro; Despacho n.º 12.222/2009, de 14 de Maio; Despacho n.º 8776/2010, de 18 de Março; Despacho n.º 12.458/2010, de 23 de Julho; e Despacho 5835/2011, de 23 de Março.</p>	<p>Tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte</p>	<p>Buprenorfina Fentanilo Hidromorfona (Jurmista) Morfina</p>	<p>Comparticipados pelo Escalão A (90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para o tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10280/2008.</p>		
<p>Ano 2008 Despacho n.º 10279/2008, de 11 de Março, publicado no Diário da República (II série) de 8 de Abril, sucessivamente Circular n.º 24/2008</p> <p>Alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19 de Agosto (Circular n.º 05/2008); Despacho n.º 30995/2008, de 21 de Novembro (Circular n.º 05/2008); Despacho n.º 2285/2009, de 19 de Janeiro; Despacho n.º 6229/2009, de 17 de Fevereiro (Circular n.º 30/2009); Despacho n.º 12221/2009, de 14 de Maio; Despacho n.º 3725/2010, de 18 de Março; Despacho n.º 12457/2010, de 22 de Julho; pela declaração de rectificação n.º 1856/2009, de 23 de Julho e Despacho n.º 8926/2011, de 25 de Março.</p>	<p>Tratamento da dor oncológica moderada a forte</p>	<p>Buprenorfina Fentanilo Hidromorfona (Jurmista) Morfina</p>	<p>Comparticipados pelo Escalão A (90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescrito para o tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 10279/2008.</p>		

Diploma - Circulares		Indicações terapêuticas		Especialidades farmacêuticas		Comparticipações especiais nas Farmácias	
ANO 2007							
Despacho n.º 1234/2007, de 29 de Dezembro de 2006, publicado no Diário da República (II série), de 25 de Janeiro de 2007, Circular n.º "n.º 10/2007	Doença Inflamatória Intestinal	Budesonido Budenofalk Entocort Entocort Enema Messalazina Asacol Claversal Pentasa Salofalk Salofalk grânulos Metotrexato Lederitrexato Prednisolona Lepicortinolo Sulfassalazina Salazopirina EN	Participados pelo Escalão A (90% Reg. Geral/95% Reg. Especial), quando prescritos por médico especialista para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, em consultas de gastroenterologia, cirurgia geral, medicina interna e pediatria devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 1234/2007. Revoga o Despacho n.º 24257/2006, de 6 de Novembro, publicado no Diário da República (II série), de 27 de Novembro (Circular n.º 119/2006).				
ANO 2003							
Despacho n.º 11387-A/2003, de 23 de Maio, publicado no Diário da República (II série), de 9 de Junho, Circular n.º 88/2003	Lupus Hemofilia Hemoglobinopatias (Talassemia e Drepanocitose)	Medicamentos participados	Participa pelo Escalão A (100%), todos os medicamentos participados, destinados a doentes com lúpus, hemofilia ou hemoglobinopatia, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 11387-A/2003. Revoga o n.º 3 da Portaria 743/93, de 16 de Agosto, na redacção que lhe foi dada pela Portaria n.º 1062/94, de 03 de Novembro, publicada no Diário da República, (I série), de 2 de Dezembro.				
ANO 2001							
Despacho n.º 4521/2001, de 31 de Janeiro publicado no Diário da República (II série) de 5 de Março, Circular n.º 71/2001	Paramiloiose	Todos os medicamentos (participados e não participados)	Participa pelo Escalão A (100%), todos os medicamentos autorizados, destinados a doentes com paramiloiose desde que prescritos nas Unidades de Saúde integradas no SNS, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 4521/2001. Revoga o Despacho n.º 25/89, de 2 de Fevereiro, publicada no Diário da República, de 19 de Julho e o Despacho n.º 32/89 de 26 de Outubro, publicado no Diário da República, de 18 de Novembro.				
ANO 1999							
Despacho n.º 21094/99, de 14 de Setembro publicado no Diário da República (II série), de 6 de Novembro Circular n.º 144/1999	Modulação das características psico-tónicas na doença bipolar, patologia em que se verifica uma alternância entre os episódios de mania e depressão.	Priadel (carbonato de lítio)	Participa pelo Escalão A (100%), quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras, devendo o médico fazer na receita referência expressa ao Despacho n.º 21094/99.				

Anexo VIII - Listagem de programas especiais de participação

(disponível no website da ANF, acessado a 16 de abril de 2013)

RELACIONAMENTO COM LABORATÓRIOS - PROGRAMA DE APOIO ESPECIAL							
EMPRESA	PROGRAMA	VALIDAÇÃO		AIM	NOME	APRESENTAÇÃO	ORGANISMO(S) FACTURAÇÃO
		Cartão	Validação OnLine				
AstraZeneca	Eso+	N		5300918	Esomeprazol AstraZeneca	Comp gr 20 mg X 15	PS; PT
		N		5300934	Esomeprazol AstraZeneca	Comp gr 20 mg X 56	PW
		N		5300942	Esomeprazol AstraZeneca	Comp gr 40 mg X 56	PX; PZ
	Coração	S	S	5344858	Brilique	Comp rev 90 mg x 56	QX; QY
		S	S	5178165	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 50 mg X 10	
	SER+	S	S	5085212	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 50 mg x 60	GU
		S	S	5085220	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 200 mg x 10	GV
		S	S	5085238	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 200 mg x 60	GX
		S	S	5085246	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 300 mg x 10	GY
		S	S	5085253	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 300 mg x 60	
S		S	5085261	Seroquel SR	Comp. lib. prol. 400 mg x 60		
Astellas Farma, Lda	Programa Betmiga	*	*	5493135	Betmiga 25 mg	Comp lib. prol. 25 mg x 30	AS
		*	*	5493143	Betmiga 50 mg	Comp lib. prol. 50 mg x 30	
Bayer Portugal, SA	Ao ritmo da vida	S	S	5424403	Xarelto	Comp rev 20 mg x 28	ST
Bial	Apelo+	S	S	5067541	Prometax	Sist. Transd 9.50 mg/24h x30	GC; GE
		S	S	5067533	Prometax	Sist. Transd 4.60 mg/24h x30	
Biowell Europe, Lda	Programa Protecção Especial	N	N	7381764	FDC Nutri Senior	60 comprimidos	FD
		N	N	7381491	FDC Calcium 600mg + D	60 comprimidos	
		N	N	7381525	FDC Omega 3	100 Cápsulas	
		N	N	7381582	FDC Magnesium 500 mg	30 comprimidos	
		N	N	7381590	FDC Melatonin	60 cápsulas	
		N	N	7381524	FDC Glucosamin+chondroitin	60 comprimidos	
		N	N	7381640	FDC Prost Plus	60 cápsulas	
		N	N	7381509	FDC Vita E 400 + Selenio	60 cápsulas	
		Boehringer Ingelheim/Unifarma	MiCare	S	S	2840189	
S	S			2840288	Micardis	Comp 40 mg x 28	
S	S			2840684	Micardis	Comp 80 mg x 28	
S	S			4003687	Micardis Plus	Comp 40 mg / 12.5 mg x 14	
S	S			4003786	Micardis Plus	Comp 40 mg / 12.5 mg x 28	
S	S			4004289	Micardis Plus	Comp 80 mg / 12.5 mg x 28	
S	S			5104070	Micardis Plus	Comp 80 mg / 25 mg x 14	
S	S			5104104	Micardis Plus	Comp 80 mg / 25 mg x 28	
Bristol-Myers Squibb	Solidari	S		5056288	Abilify	Comp 10 mg X 14	OA
		S		5056387	Abilify	Comp 10 mg X 28	OB
		S		5056783	Abilify	Comp 15 mg X 14	OC
		S		5056882	Abilify	Comp 15 mg X 28	OD
		S	S	5115431	Axura	Comp (5mg)+(10mg)+(15mg)+(20mg) x 28	
Grünenthal, S.A	Programa Cuidar +	S	S	5115456	Axura	Comp 20 mg x 28	GL; GM; GN; GP
		S	S	4026282	Axura	Sol or 50 ml	
		S	S	4026282	Axura	Sol or 50 ml	

RELACIONAMENTO COM LABORATÓRIOS - PROGRAMA DE APOIO ESPECIAL

EMPRESA	PROGRAMA	VALIDAÇÃO		AIM	NOME	APRESENTAÇÃO	ORGANISMO(S) FACTURAÇÃO
		Cartão	Validação OnLine				
Lilly Portugal	Apelo Lilly	*	*	2440980	Zyprexa 2.5 mg	Comp rev x 28	LL; LM; LN; LO
		*	*	3151289	Zyprexa velotab 5mg	Comp orodisp x 28	
		*	*	3151388	Zyprexa velotab 10mg	Comp orodisp x 28	
		*	*	3273687	Zyprexa 7.5 mg	Comp rev x 28	
		*	*	2441681	Zyprexa 10 mg	Comp rev x 28	
		*	*	3495280	Zyprexa 15 mg	Comp rev x 28	
Lundbeck	Programa ADEST	S	S	5329073	Sycrest	Comp Sublingual 10 mg x 60	GF
NOVARTIS	Ciclocare	S		8742700	Sandimmun Neoral	Caps 25mg x 20	PE
		S		8742718	Sandimmun Neoral	Caps 25mg x 50	PF
		S		8742767	Sandimmun Neoral	Caps 50mg x 30	PG
		S		8742726	Sandimmun Neoral	Caps 100mg x 50	PH
		S		8611400	Sandimmun Neoral	Sol or 100mg/ml x 50ml	
	Apelo Especial	S		5064712	Exelon	Adesivo Transd 4.6mg/24h x 30u	Pi; PJ
S			5064720	Exelon	Adesivo Transd 9.5mg/24h x 30u		
Sanofi Pasteur MSD	Prevenção 4HPV	S	S	5039243	Gardasil	Vacina contra infeções por Papilomavirus Humano [6, 11, 16, 18] (recombinante, adsorvida).	HP
		S	S	7023671	Administração na farmácia da Vacina HPV		

* Obriga recolha do 2º código de barras impresso na embalagem e facturação detalhada

Anexo X. Situações passíveis de automedicação

(Disponível em: Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso)

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none">a) Diarreia.b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado).c) Pirose, enfartamento, flatulência.d) Obstipação.e) Vômitos, enjoo do movimento.f) Higiene oral e da orofaringe.g) Endoparasitoses intestinais.h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.i) Odontalgias.j) Profilaxia da cárie dentária.k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfeção oral.m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none">a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).c) Rinorreia e congestão nasal.d) Tosse e rouquidão.e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquicag) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none">a) Queimaduras de 1º grau, incluindo as solares.b) Verrugas.c) Acne ligeiro a moderado.d) Desinfeção e higiene da pele e mucosas.e) Micoses interdigitais.f) Ectoparasitoses.g) Picadas de insetos.h) Pitiríase <i>capitis</i> (caspa).i) Herpes labial.j) Feridas superficiais.l) Dermatite das fraldas.m) Seborreia.n) Alopecia.o) Calos e calosidades.p) Frieiras.q) Tratamento da pitiríase versicolor.r) Candidíase balânica.s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.t) Tratamento sintomático localizado
Nervoso/Psique	<ul style="list-style-type: none">a) Cefaleias ligeiras a moderadas.b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.d) Ansiedade ligeira temporária.e) Dificuldade temporária em adormecer.
Muscular/ósseo	<ul style="list-style-type: none">a) Dores musculares ligeiras a moderadas.b) Contusões.c) Dores pós-traumáticas.d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).e) Dores articulares ligeiras a moderadas.f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.

Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal. e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal. f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. <p>Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual.</p> <ul style="list-style-type: none"> g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato genitourinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicoso– terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

Anexo XI. Conceitos de documentos contabilísticos

Guia de Remessa: documento juridicamente vinculativo que indica que ocorreu o envio de mercadoria ou a prestação de serviços. Sem a existência deste documento, as mercadorias só podem ser entregues se já tiver sido criada uma fatura. Normalmente este documento acompanha as encomendas.

Fatura: documento emitido pelo vendedor e na qual constam as condições gerais da transação e o apuramento do valor a pagar pelo comprador. Quando não é a guia de remessa que acompanha a encomenda é a fatura. Quinzenalmente, os armazenistas enviam à farmácia uma fatura que resume todas as faturas diárias recebidas nos 15 dias anteriores. A fatura quinzenal é conferida tendo em conta as faturas diárias.

Recibo: documento emitido que comprova o pagamento. No ato de dispensa é emitido pela farmácia um recibo/fatura, pois além da transação é realizado o seu pagamento. À farmácia é emitida um recibo após o pagamento de uma fatura, comprovando assim o seu pagamento.

Nota de Devolução: serve de documento de transporte, e que comprova a devolução do produto ao vendedor. Quando a farmácia devolve produtos a um fornecedor, estes são acompanhados de uma nota de devolução, em que está devidamente justificado o seu motivo. Posteriormente o fornecedor emitirá uma nota de crédito caso aceite a devolução.

Nota de crédito: documento comercial emitido quando um vendedor dá um crédito ao um comprador. Na farmácia isto ocorre quando o comprador não recebeu, não encomendou ou devolveu encomenda e pagou. Deste modo o armazenista emite uma nota de crédito.

Inventário: Lista de produtos em *stock* e o seu valor.

Balancete: instrumento financeiro em que se visualiza a lista do total de débitos e créditos, juntamente com o saldo de cada uma delas. Este permite fazer um balanço entre os débitos e créditos da farmácia, de modo a efetuar a sua avaliação a um nível económico, num dado momento. Avalia a evolução económica da farmácia.

Anexo XII. Comparticipações especiais de medicamentos de dispensa exclusiva nos SFH

(Disponível em Dispensa em Farmácia Hospitalar. INFARMED [Internet]. [acedido a 9 de junho de 2013]. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Hospitalar)

Patologia especial	Âmbito	Legislação
Artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro	Despacho n.º 18419/2010, de 2/12, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12/01, Declaração de Rectificação n.º 286/2011, de 31/01, Despacho n.º 17503-A/2011, de 29/12 e Despacho n.º 14242/2012, de 25/10
Fibrose quística	Medic. comparticipados	Desp. 24/89, de 2/2; Portaria n.º 1474/2004, de 21/12
Doentes insuficientes crónicos e transplantados renais	Medicamentos incluídos no anexo do Desp. n.º 3/91, de 08 de Fevereiro	Despacho n.º 3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho n.º 11619/2003, de 22/05, Despacho n.º 14916/2004, de 02/07, Rectificação n.º 1858/2004, de 07/09, Despacho n.º 25909/2006, de 30/11, Despacho n.º 10053/2007 de 27/04 e Despacho n.º 8680/2011 de 17/06
Doentes insuficientes renais crónicos	Medicamentos contendo ferro para administração intravenosa; Medicamentos (DCI): Eprex (epoetina alfa); Neorecormon (epoetina beta); Retacrit (epoetina zeta); Aranesp (darbepoetina alfa); Mircera (Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta).	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
Indivíduos afetados pelo VIH	Medicamentos indicados para o tratamento da infecção pelo VIH, incluídos no Despacho n.º 280/96.	Desp. 14/91, de 3/7; Desp. 8/93, de 26/2; Desp. 6/94, de 6/6; Desp. 1/96, de 4/1; Desp. 280/96, de 6/9, alterado pelo Desp. 6 778/97, de 7/8 e Despacho n.º 5772/2005, de 27/12/2004
Deficiência da hormona de Crescimento na criança; Síndrome de turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de prader-willi; Terapêutica de substituição em adultos	Medicamentos contendo hormona de crescimento nas indicações terapêuticas referidas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho	Despacho n.º 12455/2010, de 22/07
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 8599/2009, de 19 de Março	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10
Síndrome de lennox-gastau	Taloxa	Desp. 13 622/99, de 26/5

Paraplegias espásticas familiares e ataxias cerebelosas hereditárias, nomeadamente a doença de Machado-Joseph	Medicação antiespástica, anti-depressiva, indutora do sono e vitamínica, desde que prescrita em consultas de neurologia dos hospitais da rede oficial e dispensada pelos mesmos hospitais	Despacho n.º 19 972/99 (2.ª série), de 20/9
Profilaxia da rejeição aguda de transplante renal alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda do transplante cardíaco alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Profilaxia da rejeição aguda de transplante hepático alogénico	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 6818/2004 (2.ª série), de 10 de Março	Despacho n.º 6818/2004, de 10/03, alterado pelo Despacho n.º 3069/2005, de 24/01, Despacho n.º 15827/2006, de 23/06, Despacho n.º 19964/2008, de 15/07, Despacho n.º 8598/2009, de 26/03, Despacho n.º 14122/2009, de 12/06, Despacho n.º 19697/2009, de 21/08, Despacho n.º 5727/2010, de 23/03, Despacho n.º 5823/2011, de 25/03, Despacho n.º 772/2012, de 12/01, Declaração de retificação n.º 347/2012, de 03/02 e Despacho n.º 8345/2012, de 12/06
Doentes com hepatite c	Ribavirina; Peginterferão alfa 2-a; Peginterferão alfa 2-b	Portaria n.º 194/2012, de 18/04;
Esclerose múltipla	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 11728/2004 (2.ª série), de 17 de Maio	Despacho n.º 11728/2004, de 17/05; alterado pelo Despacho n.º 5775/2005, de 18/02, Rectificação n.º 653/2005, de 08/04, Despacho n.º 10303/2009, de 13/04, Despacho n.º 12456/2010, de 22/07 e Despacho n.º 13654/2012, de 12/10
Doentes acromegálicos	Análogos da somatostatina - Sandostatina®, Sandostatina LAR® (Octreotida); Somatulina®, Somatulina Autogel® (Lanreotida);	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04

Doentes acromegálicos	Tratamento de doentes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGIF-1 ou não foi tolerado - Somavert® (Pegvisomante)	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27/01; Retificação n.º 652/2005, de 06/04
Doença de crohn activa grave ou com formação de fistulas	Remicade® - (Infliximab); Humira® - (Adalimumab)	Despacho n.º 4466/2005, de 10/02, alterado pelo Despacho n.º 30994/2008, de 21/11.

Anexo XIII. Modelo de termo de responsabilidade a ser assinado pelo doente

(Disponível em: Circular Normativa nº01/cd/2012, de 31 de Novembro de 2012, Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar. INFARMED)

Modelo de Termo de Responsabilidade

Eu, _____, portador do C.C./B.I. n.º _____, pelo presente **declaro** ter recebido toda a **informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s)** que compõe(m) o meu tratamento e que periodicamente levanto na Unidade de Farmácia de Ambulatório do hospital _____, **responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas.** Responsabilizo-me também **por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.**

O utente:

Anexo XIV. Folheto informativo elaborado durante o estágio



GUIA

Sulfato ferroso 329,7 mg (Comprimidos de libertação prolongada)

Código: OICB.GUIA.FARM.01

Edição: 1

Revisão: 0

ARMAZENAMENTO Conservar o medicamento à temperatura ambiente (inferior a 25°C) em local seco, ao abrigo da luz e em local seguro. Manter este medicamento fora do alcance das crianças	ADMINISTRAÇÃO Tome os comprimidos inteiros e sem mastigar, de acordo a indicação do médico. A absorção do ferro é inibida pela ingestão de ovos ou leite. Café ou chá consumidos durante uma refeição ou uma hora após uma refeição podem inibir significativamente a absorção do ferro. Se tomar mais comprimidos do que deveria consulte um médico imediatamente ou dirija-se ao hospital mais próximo. Caso se tenha esquecido de tomar o medicamento continue o tratamento e tome a dose seguinte na hora certa. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES Antes de tomar, informe o seu médico, se sofre de problemas de intestino, estômago, se recebeu transfusões de sangue, se tem problemas no sangue, e todos medicamentos que toma, incluindo os medicamentos sem receita médica.	EFEITOS INDESEJÁVEIS Efeitos secundários muito comuns: náuseas, vômitos, dor ou desconforto abdominal, diarreia ou obstipação (prisão de ventre). Após a ingestão, as fezes apresentam cor negra.
CUIDADOS GERAIS - Não deixar de tomar o medicamento sem consultar o médico, mesmo que se esteja a sentir bem. - Se for hospitalizado, informe o pessoal médico de que está a tomar este medicamento.	
No final do tratamento devolva aos Serviços Farmacêuticos os medicamentos que tenham sobrado.	

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos.

Tel. 275330000 Ext.11903

Data de elaboração deste folheto: Junho de 2013

Fonte de Informação: Resumo das Características do Medicamento Ferro-Gradumet®, aprovado a 27 de Março de 2012



Anexo XVII. Composição e Competências da CFT

Composição - Artigo 23º do Decreto Regulamentar nº3/88, de 22 de janeiro:

“A comissão de farmácia e terapêutica é constituída, no máximo, por seis membros, conforme o determinado no regulamento interno do hospital, sendo metade deles médicos e metade farmacêuticos” e “é presidida pelo diretor clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, os restantes médicos são designados pela comissão médica e os farmacêuticos pelo pessoal técnico superior dos serviços farmacêuticos do quadro do hospital.”.

Competências - Artigo 24º do mesmo Decreto-Lei:

“Compete à comissão de farmácia e terapêutica:

- a) Atuar como um órgão consultivo e de ligação entre os serviços de ação médica e os farmacêuticos;
- b) Elaborar as adendas privativas de aditamento ou de exclusão ao formulário e ao manual de farmácia;
- c) Velar pelo cumprimento do formulário e suas adendas;
- d) Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitada pelo seu presidente, e sem quebra das normas de deontologia;
- e) Apreciar com cada serviço os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidos;
- f) Elaborar a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;
- g) Pronunciar-se sobre a aquisição de medicamentos que não constem do formulário, ou sobre a introdução de novos produtos.
- h) Propor o que tiver por conveniente, dentro das matérias da sua competência e das solicitações que receber.”

Anexo XVIII - Competências da CCI

(presente em Circular Normativa Nº18/DSQC/DSC, de 15 de outubro de 2007)

“Compete aos Órgãos de Gestão, através da CCI, cumprir as estratégias consignadas no Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção (PNCI), designadamente:

- a) Elaborar o Plano Operacional de Prevenção e Controlo de Infeção e implementar um sistema de avaliação das ações empreendidas;
- b) Implementar políticas e procedimentos de prevenção e controlo da infeção, e monitorizá-las através de auditorias periódicas. Proceder à revisão trienal das normas e sempre que surjam níveis de evidencia que o justifiquem;
- c) Conduzir a vigilância epidemiológica (VE) de acordo com os programas preconizados pelo PNCI e as necessidades das unidades de saúde;
- d) Investigar, controlar e notificar surtos de infeção, visando a sua efetiva prevenção;
- e) Monitorizar os riscos de infeção associados a novas tecnologias, dispositivos, produtos e procedimentos;
- f) Colaborar com o serviço de aprovisionamento na definição de características de material e equipamento clínico e não clínico com implicações no controlo e prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;
- g) Proceder, em articulação com os serviços de Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho e de Gestão de Risco, à avaliação do risco biológico em cada serviço e desenvolver recomendações específicas, quando indicado;
- h) Participar no planeamento e acompanhamento da execução de obras a fim de garantir a adequação à prevenção das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde;
- i) Participar no desenvolvimento e monitorização de programas de formação, campanhas e outras ações e estratégias de sensibilização;
- j) Participar e apoiar os programas de investigação relacionados com as Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde, a nível nacional e internacional.”

Anexo XIX - Composição e Competências da CES

Composição - Artigo 2º do Decreto-Lei n.º97/95, de 10 de maio:

“As CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.”.

Competências - Artigo 6º do mesmo Decreto-Lei:

“Compete às CES:

- a) Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;
- b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respetivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;
- e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respetivo;
- f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respetivo;
- g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respetivo.

No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar.”.

Anexo XX. Indicadores e objetivos de qualidade dos SFH do CHCB, EPE.

Processo	Indicador (I) / Objectivo (O)
Geral	(O) Aumentar o n.º de comunicações (oral e poster)
Geral	(I) Avaliar a satisfação dos colaboradores
Geral	(I) Avaliar a satisfação dos clientes internos
Geral	(I) Controlo da satisfação dos utentes de ambulatório
Geral	(O) Aumentar o registo de intervenções farmacêuticas
Aquisição	(O) Diminuir o número de pedidos urgentes
Aquisição	(I) Monitorizar o número de roturas de medicamentos
Conferência e armazenamento	(O) Diminuir o n.º de não Conformidade na entrada de medicamentos
Conferência e armazenamento	(I) Diminuir o número de regularizações efetuadas - armazém 10
Conferência e armazenamento	(I) Monitorizar o número de artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses
Conferência e armazenamento	(O) Diminuir a taxa de abate de medicamentos
Conferência e armazenamento	(I) Monitorizar o n.º de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos
Armazenamento/Gases medicinais	(I) Monitorizar as não conformidades no armazenamento
Ensaio clínico	(O) Monitorizar o controlo de stocks
Ensaio clínico	(I) Avaliar a adesão à terapêutica
Informação de medicamentos	(O) Aumentar o registo das informações cedidas
Informação de medicamentos	(I) Contabilizar o tempo de resposta às questões (% de respostas com demora superior a 30 minutos)
Informação de medicamentos	(I) Monitorizar o n.º de publicações da Newsletter dos Serviços Farmacêuticos
Farmacotecnia	(I) Diminuir o número de regularizações efetuadas - armazéns 13+armazem 10 respeitantes à farmacotecnia
Farmacotecnia	(O) Melhorar o tempo de entrega e preparação de citotóxicos
Farmacotecnia (citotóxicos)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de superfície
Farmacotecnia (citotóxicos)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de produto
Farmacotecnia (parentérica)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de superfície
Farmacotecnia (parentérica)	(I) Monitorizar o controlo microbiológico de produto
Farmacotecnia	(O) Controlo da qualidade dos manipulados
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na receção e validação das matérias-primas detetadas pelo sector de farmacotecnia
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na manga
Farmacotecnia	(I) Monitorizar o n.º de discrepâncias de stock na FDS, no carregamento
Farmacotecnia	(I) Monitorizar as não conformidades na reembalagem
Distribuição por níveis	(I) Diminuir o número de reclamações na distribuição por níveis
Distribuição por níveis	Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos com

	medicamentos para detectar e corrigir as não conformidades existentes nos stocks de apoio
Distribuição/Ambulatório	(I) Aumentar o n.º de folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa
Distribuição/Ambulatório	(I) Monitorizar o n.º de erros na dispensa (medicamento e dosagem) - só aplicável a doentes de ambulatório
Distribuição/Ambulatório	(I) Monitorizar a correcta imputação aos centros de custo
Distribuição/Ambulatório	(O) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazém 20
Distribuição /Estupefacientes	(I) Monitorizar o n.º de não conformidades na contagem de estupefacientes
Distribuição /Estupefacientes	(I) Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos
Distribuição /Estupefacientes/ Secretariado	(I) Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes
Distribuição /Hemoderivados	Aumentar o n.º de circuitos encerrados nos serviços Cirurgia 1, Medicina 1, Medicina 2, Especialidades Cirúrgicas, Bloco Operatório, Urgência -não aplicável a doentes em ambulatório
Distribuição /Hemoderivados	Encerrar 10 circuitos de hemoderivados aleatórios nos restantes serviços - não aplicável a doentes em ambulatório
Distribuição /Hemoderivados	(I) Monitorizar a devolução de hemoderivados nas 24 horas
Distribuição /Dose unitária	(I) Garantir o cumprimento do horário de entrega
Distribuição /Dose unitária	(I) Diminuir o número de regularizações efectuadas - armazém 12
Distribuição /Dose unitária	(O) Diminuir o n.º de erros de medicação distribuída em dose unitária
Distribuição /Dose unitária	(I) Monitorizar o n.º de não conformidades no armazenamento (armazém 12)
Farmacocinética	(O) Aumentar a percentagem de propostas aceites
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(O) Aumentar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(I) Monitorizar o n.º de visitas efectuadas aos serviços sem visita clínica organizada
Farmacovigilância e Farmácia Clínica	(I) Monitorizar o n.º de fármacos incluídos em farmacovigilância activa